



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE BIOCÊNCIAS

LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

JAQUELINE SIQUEIRA NUNES

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE BIOFILMES POLIMÉRICOS
CONTENDO B-LAPACHONA ENCAPSULADA EM LIPOSSOMAS**

Recife

2021

JAQUELINE SIQUEIRA NUNES

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE BIOFILMES POLIMÉRICOS
CONTENDO B-LAPACHONA ENCAPSULADA EM LIPOSSOMAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de Concentração: Biologia Aplicada à Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Nereide Stela Santos Magalhães

Coorientadora: Dra. Sarah Brandão Palácio

Recife

2021

Catálogo na fonte
Elaine C Barroso
(CRB4 1728)

Nunes, Jaqueline Siqueira

Caracterização físico-química de biofilmes poliméricos contendo B-lapachona encapsulada em lipossomas / Jaqueline Siqueira Nunes – 2021.

80 f.: il., fig., tab.

Orientadora: Nereide Stela Santos Magalhães
Coorientadora: Sarah Brandão Palácio

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, 2021.

Inclui referências.

1. Nanotecnologia 2. Celulose 3. Biopolímeros I. Magalhães, Nereide Stela Santos (orient.) II. Palácio, Sarah Brandão (coorient.) III. Título

620.5

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2021-136

JAQUELINE SIQUEIRA NUNES

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE BIOFILMES POLIMÉRICOS
CONTENDO B-LAPACHONA ENCAPSULADA EM LIPOSSOMAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de Concentração: Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovada em: 29/01/2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Nereide Stela Santos Magalhães (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira (Examinador Externo)
Centro Acadêmico de Vitória (CAV) - UFPE

Profa. Dra. Isabella Macário Ferro Cavalcanti (Examinador Externo)
Centro Acadêmico de Vitória (CAV) - UFPE

AGRADECIMENTOS

Primeiro de tudo, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades. Agradeço a ele também por manter a minha mãe ao meu lado, com a saúde que ela está hoje.

Agradeço aos meus irmãos (Janine, Noberto Junior, Gabrielly e Grazielly) e principalmente aos meus pais (Adriana e Noberto), que sempre me motivaram, entenderam as minhas faltas e momentos de afastamento e reclusão e me mostraram o quanto era importante estudar, mesmo não tendo eles a mesma oportunidade no passado.

A Professora Dra. Nereide Stela, obrigada pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou. Aqui lhe exprimo a minha gratidão.

A Sarah Palácio, pela coorientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes, obrigada por acreditar em mim e pelos tantos elogios e incentivos, você foi e está sendo muito mais que uma co-orientadora és uma amiga muito especial que pretendo ter sempre por perto.

A Alandson, por todo o incentivo, carinho, companheirismo durante todo este longo percurso. Obrigada por sempre acreditar na minha capacidade e por todo o amor e dedicação.

Ao Professor Dr. Marlus Chorilli e sua aluna Tais Cassia da UNESP obrigada pela colocação, paciência e disponibilidade.

Aos colegas de laboratório em especial a Sandrelli Meridiana e Iago Dillion, por lerem meus textos, corrigirem, tirar minhas dúvidas, me aconselharem e confiar em mim.

A banca profa. Dra. Mariane Cajubá e profa. Dra. Isabella Macário pela disponibilidade de participar da banca examinadora.

Por fim a todas múltiplas pessoas e instituições que durante o mestrado contei com o apoio direto ou indireto às quais estou profundamente grata.

“Sejam quais forem os resultados, com êxito ou não, o importante é que no final cada um possa dizer: fiz o que pude.”

(Louis Pasteur)

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar filmes poliméricos, obtidos a partir de blendas de celulose bacteriana (ZBP) com goma do caju (GC) ou celulose bacteriana com hidroxietilcelulose (HEC), contendo β -lapachona (β LAP) encapsulada em lipossomas (LIPO). Inicialmente, foram preparados os filmes poliméricos e realizadas as seguintes caracterizações: espessura, absorção vertical, porosidade, análise da taxa de permeabilidade ao vapor d'água, determinação do perfil de intumescimento, infravermelho com transformada de Fourier por reflectância total atenuada (FTIR-ATR), difração de raios X, análise térmica e bioadesão. As espessuras de todos os filmes poliméricos obtidos foram menores que 1mm, o que, de acordo com a literatura, é uma característica adequada para filmes poliméricos curativos. O filme contendo apenas ZBP obteve maiores valores para os parâmetros de absorção vertical, porosidade e bioadesão, 6,5 mm, 98,73% e 18,3898 N, respectivamente, quando comparado aos demais filmes poliméricos. Por sua vez, os filmes de ZBP/GC e ZBP/HEC-LIPO apresentaram as maiores taxa de permeabilidade ao vapor d'água de $6,832 \times 10^{-5}$ e $6,854 \times 10^{-5}$ (g.mm/h.m².Pa), respectivamente. Além disto, os filmes contendo GC apresentaram maiores taxas de intumescimento quando comparados aos demais filmes obtidos, atingindo um aumento de cerca de 4 vezes de seu volume original. Os resultados obtidos nas análises térmicas e de FTIR-ATR das blendas poliméricas contendo lipossomas (ZBP/HEC-LIPO, ZBP/HEC-LIPO- β LAP, ZBP/GC-LIPO e ZBP/GC-LIPO- β LAP), sugeriram a eficaz incorporação destas partículas na estrutura dos filmes poliméricos, pois apresentaram apenas as bandas e eventos térmicos característicos das blendas iniciais, ZBP/HEC e ZBP/GC. Portanto, os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a incorporação da GC, do HEC e de lipossomas contendo ou não beta-lapachona ao gel de ZBP, origina filmes poliméricos com baixa espessura, alto grau de intumescimento, alta taxa de permeabilidade ao vapor d'água, alta porosidade e bioadesão, características que favorecem o processo de cicatrização, tornando-os promissores para serem testados em estudos *in vivo* como curativos cutâneos.

Palavras-chaves: Goma do caju. Celulose bacteriana. Nanotecnologia.

ABSTRACT

The present work aimed to develop and characterize polymeric films, obtained from blends of bacterial cellulose (ZBP) with cashew gum (GC) or bacterial cellulose with hydroxyethylcellulose (HEC), containing β -lapachone (β LAP) encapsulated in liposomes (LIPO). Initially, polymeric films were prepared and the following characterizations were carried out: thickness, vertical absorption orosty analysis of the water vapor permeability rate, determination of the swelling profile, infrared with Fourier transform by attenuated total reflectance (FTIR-ATR), diffraction of X-rays, thermal analysis and bioadhesion. The thickness of all polymeric films obtained was less than 1mm, which, according to the literature, is an adequate characteristic for curative polymeric films. The film containing only ZBP obtained higher values for the parameters of vertical absorption, porosity and bioadhesion, 6.5 mm, 98.73% and 18.3898 N, respectively, when compared to the other polymeric films. In turn, the ZBP / GC and ZBP / HEC-LIPO films had the highest water vapor permeability rates of 6.832×10^{-5} and 6.854×10^{-5} (g.mm/h.m².Pa) , respectively. In addition, the films containing GC showed higher swelling rates when compared to the other films obtained, reaching an increase of about 4 times of its original volume. The results obtained in thermal and FTIR-ATR analyzes of polymeric blends containing liposomes (ZBP / HEC-LIPO, ZBP / HEC-LIPO- β LAP, ZBP / GC-LIPO and ZBP / GC-LIPO- β LAP), suggested the effective incorporation of these particles in the structure of the polymeric films, since they presented only the bands and thermal events characteristic of the initial blends, ZBP / HEC and ZBP / GC. Therefore, the results obtained in this study demonstrated that the incorporation of GC, HEC and liposomes containing or not beta-lapachone to the ZBP gel, originates polymeric films with low thickness, high degree of swelling, high rate of permeability to d 'vapor. water, high porosity and bioadhesion, characteristics that favor the healing process, making them promising to be tested in in vivo studies as skin dressings.

Keywords: Cashew gum. Bacterial cellulose. Nanotechnology.

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura da pele	16
Figura 2 - Classificação dos curativos	18
Figura 3 - Diferentes rotas para obtenção de celulose	27
Figura 4 - Unidades de monossacarídeos presentes na GC	30
Figura 5 - Representação da estrutura da GC.....	31
Figura 6 - Estruturas químicas de lapachol (1) e β -lapachona (2)	33
Figura 7 - Estrutura lipossômica	34
Figura 8 - Esquema da análise de intumescimento	40
Figura 9 - Filmes poliméricos.....	42
Figura 10 - Permeabilidade ao vapor de água dos filmes poliméricos	46
Figura 11 - Perfil de intumescimento	47
Figura 12 - Espectros de FTIR-ATR das blendas de ZBP e HEC com e sem a incorporação dos lipossomas	49
Figura 13 - Espectros de FTIR-ATR do das blendas de ZBP e GC com e sem a incorporação dos lipossomas	50
Figura 14 - Calorimetria Diferencial de Varredura das blendas de ZBP e HEC com e sem a incorporação dos lipossomas	52
Figura 15 - Calorimetria Diferencial de Varredura das blendas de ZBP e GC com e sem a incorporação dos lipossomas	53
Figura 16 - Curvas termogravimétricas das blendas de ZBP e HEC com e sem a incorporação dos lipossomas.	54
Figura 17 - Curvas termogravimétricas das blendas de ZBP e GC com e sem a incorporação dos lipossomas	56
Figura 18 - Força bioadesiva dos filmes poliméricos.....	57

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Tipos principais de curativos disponíveis no mercado e suas principais características.	19
Tabela 2 - Alguns polímeros sintéticos usados na engenharia de tecidos.	21
Tabela 3 - Alguns polímeros naturais usados na engenharia de tecidos.	22
Tabela 4 - Espessura dos filmes poliméricos	43
Tabela 5 - Absorção vertical dos filmes poliméricos.	44
Tabela 6 - Porosidade dos filmes poliméricos	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

CB - Celulose Bacteriana

DRX - Difração de raios X

DSC - Calorimetria Diferencial de Varredura

FTIR - Infravermelho com transformada de Fourier

GC - Goma de caju

HEC - Hidroxietilcelulose

LIPO-βLAP - Lipossoma contendo β-lapachona

TG - Termogravimetria

ZBP - Biopolímero de *Zoogloea* sp.

ZBP/GC - Blenda polimérica do biopolímero de *Zoogloea* sp. com goma de caju

ZBP/GC-LIPO - Blenda polimérica do biopolímero de *Zoogloea*

ZBP/HEC-LIPO - Blenda polimérica do biopolímero de *Zoogloea* sp., com goma de caju incorporando lipossoma sem fármaco

ZBP/GC-LIPO-βLAP - Blenda polimérica do biopolímero de *Zoogloea* sp., com goma de caju incorporando lipossoma contendo β-lapachona

ZBP/HEC - Blenda polimérica do biopolímero de *Zoogloea* sp. com hidroxietilcelulose

ZBP/HEC- LIPO-βLAP - Blenda polimérica do biopolímero de *Zoogloea* sp., com hidroxietilcelulose incorporando lipossoma contendo β-lapachona

βLAP - β-lapachona

Sumário

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 PELE	16
2.2 CURATIVOS.....	17
2.2.1 Polímeros Sintéticos	20
2.2.2 Polímeros Naturais	21
2.2.3 Classificação dos curativos	23
2.2.3.1 Convencionais	23
2.2.3.2 Filmes	23
2.2.3.3 Hidrogéis	25
2.2.3.4 Esponjas	25
2.3 BIOPOLÍMEROS	26
2.3.1 Celulose bacteriana	26
2.3.2 Polímero do cajueiro	28
2.4 BLENDA POLIMÉRICAS	31
2.5 β -LAPACHONA	32
2.6 LIPOSSOMAS	34
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL.....	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
4 METODOLOGIA	37
4.1 PREPARAÇÃO DOS LIPOSSOMAS CONTENDO β -LAPACHONA.....	37
4.2 PREPARAÇÃO DAS BLENDA POLIMÉRICAS	37
4.3 INCORPORAÇÃO DOS LIPOSSOMAS NAS BLENDA POLIMÉRICAS.....	37
4.4 CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES	37
4.4.1 Espessura (ASTM D5729-97)	38
4.4.2 Absorção Vertical	38
4.4.3 Porosidade	38
4.4.4 Análise de permeabilidade ao vapor d' água (PVA)	39
4.4.5 Determinação do perfil de intumescimento	39
4.4.6 FTIR-ATR	40

4.4.7	Análise térmica – Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e Termogravimetria (TG)	40
4.4.8	Bioadesão	41
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1	FILMES	42
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES	42
5.2.1	Espessura	42
5.2.2	Absorção Vertical	43
5.2.3	Porosidade	44
5.2.4	Análise de permeabilidade ao vapor d'água	45
5.2.5	Determinação do perfil de intumescimento	46
5.2.6	FTIR-ATR	47
5.2.7	Análise térmica – Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e Termogravimétrica (TG)	50
5.2.8	Bioadesão	56
6	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

Dentre os tipos de ferimentos que geralmente acarretam altos custos para a saúde pública e que são de difícil tratamento destacam-se: as incisões cirúrgicas de cicatrização de segunda intenção, queimaduras e úlceras crônicas, como venosas, pépticas e as diabéticas (WEISER et al., 2008; CHETTER et al., 2017). Lesões agudas e crônicas são consideradas um problema mundial de saúde pública atual e crescente. Estima-se que a cada ano sejam realizadas mais de 234 milhões de incisões cirúrgicas em todo o mundo (VARGAS et al., 2016; BEKESCHUS et al., 2017). Pesquisas apontam que anualmente ferimentos traumáticos atingem cerca de 50 milhões de pessoas a nível mundial e devido à cronicidade de tais ferimentos e ineficácia dos métodos utilizados, os gastos com o tratamento perpetuam-se com o tempo, principalmente em populações de países em desenvolvimento (VARGAS et al., 2016).

Um curativo ideal deve promover um ambiente úmido para a ferida, absorver o exsudato e proteger a pele contra infecções externas (ABDELRAHMAN et al., 2011). Uma grande gama de produtos tem sido lançada no mercado para o tratamento de feridas, principalmente curativos a base de polímeros sintéticos e naturais, como os hidrocoloides, hidrogéis, filmes e espojas (VARGAS et al., 2016).

A engenharia de tecidos, é a ciência que abrange um conjunto de técnicas para a reconstrução de novos órgãos e tecidos. A nanotecnologia tem sido aplicada para o desenvolvimento de nanocarreadores de fármacos que estimulam e auxiliam a cicatrização de feridas, assim como para o desenvolvimento de suportes celulares, nomeados *scaffolds*, com o objetivo de criar um microambiente favorável para o reparo tecidual (RAJANGAM; AN, 2013; PACELLI et al., 2017). Os *scaffolds* são matrizes de reconstrução celular provenientes da engenharia de tecidos. Estes materiais possuem várias funções, incluindo biocompatibilidade com tecidos do hospedeiro, taxa de biodegradação ajustável, produtos de degradação não tóxicos e porosidade adequada para o transporte de nutrientes e resíduos. Além disso, apresentam resistência mecânica apropriada para manter a atividade celular local, bem como a facilitar a atuação dos sistemas de sinalização molecular e mecânica, afim de otimizar a regeneração do tecido, sem provocar danos ao hospedeiro (WU, 2016).

Os filmes poliméricos são materiais promissores para o desenvolvimento de novos curativos, devido à sua biocompatibilidade, baixa citotoxicidade, biodegradabilidade e boas propriedades mecânicas (STOPPEL et al., 2015). As blendas poliméricas são misturas físicas entre pelo menos dois polímeros, que se apresentam com propriedades melhores quando comparadas aos seus componentes individuais (SHEHAP, 2008). Elas são derivadas de celulose vegetais e animais e parecem ideais para melhorar as propriedades dos filmes curativos, que provavelmente apresentarão vantagens específicas dos polímeros constituintes (RAHMANI DEL BAKHSHAYESH et al., 2018). Dentre os polímeros que se destacam para este uso, inclui-se os derivados de celulose.

A celulose bacteriana é um polímero natural utilizado como blenda no tratamento de queimaduras e feridas crônicas, principalmente devido à sua alta resistência mecânica, capacidade de retenção de água e permeabilidade a gases e líquidos (SULAEVA et al., 2015). Um biopolímero celulósico bacteriano tem sido produzido a baixo custo a partir do melão de cana-de-açúcar por flotação na forma de uma matriz gelatinosa (PATERSON-BEEDLE et al., 2000). O filme obtido a partir deste biopolímero apresenta baixa toxicidade e alta biocompatibilidade comprovadas em investigações *in vitro* e *in vivo*, podendo ser deixado *in situ* por períodos prolongados de tempo sem necessidade de trocas e sem perder suas características (DE LUCENA et al., 2015; PINTO et al., 2016). Além disto, esses filmes do biopolímero são flexíveis e resistentes permitindo a sua aplicação como curativos (CASTRO et al., 2004; MARQUES et al., 2007; MARTINS et al., 2013; DE LUCENA et al., 2015; SILVEIRA et al., 2015; CAVALCANTI et al., 2017).

Outro polímero utilizado como blenda é a goma de caju (*Anacardium occidentale* L.). Este polímero natural vem sendo bastante estudado quanto as suas características antimicrobianas (TORQUATO et al., 2004; CAMPOS et al., 2012; QUELEMES et al., 2017), anti-inflamatórias (SHIRATO et al., 2006) e antifúngicas (BAPTISTA et al., 2018) e por apresentar propriedades importantes de emulsificação, adesividade além de funcionar como estabilizante (PORTO; CRISTIANINI, 2018).

A incorporação dos princípios ativos em sistemas de liberação controlada como os *scaffolds* permite a formação de sistemas multifuncionais por meio do direcionamento de bioativos que contribuem no processo de regeneração tecidual. A β -lapachona (β LAP) é uma naftoquinona natural, extraída da casca da *Avellaneda*

tabebuia ou semi-sintetizada a partir do lapachol. A β LAP é conhecida por ter uma variedade de propriedades farmacológicas, incluindo atividades antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e antitumoral e cicatrizante (FU et al., 2011; KUMAGAI et al., 2012). Todavia, apesar das ações farmacológicas, a β LAP apresenta uma baixa solubilidade e toxicidade que limita sua ação *in vivo* (FERREIRA et al., 2010; FU et al., 2011; KUMAGAI et al., 2012). Assim, a encapsulação dessa molécula em sistemas de liberação controlada pode potencializar sua atividade biológica e melhorar suas características físico-químicas, além de reduzir sua toxicidade.

Os sistemas de liberação controlada, como os lipossomas, representam uma estratégia promissora para terapêutica de feridas, pois além de controlarem a liberação dos ativos no sítio da lesão, ainda aumentam estabilidade, diminuindo a perda de substâncias voláteis (PEREIRA et al., 2014). Lipossomas são vesículas que apresentam uma ou mais bicamadas fosfolipídicas concêntricas em volta de um núcleo aquoso. Estes nanocarreadores podem carrear biomoléculas, fármacos, agentes diagnósticos no núcleo aquoso ou na membrana fosfolipídica. A incorporação de lipossomas em *scaffolds* e hidrogéis assegura a liberação prolongada do fármaco no local de administração (HURLER et al., 2013; JANGDE et al., 2018). A utilização dos hidrogéis ou filmes poliméricos como veículos, proporciona ainda propriedades reológicas e mecânicas adequadas para a estabilização dos lipossomas incorporados, impedindo a agregação e coalescência das partículas. Por fim, as propriedades reológicas do hidrogel determinam seu tempo de retenção no local de administração, e podem, portanto, influenciar no resultado do tratamento terapêutico (MOURTAS et al., 2008; COHEN et al., 2012; HURLER et al., 2013).

Assim, a encapsulação da β -lapachona em lipossomas e a incorporação desses nanocarreadores em hidrogel e filmes poliméricos obtidos a partir dos polímeros naturais de celulose bacteriana, hidroxietilcelulose e da goma do cajueiro, pode potencializar a ação terapêutica desta molécula, além de melhorar o seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Desta forma, este trabalho teve como objetivo principal o desenvolvimento e caracterização dessa formulação inovadora como opção terapêutica para o tratamento de feridas cutâneas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PELE

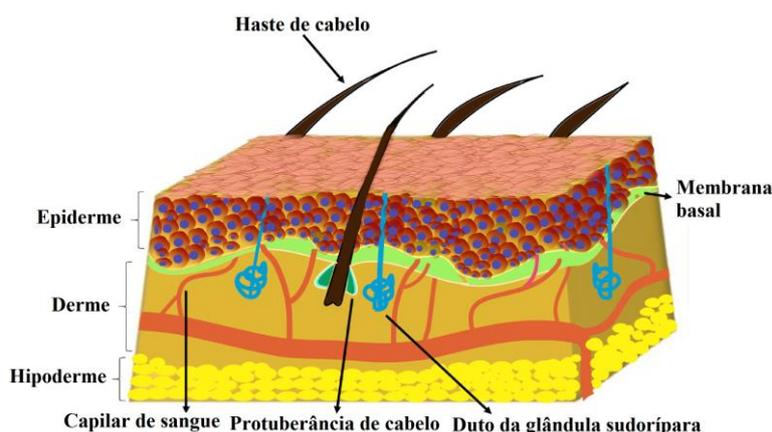
A pele é o maior órgão do corpo humano, e desempenha várias funções dentre elas: proteção dos órgãos internos e fornecendo propriedades de barreira para o ambiente externo e patógenos prejudiciais (CLARK; GHOSH; TONNESEN, 2007; CHOUHAN; MANDA, 2020).

O tecido da pele consiste em três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme, como mostrado na Figura 1 (PASPARAKIS; HAASE; NESTLE, 2013 A epiderme é uma camada externa da pele e não possui vasos, ela é composta pelos queratinócitos, melanócitos, dendríticos e células T (SIMPSON; PATEL; GREEN, 2011; TER HORST et al., 2018).

A segunda camada é a derme que consiste em vasos sanguíneos, canais linfáticos, nervos sensoriais, componentes da matriz extracelular, células e apêndices cutâneos, essa camada atua como uma malha que fornece resistência e elasticidade aos tecidos da pele (LAI-CHEONG; MCGRATH, 2013).

E por fim a camada mais profunda da pele que é a hipoderma, ela consiste em tecidos conjuntivos adiposo e areolar (RIVERA-GONZALEZ; SHOOK; HORSLEY, 2014). Esta camada contém vasos sanguíneos, nódulos linfáticos, nervos, glândulas e diferentes tipos de células (LAI-CHEONG; MCGRATH, 2013).

Figura 1 - Estrutura da pele



Fonte: Chouhan e Manda (2020).

O tecido da pele está constantemente exposto a fatores ambientais prejudiciais, quando a pele é danificada ocasionando feridas, o processo de cicatrização lenta e o tratamento incorreto prolongam o tempo de hospitalização, aumentam a probabilidade de infecção e afetam diretamente a qualidade de vida do paciente (ZENG et al., 2018).

Uma ferida é uma ruptura na estrutura e na função da pele que cria uma cavidade, que precisa ser reparada e regenerada, embora o tecido da pele tenha propriedades de autorreparação, tipos específicos de feridas, como úlceras diabéticas, queimaduras e feridas crônicas, não cicatrizam (CLARK; TONNESEN, 2007). Essas feridas que não cicatrizam requerem cirurgias ou curativos que auxiliam no processo de cicatrização (CHOUHAN et al., 2019).

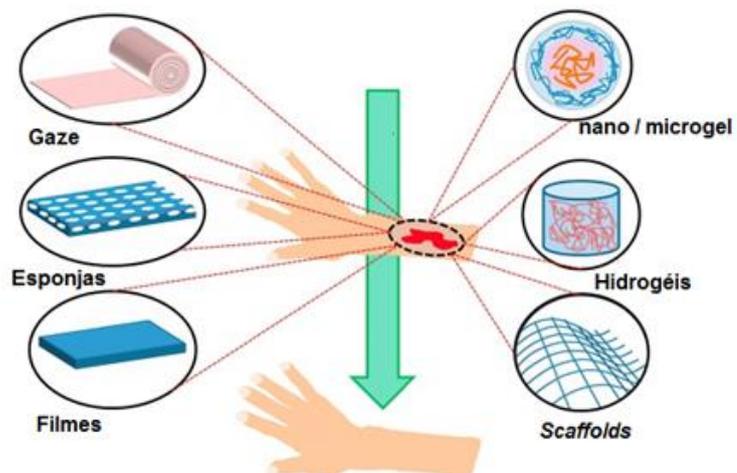
2.2 CURATIVOS

O curativo contribui no processo de cicatrização, protegendo a ferida de microrganismos exógenos (HAYES; SU, 2011), atuando como barreira física e mecânica para prevenir a perda de sangue e novas lesões (MNDLOVU et al., 2019), além da absorção de exsudatos em caso de queimaduras e feridas crônicas (QUEEN et al, 2004; AMBEKAR; KANDASUBRAMANIAN, 2019).

O tipo de curativo deve ser essencial para evitar trauma secundário e danos (HAYES; SU, 2011), devendo permitir a passagem de oxigênio para a pele, durante cada estágio da cicatrização. Os curativos retentores de umidade têm sido bastante utilizados em feridas, devido à sua capacidade de proporcionar um ambiente úmido para uma cicatrização eficaz (PAWAR; TETTEH; BOATENG, 2013).

Atualmente, os tipos de curativos variam desde uma gaze convencional a curativos modernos com diferentes materiais e formas que se adequam a um determinado tipo de ferida (Fig. 2 e Tab. 1). Diversos tipos de materiais naturais ou sintéticos vêm sendo aplicados como curativos, porém os polímeros naturais têm sido mais utilizados devido à sua biocompatibilidade, baixa imunogenicidade e funções clínicas em comparação aos polímeros sintéticos (BHATIA, 2016), podendo ser produzidos em variadas formas, como filmes, esponjas e hidrogéis (BUENO et al., 2016; CHEN et al., 2017; SILVA et al., 2017).

Figura 2 - Classificação dos curativos



Fonte: Ambekar e Kandasubramanian (2019).

Tabela 1 - Tipos principais de curativos disponíveis no mercado e suas principais características

Tipo	Descrição	Vantagens	Desvantagens	Exemplos	Referências
Hidrogéis	São utilizados principalmente para manter o ambiente úmido das feridas.	Pouca interferência no leito da ferida. Produzem curativos flexíveis, não antigênicos e permeáveis à água, oxigênio e metabólitos.	Não pode ser usado em feridas cirúrgicas fechadas por apresentar pouca capacidade de absorção de exsudato e requerem a troca frequente.	Dermagran®, Duoderm gel®, Hydrosorb®, Hydrosorb Plus®, Hypligel®	Hilton et al., 2004; Fonder et al., 2008; Dumville et al., 2012.
Filmes	São utilizados diretamente na ferida ou em associação com outros tipos de curativos, a fim de melhor fixar aqueles no leito da ferida ou melhorar suas propriedades de barreira a fluidos	Transparentes, duráveis, conformáveis, fáceis de manipular, adesivos, semipermeáveis ao oxigênio e ao vapor de água e, geralmente, impermeáveis aos líquidos e à contaminação bacteriana.	Devem ser usados apenas para feridas com poucos exsudatos. Curativos protetores em feridas por pressão superficial e que necessitem de poucas trocas semanais.	Tegaderm®, Opsite®, Bioclusive®, Hydrofilm®.	Hilton et al., 2004; Jeffcoate, Price e Harding, 2004; Weller e Sussman, 2006; Fonder et al., 2008;
Esponjas	São usados para aplicações em feridas de drenagem moderada a alta. A sua capacidade de absorver exsudatos geralmente depende do material polimérico e da espessura.	Altamente absorventes, protetores e adaptáveis às superfícies do corpo, além disso, são fáceis de manipular e podem ser adaptados ao tamanho de ferida.	Não devem ser usados em feridas secas ou com pouco exsudato.	Lyof foam®, Allevyn®.	Hilton et al., 2004; Weller e Sussman, 2006; Fonder et al., 2008; Skorkowska-Telichowska et al., 2013.
Convencionais	São utilizados para cobertura de lesões pouco exsudativas, para a contenção de sangramentos ou para a cobertura de feridas cicatrizadas por primeira intenção.	Baixo custo e facilidade de uso.	Pouca capacidade de absorção do exsudato, exigem trocas frequentes, precisam de cobertura secundária e fixação, possibilidade de maceração das áreas adjacentes à ferida, devido a extravasamento de líquidos.	Gaze MelhorMed®, Gaze Descarpac®, Gaze cremer®.	Franco e Gonçalves, 2008; Irion, 2012.

2.2.1 Polímeros Sintéticos

Os polímeros sintéticos (Tabela. 2) são amplamente utilizados como biomateriais na medicina regenerativa, devido às suas características químicas e estruturais bem definidas, como à flexibilidade, permitindo controlar e ajustar as propriedades finais dos *scaffolds*, biocompatibilidade e a versatilidade de sua estrutura química (MOGOŞANU; GRUMEZESCU, 2014; BOATENG; CATANZANO, 2015). Alguns deles como poliésteres são biodegradáveis e, em geral, esses materiais são econômicos em comparação aos polímeros naturais SHEVCHENKO; JAMES; JAMES, 2010; MOGOŞANU; GRUMEZESCU, 2014; BOATENG; CATANZANO, 2015; DAVISON-KOTLER et al., 2018).

Geralmente, polímeros sintéticos possuem maior força mecânica que os polímeros naturais, o que permite uma troca de curativos com menor frequência. Eles podem ser produzidos por várias técnicas e podem ser usados junto com agentes bioativos para acelerar a cicatrização (MOGOŞANU; GRUMEZESCU, 2014; BOATENG; CATANZANO, 2015).

A principal desvantagem dos polímeros sintéticos é a interação celular relativamente baixa, sendo assim esses materiais geralmente recebem um tratamento de superfície ou são combinados em um material compósito para melhorar sua compatibilidade celular. Os tratamentos de superfície podem consistir em modificações químicas para reduzir a hidrofobicidade, por exemplo, inserindo grupos polares na superfície polimérica e melhorando a adesão direta das células ou envolver a adição de um componente biológico, como peptídeos de adesão. Combinar polímeros sintéticos e naturais em estruturas complexas é a melhor estratégia, uma vez que os polímeros naturais têm excelentes propriedades condutoras celulares decorrentes de sua função na matriz extracelular dos tecidos (SHEVCHENKO; JAMES; JAMES, 2010; DAVISON-KOTLER et al., 2018).

A produção de *scaffolds* de polímeros sintéticos que imitem a estrutura fibrilar física e a arquitetura em nanoescala da matriz extracelular dos tecidos são facilmente feitas usando uma variedade de técnicas como eletrospiação ou síntese (SUNDARAMURTHI; KRISHNAN; SETHURAMAN, 2014). As estruturas de nanofibras possuem propriedades físicas semelhantes ao tecido da pele, como alta porosidade e grande proporção de área de superfície/volume. A arquitetura em

nanoescala altera a ligação, proliferação e diferenciação celular, portanto, a utilização dessas estruturas oferece uma maneira poderosa de ajustar os efeitos biológicos de um tratamento de *scaffolds* (GARCÍA-GARETA et al., 2013; SHARMA et al., 2016).

Tabela 2 - Alguns polímeros sintéticos usados na engenharia de tecidos.

Polímeros sintéticos	Vantagens	Desvantagens	Referências
Policaprolactona (PCL)	Biocompatível, biodegradável, usado como estabilizador, alta resistência mecânica.	Baixa taxa de degradação.	Ahmed, Dare e Hincke, 2008.
Polimetilmetacrilato (PMMA)	Alta resistência à compressão rígida.	Não biodegradável, baixa resistência à tração	Liu et al., 2009; Sharma et al., 2014.
Poli ácido L-láctico (PLLA)	A degradabilidade hidrolítica, sobrevivência celular de células-tronco nervosas e condrócitos, mantendo a produção de colágeno, glicosaminoglicano e elastina.	Longa taxa de degradação, hidrofóbico, baixa adesão celular	Azevedo et al., 2003; Ahmed, Dare e Hincke, 2008; Villarreal-Gómez et al., 2014; Cornejo-Bravo et al., 2014.
Ácido poliglicólico (PGA)	Suporta vários tipos celulares, mantém a produção de filamentos elásticos e colágeno pelas células.	Baixa solubilidade em solventes orgânicos e hidrofílico, alta taxa de degradação; deve ser usado em baixas concentrações, pois podem causar inflamação nos tecidos e possíveis danos	Cornejo-Bravo et al., 2014.
Poliuretano (PU)	Resistência mecânica flexível e biocompatível	Não biodegradável	Van de Velde e Kiekens, 2002.

2.2.2 Polímeros Naturais

Polímeros naturais (Tabela. 3) são polímeros produzidos por microrganismos, plantas e animais (LIN; DUFRESNE, 2014). Nos últimos anos, a aplicação de polímeros naturais em materiais biomédicos tem recebido ampla atenção, incluindo administração de fármacos, curativos e *scaffolds* na engenharia de tecidos (LIN; DUFRESNE, 2014; KHAN et al., 2019).

Esses polímeros são preferíveis de serem utilizados como curativos, pois são semelhantes aos tecidos humanos do que os sintéticos ou semi-sintéticos, e, portanto, vêm sendo bastante estudados para aplicações no tratamento de feridas (GÜNEŞ; TIHMINLIOĞLU, 2017; SCHOUKENS, 2019). No entanto os polímeros naturais possuem uma série de vantagens e desvantagens. A capacidade em se comunicar

com os sistemas biológicos, compatibilidade metabólica, não imunogenicidade e capacidade de degradação enzimática são algumas das vantagens. Por outro lado, estes polímeros apresentam algumas desvantagens, como a sensibilidade à temperatura, pois os polímeros naturais são degradados antes de atingirem seu ponto de fusão, além de sua estrutura complexa que dificulta o seu processamento industrial (SONIA; SHARMA, 2012).

Dentre os polímeros naturais destacam-se: alginato, quitosana, colágeno, amido e celulose (JORFI; FOSTER, 2015; GARCÍA-GONZÁLEZ et al., 2018). Dos polímeros naturais acima citados, a celulose é o polímero natural mais abundante na Terra (ZHU et al., 2016).

A celulose e seus derivados são ideais como curativos, pois são biocompatíveis, entretanto não são biodegradáveis porque as células humanas não produzem enzimas para a metabolização e quebra dessas moléculas. A biocompatibilidade da celulose pode ser melhorada com a combinação de outros polímeros, além de poder ser impregnada com agentes antimicrobianos, anti-inflamatórios e anestésicos (MOURA et al., 2013).

Tabela 3 - Alguns polímeros naturais usados na engenharia de tecidos

Polímeros naturais	Vantagens	Desvantagens	Referências
Colágeno	Biodegradação, não tóxico e biocompatível.	Alto custo, degradação rápida. Não biodegradável no tecido humano, sensível a enzimas bacterianas;	Glowacki e Mizuno, 2008.
Celulose	Não tóxico, estabilidade à temperatura e variações de pH.	pode induzir reação imunológica de fraca a moderada no local da lesão.	Shang et al., 2010.
Lignina	Baixo custo, hidrofílicos e hidrofóbicos, antioxidantes, antibacterianas, antivirais e biocompatíveis.	Peso molecular com grande variabilidade, insolúvel em água.	Brodin, 2009; Tommila et al., 2013.
Quitosana	Biodegradável, biocompatível, solúvel em pH baixo, antibacteriana.	Insolúvel em pH neutro.	Pillai e Sharma, 2009; Lee et al., 2014.
Amido	Biodegradável, baixo custo e hidrofílico.	Baixa resistência térmica e ao cisalhamento.	Kaur, Singh e Liu, 2007.

2.2.3 Classificação dos curativos

2.2.3.1 Convencionais

Os curativos convencionais compreendem gazes, emplastros, curativos naturais ou sintéticos e algodão (BOATENG et al., 2008; DHIVYA, PADMA, SANTHINI, 2015). Os curativos de gaze são feitos de fibras tecidas e não tecidas de algodão, rayon e poliéster (JONES, 2006). Acessível e economicamente viável eles são apropriados para ajudarem na drenagem da ferida, mas à medida que os curativos secam, eles se tornam aderentes ao leito da lesão, levando à uma remoção traumática e dolorosa (LIU et al., 2018).

Os curativos convencionais precisam ser trocados com frequência o que os tornam mais caros, podendo, inclusive, causar danos teciduais repetitivos (BOATENG et al., 2008). A gaze, por exemplo, coberta com parafina, zinco, iodo ou vaselina ajuda a evitar a dissecação e oferece uma cobertura não aderente (JONES, 2006; BOATENG et al., 2008; DHIVYA, PADMA, SANTHINI, 2015).

As bandagens são frequentemente usadas em conjunto com curativos, e suas funções dependem da sua composição, seja de algodão, celulose ou poliamida (JONES, 2006; DHIVYA, PADMA, SANTHINI, 2015). Todas as ligaduras de algodão, celulose e poliamida podem ser usadas para retenção de curativos leves, enquanto as ligaduras elásticas de alta compressão são usadas para compressão sustentada em casos de insuficiência venosa e linfedema (JONES, 2006; BREDOW et al., 2018).

Os curativos convencionais foram substituídos, em grande parte, por curativos de filmes de hidrogéis e esponjas para permitir a manutenção de um ambiente úmido para a cicatrização (BOATENG et al., 2008).

2.2.3.2 Filmes

Os filmes são estruturas altamente elásticas e flexíveis, compostas por polímeros que permitem a troca de O₂ e CO₂, bem como a transmissão de vapor de água por meio da membrana, evitando a desidratação da ferida, proporcionando assim um ambiente para a cicatrização úmida da ferida e também evitam a penetração de bactérias (STASHAK; FARSTVEDT; OTHIC, 2004; NAPAICHAYANUN et

al., 2019). Além disso, por ser adaptável, o curativo em forma de filme é útil para aplicação em áreas flexíveis do corpo, como juntas (MOURA et al., 2013).

Esses curativos proporcionam um ambiente protetor, e podem permanecer no local por até 7 dias. E eles podem ser usados em cima de compressas ou curativos de esponjas, em feridas exsudativas, também podem ajudar na redução do atrito quando aplicados à pele intacta em áreas vulneráveis. É necessário cuidado ao remover os filmes, pois o adesivo pode danificar a camada epidérmica da pele (ABDELRAHMAN; NEWTON, 2011).

Estudos sugerem que filmes de blendas poliméricas são mais vantajosas que filmes poliméricos compostos por apenas um tipo de material, além de ser uma abordagem simples para melhorar suas propriedades mecânicas (THU; ZULFAKAR; NG, 2012).

Um estudo realizado por Pei et al. (2008) produziu filmes de quitosana, acetato de polivinilo (PVA) e alginato. Esses filmes exibiram características apropriadas de ligação entre os três polímeros. A caracterização física do filme de quitosana-PVA-alginato apresentou transmitância de luz, controle da taxa de transmissão de vapor d'água e capacidade de drenagem de fluidos, além de atividade antimicrobiana eficaz nas culturas de *S. aureus* e *E. coli*. Assim, os resultados indicaram que o filme composto de quitosana-PVA-alginato tem potencial para aplicação como curativos.

Zhang et al. (2015), desenvolveram filmes de quitosana e PVA, esses filmes mostraram excelentes propriedades mecânicas, além de melhorar a taxa de intumescimento, o que pode impedir o acúmulo de exsudatos. Esses filmes possuem permeabilidade ao vapor d'água e ao oxigênio, biocompatibilidade, possibilitando a desidratação da ferida e acelerando o reparo tecidual, além de atividade antimicrobiana impedindo a proliferação bacteriana na superfície da ferida.

Li et al. (2019), compararam filmes de celulose bacteriana (CB) e CB com ácido hialurônico (AH). Os filmes de CB/AH têm uma melhor capacidade de captação de água que a CB pura, maior tensão de ruptura, biocompatibilidade, baixa toxicidade, transmissão de vapor d'água, sendo assim, a blenda tornou os filmes de CB/AH apropriados para cicatrização de feridas *in vitro* e *in vivo*. Assim, os filmes de CB/AH são candidatos ideais como curativos para reparo da pele, o que pode beneficiar os pacientes, reduzindo a dor e diminuindo a internação hospitalar.

2.2.3.3 Hidrogéis

Os hidrogéis são redes tridimensionais de cadeias poliméricas hidrofílicas possuindo entre 90 a 99% de água e facilita a transferência de oxigênio e massa (SELIKAR, 2012). Eles são obtidos a partir de polímeros naturais ou sintéticos (MIYATA, 2010).

Nas últimas décadas, os hidrogéis vêm recebendo aplicação na engenharia de tecidos devido à sua alta biocompatibilidade, baixa imunogenicidade e citotoxicidade, facilidade de funcionalização e propriedades físico-químicas ajustáveis (HOFFMAN, 2012). Os sistemas poliméricos são excelentes substratos para transplante e diferenciação celular, regeneração endógena, administração sustentada de fármacos, bioestéticas e cicatrização de feridas (HOFFMAN, 2012 ; ANITHA et al., 2014).

O sistema de rede tridimensional de hidrogéis mimetiza a microestrutura da matriz extracelular de tecidos e, portanto, fornece condições físicas e bioquímicas encontradas no corpo humano ou exigidas pelos sistemas biológicos (GECKI et al., 2010). Os hidrogéis são particularmente promissores nos campos da biologia e da medicina, sendo bastante explorado como *scaffolds*, lentes de contato, curativos, produtos de higiene, sistema de liberação controlada de fármacos e dispositivos de diagnóstico (CAMCI-UNAL et al., 2014; ALVES et al., 2016).

2.2.3.4 Esponjas

Os curativos de esponjas possuem a capacidade de absorver o exsudado, permitindo poucas trocas de curativos. Eles estão disponíveis em uma variedade de espessuras e em formulações adesivas e não adesivas, as não são adesivas. As formulações causam menos danos à pele durante as trocas de curativos (DAVIES; MCCARTY; HAMBERG, 2017). Devido a esta característica, há uma prevenção de danos adicionais nos tecidos durante a troca de curativos, permitindo que o tecido cicatrize sem perturbações podendo reduzir a dor e o desconforto (RIPPON; DAVIES; WHITE, 2012). Por sua vez as esponjas adesivas devem ser utilizadas com precaução na pele vulnerável, sendo indicadas para feridas com níveis moderados a altos de exsudatos. Estes curativos podem ser usados em cima de hidrogéis e cremes ou como

um curativo primário, são úteis na redução da granulação quando aplicados com leve pressão. Alguns curativos de esponjas mais modernos mostraram ser eficazes para o preenchimento de cavidades (ABDELRAHMAN; NEWTON, 2011).

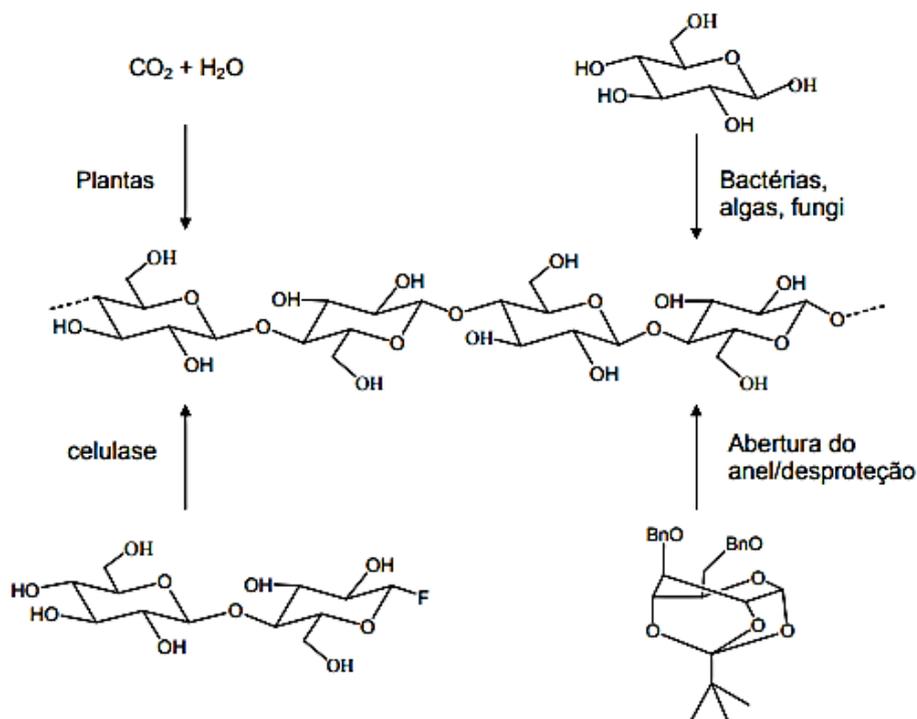
Os curativos em forma de esponjas são compostos principalmente por poliuretano e possuem alta capacidade absorvente além de fornecerem uma barreira flexível que protege a ferida da contaminação (DAVIES; MCCARTY; HAMBERG, 2017). Geralmente, os curativos de esponjas são cobertos com gaze e fita para prendê-los, alguns são à prova d'água com uma borda adesiva e não necessitam de cobertura. As desvantagens das esponjas estão em promover o ressecamento da ferida caso não haja exsudato mínimo além de induzir a maceração da pele ao redor se o curativo saturar com o exsudato (WASIAK et al., 2013).

2.3 BIOPOLÍMEROS

2.3.1 Celulose bacteriana

A celulose é o biopolímero mais abundante na terra. É obtido principalmente a partir de um conjunto diversificado de organismos entre eles: plantas, animais, bactérias e algas (QIU; HU, 2013; ULLAH et al, 2015; PENG et al, 2017). Independente da fonte, a celulose tem a mesma composição química, no entanto possui uma organização estrutural e propriedades físicas diferentes (VASCONCELOS et al., 2017). A Figura 3 mostra as diferentes rotas para a obtenção de celulose.

Figura 3 - Diferentes rotas para obtenção de celulose



Fonte: Barud (2006).

A celulose bacteriana (CB) é um exopolissacarídeo produzido por diversas espécies de bactérias, como as pertencentes aos gêneros *Gluconacetobacter*, *Aerobacter*, *Agrobacterium*, *Azotobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Zoogloea* entre outras (LIN et al., 2013; HUANG et al., 2014; ULLAH; SANTOS; KHAN, 2016; ULLAH et al., 2017). Dentre esses gêneros, a *Gluconacetobacter xylinus* e a *Zoogloea* sp podem produzir CB com alto rendimento, sendo assim estes microrganismos são bastante estudados para este fim (LI et al., 2012; KUO et al., 2016; PHRUKSAPHITHAK; KAEWNUN; SOMPONG, 2019). Embora a CB e a celulose vegetal possuam estrutura química parecida, a estrutura nanofibrosa autoorganizável da CB é diferente da estrutura da celulose vegetal (LIN et al., 2013; KHALID et al., 2017).

Com a estrutura de rede ultrafina, a CB possui propriedades físico-químicas únicas, alta capacidade de retenção de água, cristalinidade, porosidade, transparência, resistência à tração, biocompatibilidade, rede de fibra ultrafina e alto grau de polimerização (TORRES; COMMEAUX; TRONCOSO, 2012; DAYAL et al, 2013; DI et al, 2017). Desde o primeiro relato de produção de CB para fins industriais,

diversos estudos têm sido realizados visando otimização da biossíntese, produção e aplicações biomédicas deste versátil biopolímero.

A CB possui uma vasta gama de aplicações em diversos campos, especialmente na produção de curativos bioativos e na engenharia de tecidos. Os curativos para feridas a base de CB que podem acelerar o processo de cicatrização, prevenir a infecção e restaurar a estrutura e função da pele (ABRIGO; MCARTHUR; KINGSHOTT, 2014). Devido à distribuição nanométrica e distribuição tridimensional das fibras de celulose da CB, a mesma é capaz de mimetizar a estrutura da matriz extracelular natural, o que leva à estimulação da proliferação de células epiteliais e a formação de novos tecidos (BHATTARAI et al., 2005). Além disso, as propriedades físico-químicas inerentes à CB fazem com que este biopolímero seja considerado um promissor biomaterial para ser aplicado na cicatrização de feridas, promovendo maior absorção de exsudados da ferida, permitindo a troca de gases entre o meio e a ferida, além de ser considerado um curativo indolor e que não provoca danos ao tecido recém-formado do revestimento epitelial (SHALUMON et al., 2011).

Diversos estudos demonstraram a eficácia do uso da CB pura e de compósitos de CB com diferentes polímeros na reconstrução da pele. A celulose impregnada com lidocaína, facilitou consideravelmente a cicatrização de queimaduras de terceiro grau (SHAO et al., 2015). Singla et al. (2017) reportaram que hidrogéis preparados a partir de nanocristais de celulose de bambu contendo nanopartículas de prata, promoveram uma melhora significativa na cicatrização de ratos diabéticos. Em outro recente estudo realizado com hidrogéis à base de celulose e acrilato contendo fibroblastos e queratinócitos, demonstrou-se que os materiais desenvolvidos melhoraram a cicatrização em modelo animal de queimaduras e promoveram a síntese de colágeno tipo 1 (LOH et al., 2018).

2.3.2 Polímero do cajueiro

Anacardium occidentale Linn, pertencente a família *Anacardiaceae*, é uma planta de alto valor econômico e medicinal. É conhecido como o cajueiro e é nativo da África, Índia e Nordeste do Brasil. Extratos obtidos de diferentes partes do cajueiro têm encontrado ampla aplicação na medicina para o tratamento de diversas doenças, como asma, doenças de pele, entre outras. Além disso, sua casca-tronco e folhas têm

sido usadas para o tratamento da dor (MAZZETTO; LOMONACO; MELE, 2009) e inflamações (AGRA et al., 2007), como artrite (IWU, 1993).

As células epiteliais da casca do cajueiro naturalmente produzem e armazenam um exsudato conhecido como goma do caju (GC), que é liberado em resposta a lesões mecânicas ou ataques de patógenos, como forma de proteção (MIRANDA, 2009). Existem diversos estudos sobre a composição da GC em países como Índia, Nova Guiné e Brasil. Estudos sobre a composição, estrutura e a distribuição de peso molecular usando diferentes técnicas de caracterização (DE PAULA et al., 1998).

A GC é um biopolímero versátil e natural que tem sido amplamente utilizado na indústria farmacêutica (HANI; KRISHNA; SHIVAKUMAR, 2015; MOREIRA et al., 2015; PITOMBEIRA et al., 2015). As vantagens das gomas naturais incluem seu baixo custo, biocompatibilidade e sustentabilidade (KUMAR et al., 2014).

A estrutura da GC tem sido elucidada por várias técnicas sob diferentes condições, tais como reações imunoquímicas, hidrólise, metilação, estudos de oxidação com periodato e reações cruzadas com diferentes antissoros, as cadeias polissacarídicas da GC contêm arabinogalactanos com uma variedade de cadeias laterais, incluindo resíduos de ácido glucurônico (BOSE; BISWAS, 1979).

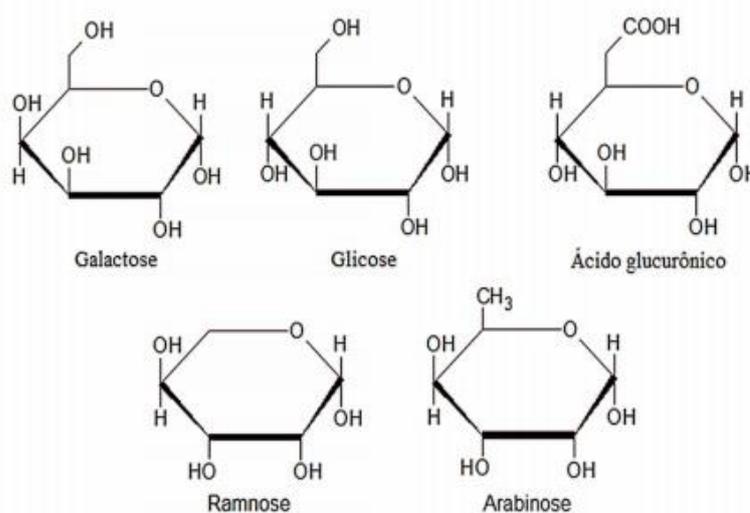
Estudos mostram que a GC é um heteropolissacárido com uma estrutura complexa, que compreende 72% β -D-galactose, 14% α -D-glicose, 4,6% α -L-arabinose, 3,2% α -L-ramnose, e 4,5% β -D-ácido glucurônico, como mostra a Fig. 4 e 5 (FURTADO et al., 2013). Essas características fazem da GC uma macromolécula hidrofílica (PAULA; GOMES; DE PAULA, 2002).

A GC, em preparações solúveis em água, tem sido estudada na indústria farmacêutica como agente anti-inflamatório, analgésico, antiasmático e antidiabético (LIMA et al., 2006). A GC tem sido estudada por suas propriedades funcionais, incluindo a toxicidade, biodegradabilidade e biocompatibilidade (DIAS et al., 2016). A GC também exibe aplicações terapêuticas, incluindo atividade anti-inflamatória (CARVALHO et al., 2015), efeitos antimicrobianos (TORQUATO et al., 2004; CAMPOS et al., 2012), e é utilizada como excipiente em formulações farmacêuticas com as funções de agente gelificante em formulações tópicas (KUMAR et al., 2009), aglutinante para comprimidos (GOWTHAMARAJAN et al., 2012) e como plataforma para imobilizar enzimas (SILVA et al., 2010). Outra aplicação de destaque para a CG é utilizá-la como agente aglutinante para a produção de formulações

farmacêuticas adesivas bucais contornando o metabolismo hepático, melhorando a biodisponibilidade de princípios ativos (GOWTHAMARAJAN et al., 2011; NAYAK et al., 2019).

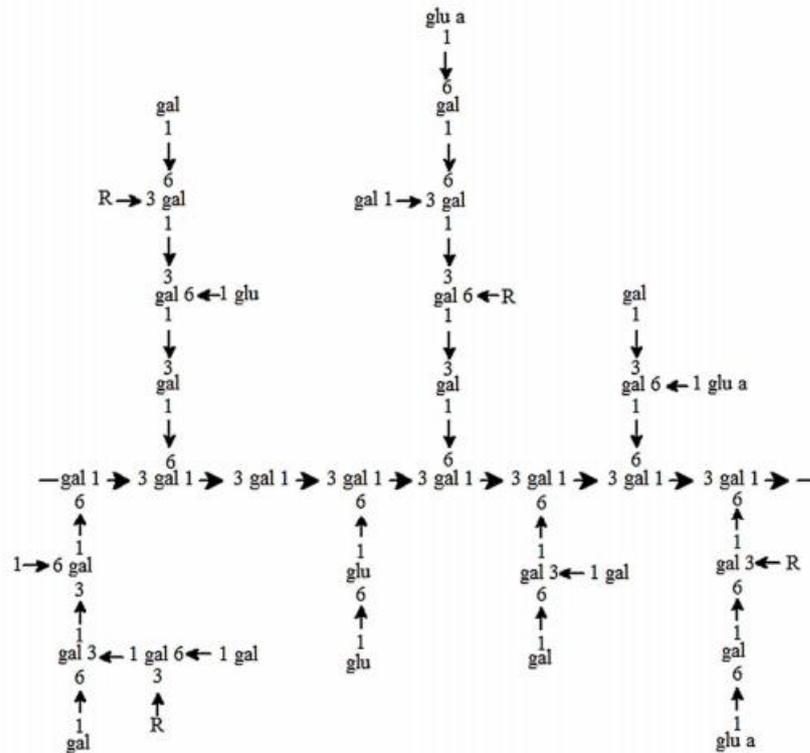
Tendo em vista suas amplas aplicações biomédicas, a GC demonstrou potencial promissor nas indústrias farmacêuticas e de biotecnologia (PRAJAPATI et al, 2013; DESHMUKH; AMINABHAVI, 2015; FORATO et al., 2015). No campo biomédico e nanotecnológico, a GC tem sido utilizada na montagem de filmes e *scaffolds* (DIAS et al., 2016; RAMESAN; SURYA, 2016), sensores ultrafinos (BITTENCOURT et al., 2016, TEIXEIRA et al., 2015) e sistemas de liberação controlada de fármacos (MONTEIRO et al., 2007; RIBEIRO et al., 2016; SILVA et al., 2016; CORDEIRO et al., 2017).

Figura 4 - Unidades de monossacarídeos presentes na GC



Fonte: Cunha et al. (2007)

Figura 5 - Representação da estrutura da GC



Fonte: Cunha et al. (2007)

2.4 BLENIDAS POLIMÉRICAS

A produção de blendas poliméricas é um método simples e econômico para a formação de materiais com propriedades superiores aos seus compostos individualmente devido ao efeito sinérgico dos polímeros misturados. As blendas são uma estratégia eficaz para gerar novos materiais com propriedades desejadas, combinando as propriedades únicas de cada componente. Por exemplo, misturar um polímero altamente seletivo com um polímero altamente permeável pode produzir um novo polímero com alta seletividade e permeabilidade (ISAYEV, 2016).

As blendas poliméricas são classificadas em três categorias: miscíveis, no qual os polímeros são completamente dissolvidos uns nos outros e formam um sistema homogêneo; parcialmente miscíveis, onde um componente de mistura com menor quantidade é dissolvido em outro para alterar suas propriedades; e misturas imiscíveis, onde os polímeros não se dissolvem um no outro e formam um sistema de fases separadas. Geralmente, as misturas miscíveis são preferíveis, uma vez que a

miscibilidade melhora as propriedades mecânicas do polímero misturado (THOMA; SHANKS; CHANDRAN, 2013).

Alguns estudos mostram a eficiência das blendas como o da GC com outros polímeros como álcool polivinílico (PVA) (MOREIRA et al., 2015), alginato (OLIVEIRA, PAULA; PAULA, 2014), poliacrilatos (DAS, NAYAK; NANDA, 2013) e quitosana (ABREU et al., 2012). Esses estudos relatam resultados muito interessantes ao produzir micropartículas, nanopartículas e filmes.

Luo et al. (2018) relataram em seu estudo que o uso de hidroxietilcelulose (HEC) junto com ácido hialurônico mostraram propriedades superiores do hidrogel em comparação com os géis apenas de HEC, como intumescimento, biocompatibilidade, taxa de transmissão de vapor d'água e capacidade de retenção de água, proporcionando um ambiente úmido por um longo tempo, a fim de promover a cicatrização da ferida.

Kozłowska, Stachowiak e Sionkowska (2018) produziram curativos de HEC, gelatina reticulada e de colágeno, contendo microesferas. Este sistema apresentou alta porosidade e propriedades de intumescimento, bem como alta resistência à dissolução e melhores propriedades mecânicas em comparação com matrizes que não contêm microesferas na estrutura.

2.5 β -LAPACHONA

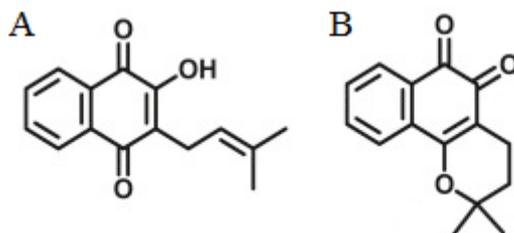
O lapachol (Fig. 6) (2-hidroxi-3-(e-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) é extraído das árvores da família *Bignoniaceae* (*Tabebuia* sp.), conhecidas como ipê. O lapachol é isolado da serragem seguindo um método de extração ácido-base que, após um processo de recristalização, permite sua obtenção em rendimentos razoáveis (LEE et al., 2015). Essas moléculas também estão presentes em outras famílias, como *Verbenaceae*, *Proteaceae*, *Leguminosae*, *Sapotaceae*, *Scrophulariaceae* e *Malvaceae*. O lapachol é um composto com estrutura química simples, que pode ser subdividido em compostos mais eficazes. Os dois primeiros análogos naturais isolados são α -lapachona e a β LAP (DA SILVA JÚNIOR. et al., 2019).

A β LAP (Fig. 6), também conhecida como 2,2 dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo cromeno-5,6-diona, possui fórmula e peso molecular de $C_{15}H_{14}O_3$ e 242,27 g/mol, respectivamente. Devido à sua promissora atividade farmacológica e biológica contra várias doenças, a β LAP tem sido utilizada como antitumorais, antifúngicas,

antivirais, antibacterianas ou antitriptossômicas (KUMAR et al., 2009; KIM et al., 2018) e cicatrização de feridas (KUNG et al., 2008; FU et al., 2011).

Kung et al. (2008) realizaram estudos *in vivo* e concluíram que a β LAP é um potencial agente na cicatrização de feridas por promover a proliferação e migração de células envolvidas no processo de cicatrização, acelerando a reparação tecidual. Fu et al. (2011) verificaram por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* que a β LAP possui capacidade de acelerar a cicatrização de queimaduras de segundo grau em ratos, aumentando a secreção de fatores de crescimento por macrófagos.

Figura 6 - Estruturas químicas de lapachol (1) e β -lapachona (2)



Fonte: Lenoir e Tidwell (2009).

Apesar da alta potência da β LAP, ela é insolúvel em água, limitando o desenvolvimento da formulação, especialmente nas formas de dosagem sólidas e líquidas. A solubilidade da β LAP na água a uma temperatura de 25 °C é 0,038 mg/mL. A baixa solubilidade aquosa resultou em baixa absorção e baixa biodisponibilidade oral, indicando a necessidade de estratégias para aumentar a solubilidade da β LAP (KIM et al., 2018).

Embora a β LAP apresente atividade farmacológica, sua insolubilidade em água pode limitar seu uso terapêutico. No entanto, algumas estratégias farmacotécnicas podem ser utilizadas como a formação de complexos de inclusão com a 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina, onde a solubilidade da β LAP aumentou mais de 300 vezes (CAVALCANTI et al., 2011). Além disso, sistemas de administração de fármacos, como lipossomas, podem encapsular a β LAP, melhorando sua eficácia terapêutica, além de reduzir a toxicidade, fornecendo novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções (HUH; KWON, 2011).

2.6 LIPOSSOMAS

Os lipossomas são vesículas aquosas circundadas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas que separam o meio aquoso interno do aquoso externo (Fig. 7) (AHMED et al., 2019). A maioria dos fosfolipídios utilizados na preparação de lipossomas pode ser encontrada no organismo, favorecendo duas características principais: biocompatibilidade e biodegradabilidade (LAMICHHANE et al., 2018). Sendo assim, lipossomas é um tema de interesse de estudo, pois fornece avanços médicos e tecnológicos, que também os tornaram um dos sistemas de fármacos mais bem estudados e bem-sucedidos (BOZZUTO; MOLINARI, 2015).

Como os lipossomas são compostos por uma bicamada lipídica e um compartimento interno aquoso, eles podem encapsular compostos hidrofílicos ou lipofílicos, possibilitando aplicação na encapsulação de muitas classes de fármacos (WEN et al., 2012). Os fármacos encapsulados em lipossomas são protegidos contra eventos fisiológicos, como degradação, inativação química e imunológica, além da depuração plasmática, prolongando o tempo de meia vida de um fármaco (VAN DER VALK et al., 2015).

Figura 7 - Estrutura lipossômica



Fonte: Kaplani et al. (2018).

Pesquisas relacionadas aos lipossomas vêm ganhando uma grande importância nos campos farmacêutico, biológico e médico, uma vez que os lipossomas são considerados os portadores mais adequados para a introdução de todos os tipos de agentes, como fármacos anticâncer (ITO et al., 2016), antibióticos (JUNG et al., 2015), anti-inflamatório (GHANBARZADEH; ARAMI, 2013), genes (ZYLBERBERG et al., 2017) e antifúngico (DELLA PEPA et al., 2016).

As principais vantagens dos lipossomas sistêmicos como carreadores de fármacos surgem de sua biodegradabilidade, diminuição da toxicidade sistêmica, entrega direcionada, proteção de moléculas sensíveis e efeitos farmacocinéticos aprimorados para essa via de administração. Já as vantagens para as aplicações tópicas resultam da capacidade de diminuir sérias incompatibilidades físico-químicas e efeitos colaterais que podem resultar na absorção sistêmica indesejável de fármacos, no aprimoramento significativo do acúmulo de princípios ativos no local de ação necessário, tudo isto devido, principalmente, à alta semelhança entre a composição do lipossoma e as membranas biológicas (AKBARZADEH et al., 2013).

Os lipossomas exercem diversas funções após aplicação tópica, a principal função é melhorar a deposição nas camadas da pele, reduzindo a absorção sistêmica e minimizando os efeitos colaterais (EL MAGHRABY; BARRY; WILLIAMS, 2008). Eles podem ser utilizados como sistemas de fármacos para a cicatrização de feridas e têm inúmeras vantagens, incluindo biocompatibilidade, baixa toxicidade, liberação controlada, permeabilidade aumentada (YU et al., 2015; GUHASARKAR; MORE; BANERJEE, 2017), carrear substâncias solúveis em água e/ou lipofílicas, penetrar nas barreiras epidérmicas e possuir ação hidratante e restauradora dos lipídios constitutivos da pele (KAUR; KAPILA; AGRAWAL, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar filmes poliméricos, obtidos a partir de blendas de celulose bacteriana com goma do caju ou hidroxietilcelulose, incorporando lipossomas contendo β -lapachona.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter lipossomas contendo β -lapachona e incorporá-los em filmes poliméricos;
- Desenvolver e caracterizar filmes produzidos a partir dos polímeros naturais: celulose bacteriana ou goma do cajueiro;
- Caracterizar os filmes à base de blendas de celulose bacteriana com hidroxietilcelulose ou de celulose bacteriana com goma do cajueiro
- Caracterizar filmes a base de blendas de celulose bacteriana com hidroxietilcelulose ou de celulose bacteriana com goma do caju contendo β -lapachona encapsulada em lipossomas.

4 METODOLOGIA

4.1 PREPARAÇÃO DAS BLENDA POLIMÉRICAS

O hidrogel de biopolímero de *Zoogloea sp.* (ZBP) foi preparado pela homogeneização da membrana celulósica em um reator (Ultra-Turrax® T25, Jankel e Kunkel, Staufen, Alemanha). As blendas poliméricas foram preparadas adicionando 10% de propilenoglicol, metilparabeno e propilparabeno (0,2:0,02%) ao ZBP (0,8%, p/p) e 1% de HEC para a blenda de ZBP/HEC e 1% de GC para a blenda de ZBP/GC. Em seguida, as misturas foram deixadas em repouso *overnight* para intumescimento próprio do polímero e posteriormente foram homogeneizadas (Agitador 51B, Yamato, Tóquio, Japão e Ultra-Turrax® T25, Jankel e Kunkel, Staufen, Alemanha) sob agitação mecânica em banho-maria a 60 °C por 10 min (CORRÊA et al., 2005; NAGAICH; GULATI, 2016). Para a preparação dos filmes, 5g do hidrogel foi posto sobre o tecido de polietileno, dentro de uma placa de Petri, utilizando-os como suporte e seco por 24h em estufa a temperatura de 37 °C para a formação do filme polimérico.

4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS LIPOSSOMAS CONTENDO β -LAPACHONA

Os lipossomas foram obtidos pelo método de hidratação do filme lipídico seguido de sonicação, utilizando fosfatidilcolina de soja, colesterol (8:2) e a β LAP 1mg/ml. Os lipídios foram solubilizados juntos com a β LAP em uma mistura de clorofórmio: metanol (3:1) com posterior evaporação dos solventes orgânicos e obtenção do filme lipídico. O filme foi então hidratado com tampão fosfato pH 7,4 formando lipossomas multilamelares grandes (MLV's) (CAVALCANTI et al., 2015).

4.3 INCORPORAÇÃO DOS LIPOSSOMAS NAS BLENDA POLIMÉRICAS

Géis de ZBP/HEC e ZBP/GC contendo β LAP-LIPO foram obtidos pela incorporação de 400 μ l de lipossomas em 5 g do gel sob agitação manual mecânica, com auxílio de espátula de silicone e cadinho de porcelana, o hidrogel junto com os lipossomas foram homogeneizados por 10 minutos.

4.4 DOS FILMES POLIMÉRICAS DE ZBP/GC ou ZBP/HEC CONTENDO β -LAPACHONA ENCAPSULADA EM LIPOSSOMAS

Para a preparação dos filmes contendo β LAP-LIPO, 5 g do hidrogel ZBP/GC ou ZBP/HEC foi posto sobre um tecido de polietileno utilizado como suporte e posteriormente colocado em placa de Petri. Após secagem em estufa a temperatura de 37 °C por 24 h o filme polimérico foi formado e utilizado para os ensaios de caracterização.

4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES

4.5.1 Espessura (ASTM D5729-97)

A espessura foi avaliada com auxílio de micrômetro Digital MDC-Lite (Mitutoyo®), sendo as medidas obtidas em 5 pontos aleatórios de cada filme, a análise foi realizada no laboratório de bioquímica no LIKA/UFPE em triplicata (FERNANDES et al., 2018).

4.5.2 Absorção Vertical

A absorção vertical é uma das propriedades mais importantes para curativos fibrosos, portanto essenciais aos curativos de biopolímeros. Para tal, os curativos foram confeccionados com dimensões de 5 mm de largura e 20 mm de comprimento. Posteriormente as amostras de filmes foram lentamente imersas dentro dessa solução contendo o corante eosina na posição vertical e deixadas durante 60 s. A altura da absorção vertical dos curativos de biopolímeros foi então determinada em mm (PARSONS et al., 2005). análise foi realizada no laboratório de bioquímica no LIKA/UFPE em triplicata.

4.5.3 Porosidade

A porosidade dos filmes foi determinada usando um método de deslocamento de líquido (VENKATESAN; BHATNAGAR; KIM, 2014). Um curativo com maior porosidade pode ser útil para absorver mais exsudatos da ferida de uma área da ferida

e facilitar a distribuição de nutrientes e meio para as células. Em resumo, foi registrado o peso de cada filme com dimensões de 1 cm x 1 cm e, em seguida, o filme foi colocado em um béquer contendo 5 mL de etanol absoluto (99,9%) por 24 h ou até atingir o equilíbrio (estado dissolvido completo). Então, o filme foi retirado e pesado novamente. A porosidade dos filmes foi calculada usando a seguinte Equação 2:

$$Porosidade = \frac{W_2 - W_1 - W_3}{W_2 - W_3} \times 100$$

Onde W_1 representa o peso inicial conhecida de um filme, W_2 representa a soma dos pesos de etanol e o filme imerso, e W_3 representa o peso de etanol após a remoção de cada película. A análise foi realizada no laboratório de bioquímica no LIKA/UFPE em triplicata.

4.5.4 Análise de permeabilidade ao vapor d' água (PVA)

A PVA foi determinada gravimetricamente, de acordo com um procedimento adaptado por Meneguín et al. (2017). Primeiramente, seções circulares dos filmes foram firmemente fixadas no topo de recipientes de vidro de 20 mL de capacidade, com abertura de 1,1 cm contendo 10 mL de água destilada. Os recipientes foram pesados e colocados no interior de um dessecador contendo sílica gel. Em intervalos específicos de tempo (0, 24, 48, 72 e 96h) os recipientes foram novamente pesados em balança semi-analítica para obtenção do perfil de perda de massa e PVA que foram calculadas através da seguinte equação 3:

$$PVA = \frac{TPVA \cdot x}{A P_0 (RH_1 - RH_2)}$$

Em que TPVA é a taxa de transmissão de vapor d'água obtido da inclinação da curva massa versus tempo; x é a espessura do filme (mm); A é a área de superfície do filme exposta ao permeante (m^2), P_0 é a pressão de vapor da água pura (3,159 kPa a 25°C); $(RH_1 - RH_2)$ é o gradiente de umidade relativa. A análise foi realizada no laboratório de bioquímica no LIKA/UFPE em triplicata.

4.5.5 Determinação do perfil de intumescimento

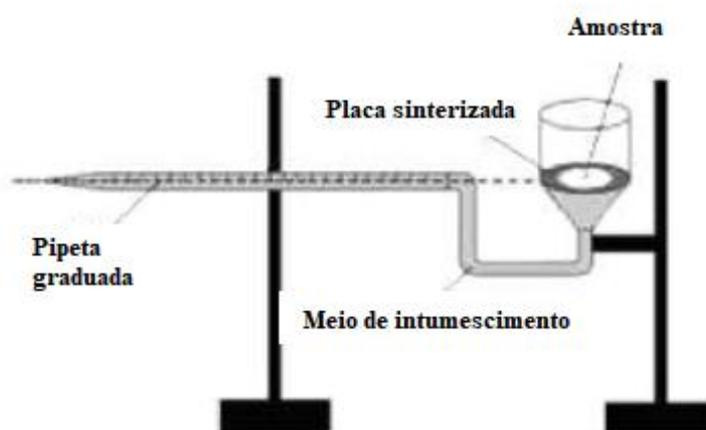
O perfil de intumescimento dos filmes foi determinado em dispositivo de Enslin adaptado (PREZOTTI et al., 2012). Foi utilizada água milliQ para a absorção no filme.

Os testes foram realizados no laboratório de farmacocinética na USESP em triplicata e os resultados expressos em porcentagem de líquido absorvido em relação à massa inicial da amostra, de acordo com a equação 4:

$$%I = \frac{V}{m}$$

em que %I é a porcentagem de intumescimento do filme, V é o volume em mL do meio absorvido e m é a massa em gramas do filme.

Figura 8 - Esquema da análise de intumescimento



4.5.6 FTIR-ATR

Os espectros de FTIR-ATR dos filmes de ZBP, ZBP/HEC, ZBP/GC, ZBP/HEC-LIPO, e ZBP/GC-LIPO, ZBP/HEC-LIPO- β LAP e ZBP/GC-LIPO- β LAP foram obtidos em um espectrômetro ALPHA II ((ASTM E1252, Bruker, EUA) por reflectância total atenuada (ATR). As amostras de filmes foram depositadas diretamente no cristal de diamante, obtendo-se os espectros com resolução de 4 cm^{-1} , na faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} (MENINI et al., 2018). Os testes foram realizados no laboratório de polímeros e nanoestruturas (LPN) na UFPE.

4.5.7 Análise térmica – Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e Termogravimetria (TG)

As curvas de DSC e TG foram obtidas em um equipamento da marca Sistema de Análise Termogravimétrica-TG/DSC 2 STARe (Mettler Toledo/Suíça), sob

atmosfera de nitrogênio na qual as amostras foram acondicionadas em suporte hermético de alumínio. Amostras de cada um dos filmes de ZBP, ZBP/HEC, ZBP/GC, ZBP/HEC-LIPO, e ZBP/GC-LIPO, ZBP/HEC-LIPO- β LAP e ZBP/GC-LIPO- β LAP com massas de 50mg foram aquecidas da temperatura ambiente até 500°C, com razão de 10 °C/min e vazão 20 mL/min de gás nitrogênio. As curvas de DSC e TG foram registradas no intervalo de temperatura de 25 a 500 °C (SILVA et al., 2019). Os testes foram realizados no laboratório de polímeros e nanoestruturas (LPN) na UFPE.

4.5.8 Bioadesão

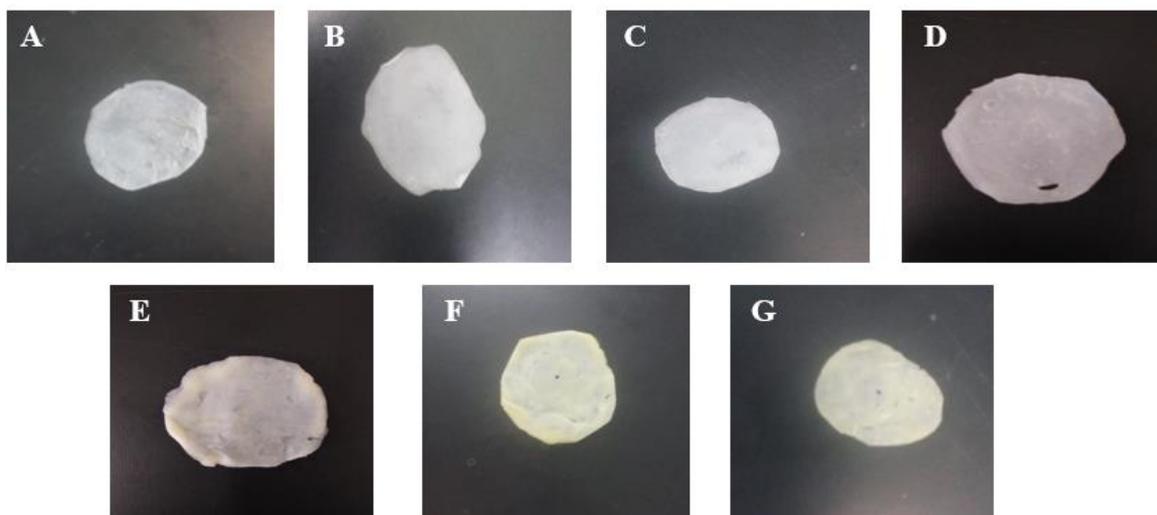
A bioadesão foi avaliada em um Analisador Universal de Textura TA-XT2 Texture Analyser (Stable Micro Systems). Os filmes foram colocados no suporte do equipamento enquanto a orelha de porco foi fixada em uma sonda cilíndrica de 10 mm com fita dupla-face. A sonda metálica foi movida em direção ao filme com velocidade constante de 10 mm min⁻¹ até força de compressão pré-determinada (0,5N). Para garantir o contato com o filme, a orelha de porco foi mantida por 60 s sem a aplicação de força durante a fase de contato. Em seguida, a sonda foi removida com velocidade de 20 mm min⁻¹, registrando-se a força de bioadesão, correspondente à força de destacamento máxima (N). As análises foram realizadas com os filmes pré-hidratados por 1 min com solução de NaCl 0,9% (FONSECA-SANTOS et al. (2016). Os testes foram realizados no laboratório de farmacocinética na USESP em triplicata.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 FILMES

A Figura 9 mostra as imagens dos filmes poliméricos preparados. Diante das imagens, é possível verificar que estão homogêneos e sem rachaduras, no entanto apresentou uma perceptível diferença na coloração dos filmes que tem a BLAP. De modo geral, os filmes apresentaram flexibilidade, e ao decorrer da preparação verificou-se por meio de uma simples inspeção visual que os mesmos exibiram boa solubilidade e homogeneidade.

Figura 9 - Imagens dos filmes poliméricos obtidos: (A) ZBP, (B) ZBP/HEC, (C) ZBP/GC, (D) ZBP/HEC-LIPO, (E) ZBP/GC-LIPO, (F) ZBP/HEC-LIPO- β LAP e (G) ZBP/GC-LIPO- β LAP



5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES

5.2.1 Espessura

Na Tabela 4 são apresentados os valores da espessura dos filmes poliméricos e os respectivos desvios. A espessura média do filme de ZBP foi de $0,09 \pm 0,01$ mm e as blendas poliméricas ZBP/HEC, ZBP/GC, ZBP/HEC-LIPO, ZBP/GC-LIPO, ZBP/HEC-LIPO- β LAP e ZBP/GC-LIPO- β LAP apresentaram valores de $0,37 \pm 0,03$, $0,44 \pm 0,01$, $0,27 \pm 0,01$, $0,27 \pm 0,01$, $0,44 \pm 0,03$ e $0,3 \pm 0,02$ mm, respectivamente.

De acordo com Haifei et al. (2014), os *scaffolds* mais finos, especialmente com 0,5 mm de espessura, promovem angiogênese precoce, garantindo viabilidade de

enxerto de pele com uma reação leve de corpo estranho e ordenando infiltração de fibroblastos, além de melhorar a remodelação do colágeno. Outros estudos indicam que, o uso de *scaffolds* de espessura menor do que 1 mm são mais adequados para a regeneração dérmica e podem ser usados como modelos dérmicos para o tratamento de feridas (WALLES et al., 2003; HAIFEI et al., 2014). Desta forma, evidencia-se que todos os filmes poliméricos produzidos neste trabalho apresentam espessura adequada e requerida para serem utilizados como curativos.

Tabela 4 - Espessura dos filmes poliméricos

Filmes	Espessura (mm)
ZBP	0,09 ± 0,01
ZBP/HEC	0,37 ± 0,03
ZBP/GC	0,44 ± 0,01
ZBP/HEC-LIPO	0,27 ± 0,01
ZBP/GC-LIPO	0,27 ± 0,01
ZBP/HEC-LIPO-βLAP	0,44 ± 0,03
ZBP/GC-LIPO- βLAP	0,30 ± 0,02

ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona; GC: goma de caju.

5.2.2 Absorção Vertical

Os resultados de absorção vertical dos filmes são apresentados na Tabela 5, e os respectivos desvios padrão. Houve diferenças consideráveis entre os filmes do ZBP puro das blendas poliméricas. Em geral, todos os filmes das blendas poliméricas apresentaram menor absorção comparado ao ZBP (5,3 mm ± 1,2). Já as blendas poliméricas, os valores de ZBP/HEC, ZBP/GC, ZBP/HEC-LIPO, ZBP/GC-LIPO, ZBP/HEC-LIPO-βLAP e ZBP/GC-LIPO-βLAP foram 4,0 ± 1,4, 4,0/SD, 4,0/SD, 4,6 ± 0,6, 2,3 ± 0,6 e 3,0/SD mm, respectivamente.

Na literatura não é relatado um valor ideal de altura para absorção vertical, entretanto a absorção vertical está relacionada com a porosidade dos curativos o que pode beneficiar a absorção do exsudado da superfície da ferida caso haja uma alta porosidade dos filmes (LIANG et al., 2016). Além disso, a alta absorção vertical impede a expansão lateral da umidade, reduzindo o risco de maceração da pele perilesional. Portanto quanto mais alto for o valor de absorção vertical, melhor será a adaptação na lesão, minimizando os espaços nos quais as bactérias podem proliferar (CONVATEC, 2020).

Tabela 5 - Absorção vertical dos filmes poliméricos

Filmes	Absorção vertical (mm)
ZBP	5,3 ± 1,2
ZBP/HEC	4,0 ± 1,4
ZBP/GC	4,0 ± 0,0
ZBP/HEC-LIPO	4,0 ± 0,0
ZBP/GC-LIPO	4,6 ± 0,6
ZBP/HEC-LIPO-βLAP	2,3 ± 0,6
ZBP/GC-LIPO-βLAP	3,0 ± 0,0

ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona; GC: goma de caju.

5.2.3 Porosidade

Na Tabela 6 são apresentados os valores de porosidade dos filmes poliméricos. O filme de ZBP obteve a maior porosidade com um valor de 92,73%, já os valores obtidos para os filmes compostos pelas blendas poliméricas ZBP/HEC, ZBP/GC, ZBP/HEC-LIPO, ZBP/GC-LIPO, ZBP/HEC-LIPO-βLAP e ZBP/GC-LIPO-βLAP foram de 45,79, 51,8, 36,22, 41,68, e 55,73, 58,78%, respectivamente. A porosidade, pode variar dependendo do grau de interligação entre as microfibrilas, tornando a malha de fibras mais densa (COSTA et al., 2016). O processo de secagem do filme também interfere na porosidade do material. Quando os filmes são secos em estufa, a porosidade e o tamanho dos poros das membranas tendem a diminuir consideravelmente (PÉRTILE, 2007).

Li et al. (2017), em seu estudo produziram curativo de quitosana (CS) incorporados nanopartículas de Prata (Ag), ouro e clara de ovo (EW), e verificaram os valores das suas respectivas porosidades. A CS pura tem porosidade de 26,7%, enquanto CS/Au, CS/Ag, CS/Au/Ag e CS/EW tem porosidade de 72,5%, 70,3%, 73,6% e 79,3%, respectivamente, provavelmente devido à propriedade de formação de espuma da clara de ovo, que poderia aumentar o teor de água de a hidrofiliabilidade de os materiais. A alta porosidade dos curativos pode favorecer a absorção do exsudato da superfície da ferida, além disso, também é benéfica para a transferência de nutrientes e oxigênio para as células, que se ligam ao curativo.

Tabela 6 - Porosidade dos filmes poliméricos

Filmes	Porosidade (%)
ZBP	92,73 ± 0,03
ZBP/HEC	45,79 ± 0,18
ZBP/GC	51,8 ± 0,10
ZBP/HEC-LIPO	36,22 ± 0,12
ZBP/GC-LIPO	41,68 ± 0,10
ZBP/HEC-LIPO-βLAP	55,73 ± 0,07
ZBP/GC-LIPO-βLAP	58,78 ± 0,29

ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona; GC: goma de caju.

5.2.4 Análise de permeabilidade ao vapor d'água

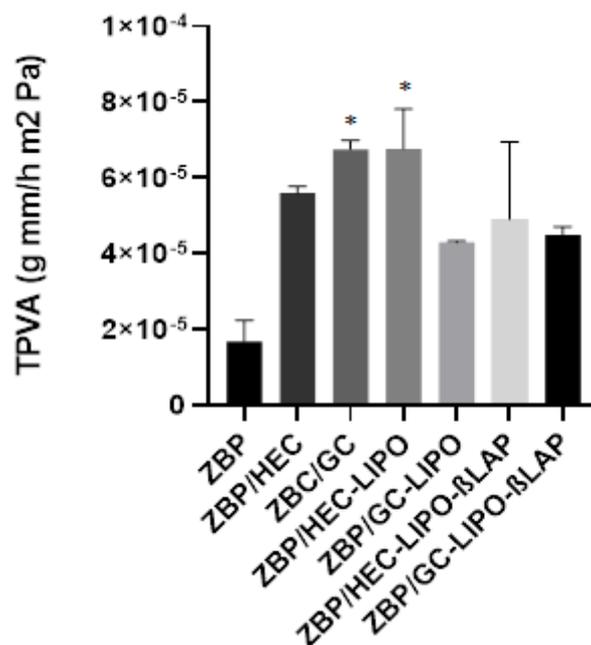
O ensaio de permeabilidade ao vapor d'água é importante para verificar as propriedades de barreira que os revestimentos de filmes oferecem contra a penetração de umidade, permitindo uma melhor compreensão do tipo de interações poliméricas envolvidas na matriz polimérica e sua hidrofiliabilidade (MENEGUIN et al., 2014).

A permeabilidade ao vapor d'água avalia a capacidade de barreira do material contra à permeação de vapor d'água. Esta análise é de grande importância para os filmes, uma vez que os filmes devem proteger o fármaco incorporado na matriz polimérica contra uma série de fatores externos, principalmente umidade. Além disso, a capacidade de barreira aumentada deve assegurar as propriedades mecânica dos filmes, visto que a água funciona como um plastificante natural, tornando os filmes frágeis ou até mesmo quebradiços (PREZOTTI et al., 2012).

A Figura 10 mostra os valores da taxa de permeabilidade ao vapor d'água (TPVA) obtidos a partir da inclinação do perfil de perda de massa versus tempo. Os dados apresentados na figura abaixo, demonstram que o filme de ZBP puro quando comparado com todos os filmes das blendas poliméricas, obteve o menor valor de TPVA, $7,758 \times 10^{-6}$ g.mm/h.m².Pa. Os filmes de ZBP/GC e ZBP/HEC-LIPO apresentaram os maiores valores de permeabilidade, $4,2777 \times 10^{-5}$ g.mm/h.m².Pa e $4,33 \times 10^{-5}$ g.mm/h.m².Pa, respectivamente, quando comparados aos demais filmes produzidos (Fig. 10). Isto pode ser explicado pela presença de moléculas ou partículas de GC e de lipossomas entre as fibras de celulose, o que provavelmente aumenta o espaçamento entre as fibrilas e, portanto, pode promover maior difusividade do vapor d'água por meio do filme (HASSAN et al., 2016). Outros fatores

que podem estar relacionados à permeabilidade de vapor d'água dos filmes são a estrutura química, a cristalinidade e a umidade do ambiente (CHENG et al., 2010).

Figura 10 - Permeabilidade ao vapor de água dos filmes poliméricos



*Médias que não diferem significativamente em relação as formulações utilizadas (n= 3; p>0,05).

ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona; GC: goma de caju.

5.2.5 Determinação do perfil de intumescimento

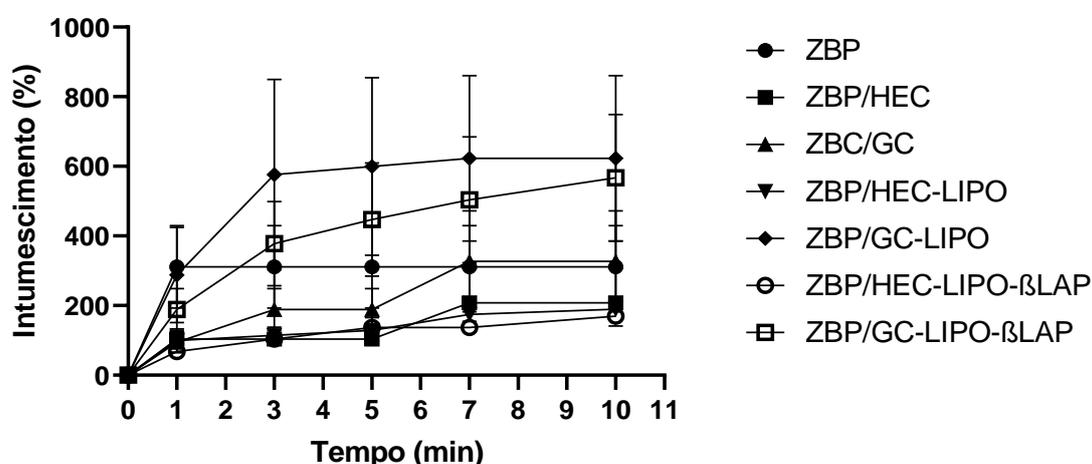
O perfil de intumescimento dos filmes está diretamente relacionado com a bioadesão, uma vez que os sítios adesivos são expostos durante o processo de absorção do meio (ROY; PRABHAKAR, 2010; KUMRIA et al., 2016). O intumescimento desempenha um papel fundamental no controle da liberação dos fármacos, sendo assim, esses parâmetros podem ser considerados como indicadores do potencial bioadesivo e dos perfis da cinética de liberação de fármacos.

Na Fig. 11 está apresentado o perfil de intumescimento de cada amostra em relação ao tempo. É possível verificar que em 10 minutos de ensaio o filme ZBP/HEC-LIPO-βLAP teve o menor perfil de absorção chegando a 169%, já o filme de ZBP/GC-LIPO teve uma absorção de 623%, chegando a um aumento de cerca de 4 vezes o tamanho original. Os demais filmes poliméricos ZBP/GC-LIPO; ZBP/GC; ZBP; ZBP/HEC e ZBP/HEC-LIPO apresentaram valores crescentes de taxa de

intumescimento de 567%; 327%; 311%; 207% e 189%, respectivamente. Essa elevação no perfil de intumescimento nos filmes contendo GC podem ser explicadas devido as características hidrofílicas do polímero.

Segundo Yook et al. (2019) e Sung et al. (2010) o perfil de intumescimento de um curativo é considerado um fator decisivo para uma adequada difusão de células e nutrientes, visto que um elevado grau de intumescimento poderá favorecer o processo de cicatrização, pois irá conferir ao filme uma maior capacidade de absorção dos exsudados da superfície de feridas cutâneas.

Figura 11 - Perfil de intumescimento



ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona; GC: goma de caju.

5.2.6 FTIR-ATR

As figuras 12 e 13 mostram os espectros de infravermelho para as blendas produzidas e para os polímeros isoladamente. Os dados de FTIR-ATR foram comparados com dados da literatura e as bandas identificadas, bem como as respectivas vibrações moleculares.

O biopolímero ZBP (Fig. 12 e 13) mostrou uma banda larga deslocada em 3340 cm^{-1} atribuída à vibração de estiramento O-H, indicando a presença de uma ligação intramolecular de hidrogênio (HUANG et al., 2011). O pico em 1427 cm^{-1} é atribuído a vibrações de estiramento de CH_2 . Uma banda acentuada e íngreme observada a 1052 cm^{-1} é devido à presença de vibrações de estiramento do C-O-C. Esses resultados

corroboram com os estudos relacionados à celulose bacteriana produzida por *Acetobacter xylinum* (ZHIJIANG; CHENGWEI; GUANG, 2012).

A Figura 12 apresenta o espectro de infravermelho do HEC, exibindo os picos característicos das celulosas já descritas na literatura (ANGADI; MANJESHWAR; AMINABHAVI, 2010; CARDOSO, 2014). Podem ser observadas bandas características para a HEC: uma banda larga de absorção na região de 3364 cm^{-1} provenientes da ligação O-H, uma banda média de absorção na região de 2874 cm^{-1} característica da ligação C-H, uma banda de absorção em 1565 cm^{-1} característica da ligação C-C, e uma banda de absorção em 1017 cm^{-1} característica da ligação C-O.

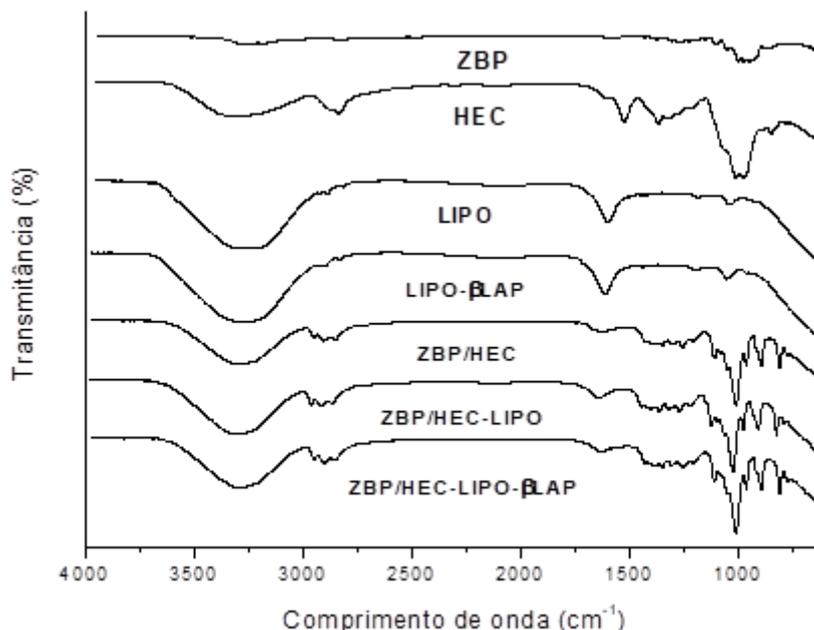
Nas blendas de ZBP/HEC, ZBP/HEC-LIPO e ZBP/HEC-LIPO- β LAP (Fig. 11), o espectro de absorção de água é facilmente identificado pela banda vibracional de 3340 cm^{-1} . Esta assinatura vibracional foi também identificada nos espectros registrados de ZBP (Fig. 12).

Os espectros de FTIR das blendas poliméricas do ZBP/HEC (Fig. 12), possuem algumas bandas diferentes quando comparado aos espectros de ZBP (Fig 12 e 13) e HEC (Fig 12). Primeiramente, três bandas amplas relacionadas às vibrações alifáticas de estiramento C-H, aparecendo em 3340 , 2973 e 2929 cm^{-1} . Geralmente, as bandas dos espectros da mistura ZBP/HEC apresentaram maior intensidade que as apresentadas nos espectros ZBP, o que pode estar relacionado ao aumento de OH livre e de água residual contida na amostra (HUANG et al., 2011).

Nas Figuras 12 e 13, podemos observar os espectros de infravermelho de LIPO- β LAP, apresentando concordância com os encontrados na literatura (CUNHA FILHO MARTÍNEZ-PACHECO; LANDÍN, 2007a; CUNHA FILHO et al., 2007b; CAVALCANTI et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2018), confirmando a identidade química das amostras. O FTIR de LIPO- β LAP mostrou uma banda fortemente intensa e alargada em 3301 cm^{-1} , característica de deformação axial assimétrica e simétrica de O-H, uma banda em 2925 cm^{-1} , correspondendo a ligações CH da região aromática da β LAP, e anel aromático nas bandas de 1635 cm^{-1} , também observamos bandas de 1221 e 1083 cm^{-1} correspondentes ao grupo C-O-C.

As blendas poliméricas de ZBP/HEC-LIPO e ZBP/HEC-LIPO- β LAP possuem algumas bandas semelhantes à de ZBP/HEC. Três bandas amplas relacionadas às vibrações alifáticas de estiramento C-H, aparecendo em 3340 , 2973 e 2929 cm^{-1} .

Figura 12 - Espectros de FTIR-ATR das blendas de ZBP e HEC com e sem a incorporação dos lipossomas



ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona.

Na Figura 13 é possível observar as principais bandas dos espectros de FTIR da GC. Foram identificadas bandas largas de absorção em 3290 e 2930 e 1604 cm^{-1} que representam grupos hidroxila, hidrocarbonetos e grupos carboxila associados a uma molécula de água, respectivamente (PAULA et al., 2012). Além disso, as bandas de 1370, 1123 e 1012 cm^{-1} representam o alongamento do grupo éter e a deformação dos grupos hidroxila das unidades glicosídicas (LIMA et al., 2018). Um pico de absorção a 879 cm^{-1} foi atribuído aos modos de alongamento do biopolímero acoplado a C-OH (ARTHUR; GIMBA; NNABUK, 2014; WEN; JIAJUN, 2018).

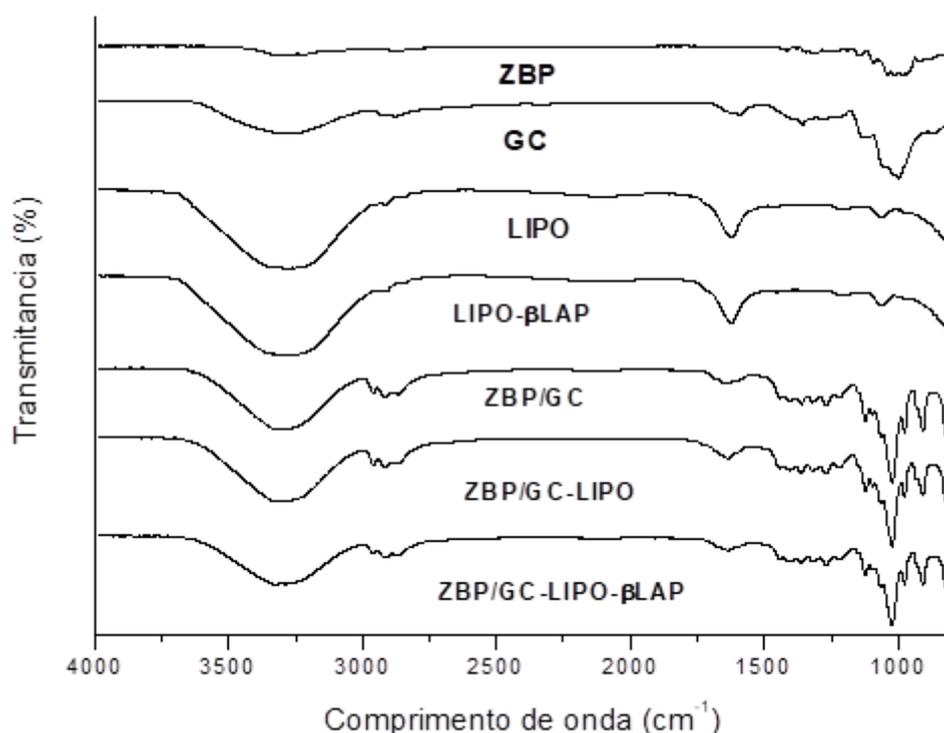
Nas blendas de ZBP/GC, ZBP/GC-LIPO e ZBP/GC-LIPO-βLAP (Fig. 13), o espectro de absorção de água ainda é a principal contribuição para os espectros de infravermelho, que pode ser facilmente identificado uma banda vibracional de 3340 cm^{-1} , assinatura vibracional que foi identificada nos espectros registrados de ZBP (Fig. 12 e 13).

O filme da blenda polimérica de ZBP/GC apresenta algumas bandas diferentes quando comparado aos espectros de ZBP (Fig. 12 e 13). Primeiramente, dois picos de em 2972 e 2930 cm^{-1} atribuídos ao estiramento de ligações CH, o que pode indicar interação química entre os polímeros. Além disso, as bandas de 1135 e 1034 cm^{-1} são

mais amplas na mistura ZBP/GC, isso pode ser causado por uma sobreposição dos picos característicos do ZBP e do GC.

As blendas de ZBP/GC-LIPO e ZBP/GC-LIPO- β LAP apresentam algumas bandas semelhantes às de ZBP/GC, primeiramente, dois picos em 2972 e 2930 cm^{-1} atribuídos ao estiramento das ligações CH e bandas de 1135 cm^{-1} . O não aparecimento das bandas de Lipo e β LAP nos espectros são indicativos da incorporação dos polímeros e dos lipossomas.

Figura 13 - Espectros de FTIR-ATR do das blendas de ZBP e GC com e sem a incorporação dos lipossomas



ZBP: *Zoogloea* sp.; LIPO: lipossoma branco; LIPO- β LAP: lipossoma contendo β -lapachona; GC: goma de caju.

5.2.7 Análise térmica – Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e Termogravimétrica (TG)

As blendas poliméricas, bem como os compostos básicos e os lipossomas, foram caracterizados por DSC (Fig. 14 e 15) e Termogravimétrica (Fig. 16 e 17).

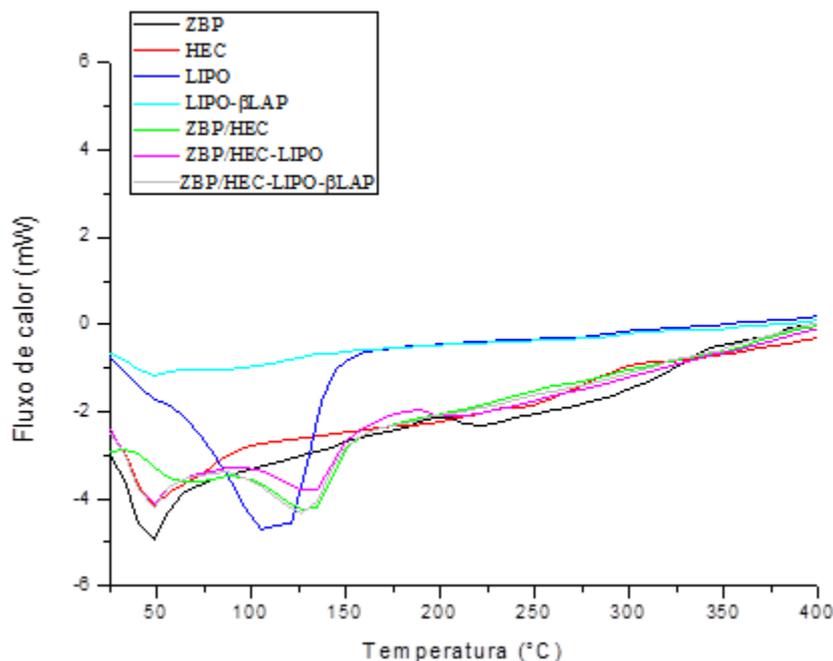
A temperatura de transição vítrea (T_g) apresentada nas curvas de DSC nos eventos endotérmicos é aproximadamente igual a 50 °C, 49 °C e 48 °C para ZBP,

HEC e GC, respectivamente (Fig. 14 e 15), e a presença de dois picos exotérmicos no filme de HEC próximos à temperatura de 105 °C e 320 °C. De acordo com Fialho et al. (2003), polímeros com valores de Tg maiores que a temperatura fisiológica de 37°C se encontram na forma cristalina. Dessa maneira, apresentam uma estrutura de cadeias poliméricas rígidas, as quais exibem significativo estiramento mecânico para serem formulados como dispositivos de liberação controlada.

Observa-se que no filme de ZBP/HEC houve a presença de um pico endotérmico em aproximadamente 135°C, no filme de ZBP/HEC-LIPO dois picos endotérmico em 49 °C e 134 °C e nos filmes de ZBP/HEC-LIPO-βLAP dois picos endotérmicos em aproximadamente 49 °C e 126 °C. No entanto, no ZBP/HEC observa-se um pico exotérmico em aproximadamente 40 °C.

Os filmes de ZBP/HEC, ZBP/HEC-LIPO e ZBP/HEC-LIPO-βLAP todas as curvas têm em comum a presença de um evento endotérmico em aproximadamente e 135 °C, o que pode ser atribuído a dessorção de moléculas de água presentes na estrutura polissacarídica. Os três filmes poliméricos citados apresentam termogramas semelhantes, o que também indica perfis de estabilidade térmica equivalentes. A ausência de bandas de Lipo e βLAP nos espectros são indicativos da incorporação dos polímeros e dos lipossomas na blenda.

Figura 14 - Calorimetria Diferencial de Varredura das blends de ZBP e HEC com e sem a incorporação dos lipossomas

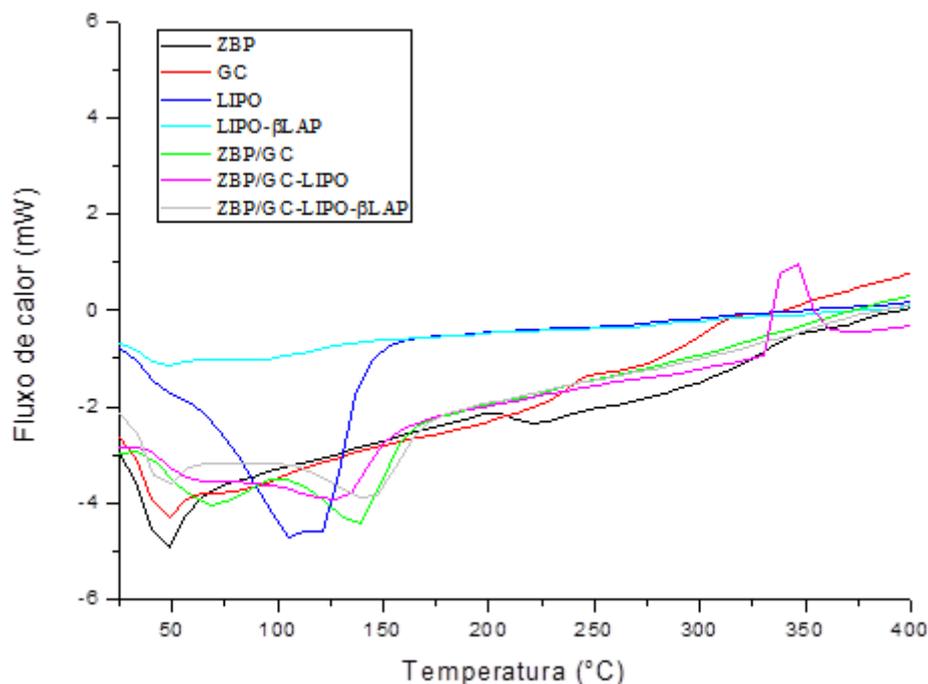


ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona.

As curvas de DSC dos filmes poliméricos apresentam dois eventos endotérmicos o primeiro próximo a 41 °C e o segundo a 48 °C para a GC; 60 °C e 80°C para ZBP/GC, 152,36 °C e 201,52 °C para ZBP/GC-LIPO e 41 °C e 49 °C para ZBP/GC-LIPO-βLAP. O primeiro evento pode ser atribuído ao processo de gelificação dos polissacarídeos. Monthé e Mourão (2010) encontraram temperatura de gelificação de GC próxima a 100 °C, apesar deste valor ser menor que o encontrado para a goma de caju, o mesmo ainda é considerado alto quando comparado a temperatura fisiológica (37 °C). Os filmes poliméricos de GC apresentaram temperatura de picos distintos como pode ser observado, tal variação pode estar relacionada a uma maior concentração de polissacarídeos presentes nos filmes, apresentando com isso uma massa molecular mais homogênea. Já o segundo evento pode estar relacionado à liberação de produtos voláteis ou a reação de redução do polissacarídeo.

Outro fator importante é a presença de dois picos exotérmico no filme de ZBP/GC-LIPO próximo à temperatura de 335 °C e 353 °C. Estes picos são provavelmente devido a despolimerização com formação de água, de CO, e CH₄ (SILVA; PAULA; FEITOSA, 2007) (Fig. 15).

Figura 15 - Calorimetria Diferencial de Varredura das blends de ZBP e GC com e sem a incorporação dos lipossomas



ZBP: *Zoogloea* sp.; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona; GC: goma de caju.

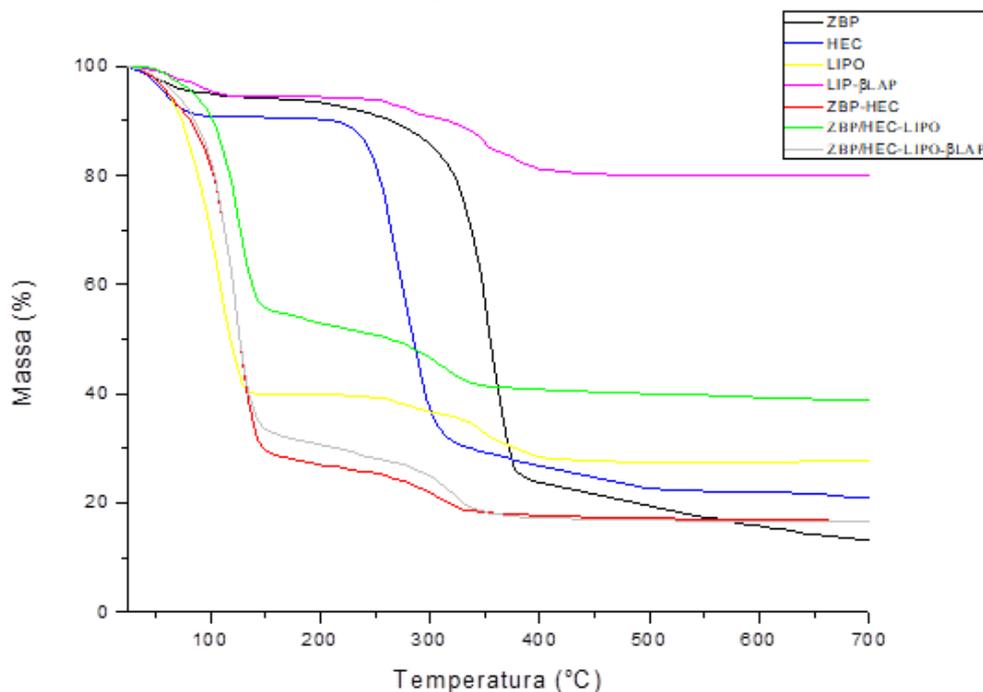
Os termogramas TG de ZBP (Fig. 16 e 17) mostraram duas grandes fases de perda de massa. A primeira em uma faixa de temperatura de 42,48 a 100,51 °C, resultando em 4% de perda de massa. Essa perda de massa pode ser atribuída à perda de umidade absorvida na superfície e às moléculas de água coordenadas entre camadas (ULLAH; SANTOS; KHAN, 2016). A segunda fase revelou uma perda de massa e 66% devido à degradação da celulose que tem início na temperatura de 212,46 °C até 377,45 °C (UL-ISLAM; KHAN; PARK, 2012; SHEYKHNAZARI et al., 2016).

A decomposição térmica do HEC é caracterizada por dois eventos (Fig. 16), com pequenas energias de transição associadas. O primeiro evento a 34,70 até 94,04 °C, resultando em 9% perda de massa e o segundo com temperatura inicial 208,03 até 339,22 °C, resultando em 60% perda de massa relacionada à degradação dos éteres de celulose (YIN et al., 2006). Nenhum evento térmico atribuído ao HEC pode ser identificado no termograma do filme de ZBP/HEC (Fig. 16). O principal evento de perda de massa de ZBP/HEC ocorreu em 35,49 até 156,55 °C, resultando em 70% perda de massa. A ausência desses eventos térmicos típicos para o HEC puro nas

curvas de mistura indica a existência de algumas interações entre os polímeros e pode ser considerada uma prova da miscibilidade parcial dos polímeros (YIN et al., 2006). No filme de ZBP/HEC-LIPO (Fig. 16) podemos observar dois picos, um inicial, em torno de 51,14 até 139,91°C resultando em 42% perda de massa e o segundo em torno de 204,38 até 338,59 °C, resultando em 13% perda de massa onde este segundo pico também aparece no filme de ZBP/HEC.

A curva termogravimétrica da LIPO-βLAP (Fig. 16 e 17) apresentou uma perda de massa com início em 51,14 até 108,06 °C, resultando em uma perda de massa de 4%. Em seguida outra perda de massa (13%) com o início (244,38 °C) e o término da decomposição térmica da LIPO-βLAP (409,01 °C). Entretanto essa última temperatura é superior a relatada por Freitas Neto (2012). O filme de ZBP/HEC-LIPO-βLAP (Fig. 16) possuem um pico de perda de massa em 42,67 °C até 140,06 °C, resultando em 63% de perda de massa e outro pico em 291,59 °C até 361,86 °C, resultando em 10% de perda de massa. A incorporação de lipossomas na blenda ZBP/HEC acarretou em um aumento da estabilidade térmica dos filmes, como observado pela diminuição da perda de massa destes. Como pode ser observado, nenhum evento térmico atribuído ao LIPO-βLAP pode ser identificado na análise térmica do filme.

Figura 16 - Curvas termogravimétricas das blendas de ZBP e HEC com e sem a incorporação dos lipossomas



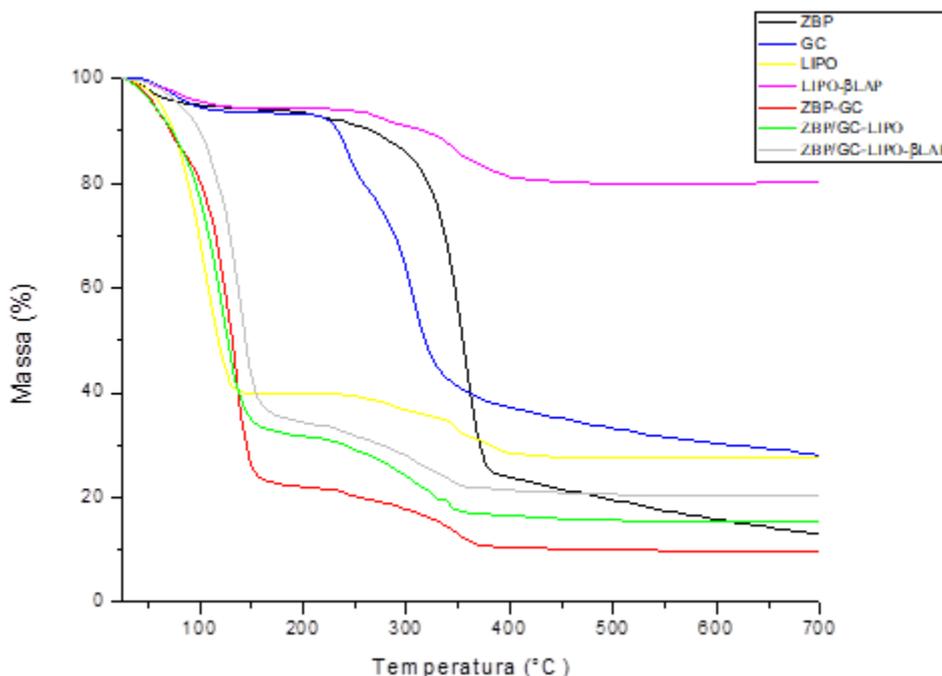
ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona.

A Figura 17 mostra a curva de TG da GC. Duas etapas foram evidenciadas na curva, a perda de massa da amostra começa em 59,62 até 116,29 °C, resultando em 5% de perda de massa o que representa a evaporação da água da GC, enquanto o segundo estágio de decomposição e perda de massa ocorre entre 236,39 até 362,50 °C, resultando em 50% de perda de massa (MOTHE; RAO, 1999; MOTHÉ; DE FREITAS, 2014; POSTULKOVA et al., 2017). De acordo com Da Silva, De Paula e Feitosa (2007) o segundo estágio de decomposição da GC ocorre provavelmente devido à despolimerização com formação de água, CO e CH₄. Mothé e Rao (1999) em um estudo com GC, afirmam que essa perda de massa pode ser atribuída à composição de polissacarídeos, bem como à presença de resíduos de carbono. O filme de ZBP/GC (Fig. 17) possuem um pico de perda de massa com início em 37,52 até 155,75 °C, resultando em 75% de perda de massa.

O filme de ZBP/GC-LIPO (Fig. 17) possui um pico de perda de massa com início em 35,24 até 188,58 °C, resultando em 67% de perda de massa, já o filme de ZBP/GC-LIPO-βLAP (Fig. 17) possui um pico de perda de massa com início em 53,02 até 187,38 °C, resultando em 64% de perda de massa. Como pode ser observado, nenhum evento térmico atribuído ao GC pode ser identificado na análise térmica dos filmes.

De forma semelhante ao comportamento térmico da blenda ZBP/HEC, a incorporação de lipossomas aos filmes formados por ZBP/CG, resultou em um aumento da estabilidade térmica destes, reduzindo a perda de massa do filme polimérico.

Figura 17 - Curvas termogravimétricas das blendas de ZBP e GC com e sem a incorporação dos lipossomas



ZBP: *Zoogloea* sp.; LIPO: lipossoma branco; LIPO-βLAP: lipossoma contendo β-lapachona; GC: goma de caju.

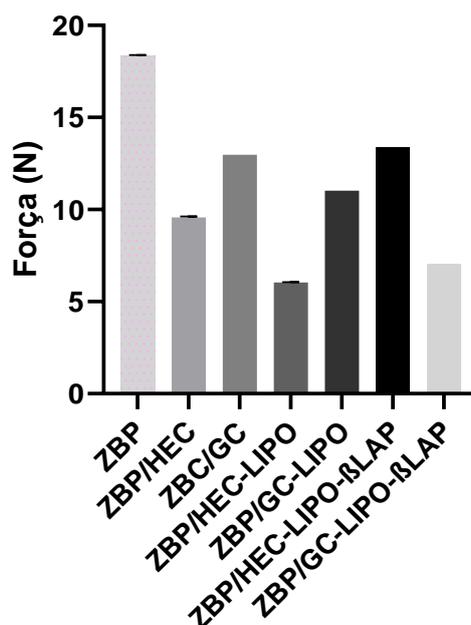
5.2.8 Bioadesão

As análises de bioadesão refere-se à capacidade de adesão entre o filme e a pele. No caso de feridas cutâneas, a derme fica exposta, aumentando a necessidade de interações para manter a formulação no local. O teste é baseado na força necessária para separação das duas superfícies, sendo expressa em Newton (N), quanto maior a força bioadesiva, maiores são as interações entre a formulação e a pele (GONÇALEZ, 2012).

Os poliméricos bioadesivos, usados como curativos, são promissores para o fornecimento de fármacos específicos na lesão, pois a bioadesão imobiliza o fármaco no local de ação e prolonga o tempo de residência no local de absorção, permitindo um contato intensificado com a barreira epitelial e diminuindo a frequência de aplicação do medicamento. Sendo assim, caso haja a necessidade do uso de fármacos na lesão, o curativo bioadesivo pode favorecer a absorção e a biodisponibilidade desses medicamentos (CARVALHO et al., 2013).

A força de bioadesão foi mensurada, e o filme que demonstrou maior força bioadesiva foi o ZBP de 18,3898 N, quando comparados aos outros filmes preparados neste estudo (Fig. 18). O filme de ZBP/HEC-LIPO obteve a menor força de bioadesão (6,0499 N). A bioadesão dos filmes ZBP/HEC, ZBP/GC, ZBP/GC-LIPO, ZBP/HEC-LIPO- β LAP e ZBP/GC-LIPO- β LAP foi de 9,5991, 12,972, 11,0234, 13,3515 e 7,0575 N, respectivamente. Bruschi et al. (2007) mostraram que quanto maior a proporção de água, mais viscoso o sistema se torna, além disso, isto também aumenta as características bioadesivas, o que se torna mais vantajoso, uma vez que o curativo teria contato mais prolongado no local do ferimento, aumentando assim a absorção do fármaco e melhorando o desempenho clínico da formulação. Os valores dos filmes neste trabalho, foram superiores quando comparado com a literatura, e o tempo de contato foi apenas 60 s.

Figura 18 - Força bioadesiva dos filmes poliméricos



ZBP: *Zoogloea* sp.; HEC: hidroxietilcelulose; LIPO: lipossoma branco; LIPO- β LAP: lipossoma contendo β -lapachona; GC: goma de caju.

Ribeiro (2016) avaliou filmes de triacetato de celulose (TAC) produzidos a partir da celulose extraída do bagaço de cana-de-açúcar, os filmes foram preparados com diferentes concentrações (3; 6,5 e 10%), dentre desses filmes tem os com morfologia simétrica e assimétrica, os resultados dos estudos de bioadesão dos filmes mostraram que a força máxima de descolamento para cada filme foi de 6,9068 N

(6,5% de TAC), 5,9750 N (10% de TAC) e 5,6953 N (3% de TAC) para os filmes com morfologia assimétrica e 5,9493 N (6,5% de TAC), 5,9138 N (10% de TAC) e 5,9133 N (3% de TAC) para os filmes com morfologia simétrica.

Os resultados mostram que os filmes poliméricos produzidos neste estudo possuem força de adesão alta quando comparadas com outros estudos. Sendo assim, os resultados nos permitem inferir que os filmes desenvolvidos nesta pesquisa possuem excelente bioadesão, assim, podendo ser utilizados para produção de curativos.

6 CONCLUSÃO

- A espessura de todos os filmes poliméricos obtidos, contendo ou não lipossomas, foi menor que 1 mm, o que, de acordo com a literatura, favorece a aplicação destes filmes como curativos que auxiliam o processo de cicatrização cutânea.
- Os filmes formados apenas por ZBP apresentaram altos valores de absorção vertical, porosidade e bioadesão, quando comparado às demais blends poliméricas obtidas;
- Os filmes poliméricos formados por ZBP/GC e ZBP/HEC-LIPO apresentaram dentre os demais filmes testados as maiores taxas de permeabilidade ao vapor de água;
- O filme polimérico formado por ZBP/GC-LIPO apresentou a maior taxa de intumescimento, dentre as demais formulações, atingindo um aumento de cerca de 4 vezes do seu tamanho original;
- Os espectros FTIR e termogramas DSC e TG dos filmes indicam que houve uma eficaz incorporação dos lipossomas contendo β -lapachona na malha polimérica dos filmes, devido ao não aparecimento dos picos e curvas correspondentes aos lipossomas e à β -lap. Em relação à interferência na estabilidade térmica, foi observado que a incorporação de lipossomas, tanto no filme de ZBP/HEC, quanto no ZBP/GC resultou em um aumento da estabilidade térmica dos filmes, como demonstrado pela diminuição de suas perdas de massa.
- O filme formado pela blenda ZBP/GC apresentou maior influência nas propriedades físico-químicas, de acordo com os parâmetros avaliados, quando comparado com filme obtido pela blenda ZBP/HEC. Portanto, os filmes poliméricos incorporando os lipossomas com e sem β -lapachona produzidos neste estudo são promissores como curativos para utilização como sistema de liberação controlada de fármacos com potencial de cicatrização.

REFERÊNCIAS

- ABDELRAHMAN, T.; NEWTON, H. Wound dressings: principles and practice. **Surgery (oxford)**, v. 29, n. 10, p. 491-495, 2011.
- ABREU, F. O.; OLIVEIRA, E. F.; PAULA, H. C.; DE PAULA, R. C. Chitosan/cashew gum nanogels for essential oil encapsulation. **Carbohydrate polymers**, v. 89, n. 4, p. 1277-1282, 2012.
- ABRIGO, M.; MCARTHUR, S.L.; KINGSHOTT, P. Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects, *Macromol. Biosci.* v. 14, p. 772–792, 2014.
- AGRA, M. de F.; FREITAS, P. F. de; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.
- AHMED, K. S.; HUSSEIN, S. A.; ALI, A. H.; KORMA, S. A.; LIPENG, Q.; JINGHUA, C. Liposome: Composition, characterisation, preparation, and recent innovation in clinical applications. **Journal of drug targeting**, v. 27, n. 7, p. 742-761, 2019.
- AHMED, T. A. E; DARE, E. V.; HINCKE, M. Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 14, n. 2, p. 199-215, 2008.
- AKBARZADEH, A.; REZAEI-SADABADY, R.; DAVARAN, S.; JOO, S. W.; ZARGHAMI, N.; HANIFEHPOUR, Y.; NEJATI-KOSHKI, K. Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale research letters**, v. 8, n. 1, p. 102, 2013.
- ALVES, D. A.; MACHADO, D.; MELO, A.; PEREIRA, R. F. C.; SEVERINO, P.; HOLLANDA, L. M. D.; Lancellotti, M. Preparation of thermosensitive gel for controlled release of levofloxacin and their application in the treatment of multidrug-resistant bacteria. **BioMed research international**, v. 2016, 2016.
- AMBEKAR, R. S.; KANDASUBRAMANIAN, B. Advancements in nanofibers for wound dressing: a review. **European Polymer Journal**. 2019.
- ANGADI, S. C.; MANJESHWAR, L. S.; AMINABHAVI, T. M. Interpenetrating polymer network blend microspheres of chitosan and hydroxyethyl cellulose for controlled release of isoniazid. **International journal of biological macromolecules**, v. 47, n. 2, p. 171-179, 2010.
- ANITHA, A; SOWMYA, S.; KUMAR, P. S.; DEEPTHI, S.; CHENNAZHI, K. P.; EHRLICH, H.; JAYAKUMAR, R. Chitin and chitosan in selected biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 39, n. 9, p. 1644-1667, 2014.
- ARTHUR, D. E.; GIMBA, C. E.; NNABUK, E. O. Miscibility studies of cashew gum and khaya gum exudates in dilute solution by viscometry and FTIR analysis. **no**, v. 8, p. 1-12, 2014.

AZEVEDO, M. C.; REIS, R. L.; CLAASE, M. B.; GRIJPMAN, D. W.; FEIJEN, J. Development and properties of polycaprolactone/hydroxyapatite composite biomaterials. **Journal of materials science: Materials in medicine**, v. 14, n. 2, p. 103-107, 2003.

BAJPAI, S. K.; NAVIN, C.; SONAM, A. Investigation of curcumin release from chitosan/cellulose micro crystals (CMC) antimicrobial films. **International journal of biological macromolecules**, v. 79, p. 440-448, 2015.

BAPTISTA, A.; GONÇALVES, R. V.; BRESSAN, J.; PELÚZIO, M. D. C. G. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Crude Extracts and Fractions of Cashew (*Anacardium occidentale* L.), Cajui (*Anacardium microcarpum*), and Pequi (*Caryocar brasiliense* C.): A Systematic Review. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2018.

BARUD, H. da S. Preparo e caracterização de novos compósitos de celulose bacteriana. 2006.

BARUD, H. S.; BARRIOS, C.; REGIANI, T.; MARQUES, R. F.; VERELST, M.; DEXPERT-GHYS, J.; RIBEIRO, S. J. Self-supported silver nanoparticles containing bacterial cellulose membranes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 28, n. 4, p. 515-518, 2008.

BEKESCHUS, S.; SCHMIDT, A.; NAPP, M.; KRAMER, A.; KERNER, W.; VON WOEDTKE, T.; WENDE, K.; HASSE, S.; MASUR, K. Distinct cytokine and chemokine patterns in chronic diabetic ulcers and acute wounds. **Experimental dermatology**, v. 26, n. 2, p. 145-147, 2017.

BHATIA, Saurabh. **Natural polymer drug delivery systems**. Cham, Switzerland: Springer international publishing, 2016.

BHATTARAI, N.; EDMONDSON, D.; VEISEH, O.; MATSEN, F.A ; ZHANG, M.Q. Electrospun chitosan-based nanofibers and their cellular compatibility, **Biomaterials**. v. 26, 6176–6184, 2005.

BITTENCOURT, C. R.; DE OLIVEIRA FARIAS, E. A.; BEZERRA, K. C.; VÉRAS, L. M. C.; SILVA, V. C.; COSTA, C. H. N.; EIRAS, C. Immobilization of cationic antimicrobial peptides and natural cashew gum in nanosheet systems for the investigation of anti-leishmanial activity. **Materials Science and Engineering: C**, v. 59, p. 549-555, 2016.

BOATENG, J.; MATTHEWS, K. H.; STEVENS, H. N.; ECCLESTON, G. M. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 8, p. 2892-2923, 2008.

BOATENG, J.; CATANZANO, O. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 11, p. 3653-3680, 2015.

BOSE, S.; BISWAS, M. The structure of the gum of *Anacardium occidentale*. In: **International Cashew Symposium 108**. 1979. p. 207-217.

BOZZUTO, G.; MOLINARI, A. Liposomes as nanomedical devices. **International journal of nanomedicine**, v. 10, p. 975, 2015.

BREDOW, J.; HOFFMANN, K.; OPPERMAN, J.; HELLMICH, M.; EYSEL, P.; ZARGHOONI, K. Evaluation of Absorbent Versus Conventional Wound Dressing: A Randomized Controlled Study in Orthopedic Surgery. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n. 13, p. 213, 2018.

BRODIN, I. **Chemical properties and thermal behaviour of kraft lignins**. 2009. Tese de Doutorado. KTH.

BRUSCHI, M. L.; JONES, D. S.; PANZERI, H.; GREMIÃO, M. P.; DE FREITAS, O.; LARA, E. H. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 8, p. 2074-2089, 2007.

BUENO, C. Z.; MORAES, Â. M.; DE SOUSA, H. C.; BRAGA, M. E. M. Effects of supercritical carbon dioxide processing on the properties of chitosan-alginate membranes. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 112, p. 128-135, 2016.

CAMCI-UNAL, G.; ANNABI, N.; DOKMECI, M. R.; LIAO, R.; KHADEMHOSEINI, A. Hydrogels for cardiac tissue engineering. **NPG Asia Materials**, v. 6, n. 5, p. e99, 2014.

CAMPOS, D. A.; RIBEIRO, A. C.; COSTA, E. M.; FERNANDES, J. C.; TAVARIA, F. K.; ARARUNA, F. B.; PINTADO, M. M. Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy imaging of the action mechanism of cashew tree gum. **Carbohydrate polymers**, v. 90, n. 1, p. 270-274, 2012.

CARDOSO, G. M. C. de S. **AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE GÉIS DE FLÚOR DE USO ODONTOLÓGICO PROFISSIONAL**. 2014. 60 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2014.

CARVALHO, F. C.; CALIXTO, G.; HATAKEYAMA, I. N.; LUZ, G. M.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. 11, p. 1750-1757, 2013.

CARVALHO, N. S.; SILVA, M. M.; SILVA, R. O.; NICOLAU, L. A.; SOUSA, F. B. M.; DAMASCENO, S. R.; MEDEIROS, J. V. R. Gastroprotective Properties of Cashew Gum, a Complex Heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in Naproxen-Induced Gastrointestinal Damage in Rats. **Drug development research**, v. 76, n. 3, p. 143-151, 2015.

CAVALCANTI, I. M. F.; MENDONÇA, E. A.; LIRA, M. C.; HONRATO, S. B.; CAMARA, C. A.; AMORIM, R. V.; SANTOS-MAGALHÃES, N. S. The encapsulation of β -lapachone in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex into liposomes: a physicochemical evaluation and molecular modeling approach. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 44, n. 3, p. 332-340, 2011.

CAVALCANTI, I. M. F.; PONTES-NETO, J. G.; KOCERGINSKY, P. O.; BEZERRA-NETO, A. M.; LIMA, J. L. C.; LIRA-NOGUEIRA, M. C. B.; SANTOS-MAGALHÃES, N. S. Antimicrobial activity of β -lapachone encapsulated into liposomes against meticillin-

resistant *Staphylococcus aureus* and *Cryptococcus neoformans* clinical strains. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 3, n. 2, p. 103-108, 2015.

CAVALCANTI, I. M.F.; MENDONÇA, E. A.; LIRA, M. C.; HONRATO, S. B.; CAMARA, C. A.; AMORIM, R. V.; SANTOS, N. S. M. The encapsulation of β -lapachone in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex into liposomes: a physicochemical evaluation and molecular modeling approach. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 44, n. 3, p. 332-340, 2011.

CAVALCANTI, L.; PINTO, F. C. M.; OLIVEIRA, G.; LIMA, S. V. C.; AGUIAR, J. L. D. A.; LINS, E. Efficacy of bacterial cellulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and controlled trial. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n.1, p. 72-80, 2017.

CHEN, H.; XING, X.; TAN, H., JIA, Y.; ZHOU, T.; CHEN, Y.; HU, X. Covalently antibacterial alginate-chitosan hydrogel dressing integrated gelatin microspheres containing tetracycline hydrochloride for wound healing. **Materials Science and Engineering: C**, v. 70, p. 287-295, 2017.

CHENG, W. et al. Impact of ultrasonic treatment on properties of starch filmforming dispersion and the resulting films. *Carbohydrate Polymers*, v. 81, n. 3, p. 707-711, 2010.

CHESTER, I. C.; OSWALD, A.V.; FLETCHER, M.; DUMVILLE, J. C.; CULLUM, N.A. A survey of patients with surgical wounds healing by secondary intention; an assessment of prevalence, aetiology, duration and management. **Journal of tissue viability**, v. 26, n. 2, p. 103-107, 2017.

CHOUHAN, D.; DEY, N.; BHARDWAJ, N.; MANDAL, B. B. Emerging and innovative approaches for wound healing and skin regeneration: Current status and advances. **Biomaterials**, v. 216, p. 119267, 2019.

CHOUHAN, D.; MANDAL, B. B. Silk biomaterials in wound healing and skin regeneration therapeutics: From bench to bedside. **Acta biomaterialia**, v. 103, p. 24-51, 2020.

CINTRA, G. A. de S. Avaliação do potencial de sistemas nanoestruturados estabilizados com poliéter funcional siloxano para administração tópica de metotrexato. 2013.

CLARK, R. A. F; GHOSH, K.; TONNESEN, M. G. Tissue engineering for cutaneous wounds. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n. 5, p. 1018-1029, 2007.

COHEN, R.; KANAAN, H.; GRANT, G. J.; BARENHOLZ, Y. Prolonged analgesia from bupisome and bupigel formulations: from design and fabrication to improved stability. **Journal of Controlled Release**, v. 160, n. 2, p. 346-352, 2012.

CONVATEC. (2020). **Tratamento de feridas**. Disponível em: <https://www.convatec.pt/tratamento-de-feridas/fam%3%ADliaoquacel/aquacelfoam/#:~:text=A%20absor%C3%A7%C3%A3o%20vertical%20impede%20a,quais%20as%20bast%C3%A9rias%20podem%20polidiferar>. Acesso em: 13 de outubro de 2020.

CORDEIRO, M. S. F.; DA SILVA, C. M. B.; VIEIRA, A. C. Q. D. M.; NADVORNY, D.; DE SÁ, L. L. F.; DE SOUZA, F. R. L.; RIBEIRO, A. J. Biopolymers and pilocarpine interaction study for use in drug delivery systems (DDS). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, n. 2, p. 1777-1785, 2017.

CORNEJO-BRAVO, J. M.; VILLARREAL-GÓMEZ, L. J.; VERA-GRAZIANO, R.; VEGA-RÍOS, M. R.; PINEDA-CAMACHO, J. L.; ALMARAZ-REYES, H.; MIER-MALDONADO, P. A. Biocompatibility Evaluation of Electrospun Scaffolds of Poly (L-Lactide) with Pure and Grafted Hydroxyapatite. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 58, n. 4, 2014.

CORRÊA, N. M.; CAMARGO JÚNIOR, F. B. F.; IGNÁCIO, R. F.; LEONARDI, G. R. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 73-78, 2005.

COSTA, J. B. Z.; DA SILVA, F.; DE ALMEIDA DULTRA, C., SOUZA, L. F.; DOS SANTOS, M. C. N. E. Application of biological membranes for guided bone regeneration in implantodontics: a review of literature. **Journal of Dentistry & Public Health**, v. 7, n. 1, 2016.

COSTA, R. R.; MANO, J. F. Polyelectrolyte multilayered assemblies in biomedical technologies. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 10, p. 3453-3479, 2014.

CUNHA, P. L. R. D.; PAULA, R. C. M. D.; FEITOSA, J. Polysaccharides from Brazilian biodiversity: an opportunity to change knowledge into economic value. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 649-660, 2009.

CUNHA, P. L. R.; MACIEL, J. S.; SIERAKOWSKI, M. R.; PAULA, R.; FEITOSA, J. Oxidation of cashew tree gum exudate polysaccharide with tempo reagent. **J. Braz. Chem. Soc**, v. 18, p. 85–92, 2007.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; DACUNHA-MARINHO, B.; TORRES-LABANDEIRA, J. J.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; LANDÍN, M. Characterization of β -lapachone and methylated β -cyclodextrin solid-state systems. **Aaps PharmSciTech**, v. 8, n. 3, p. E68-E77, 2007a.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; LANDÍN, M. Compatibility of the antitumoral β -lapachone with different solid dosage forms excipients. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 45, n. 4, p. 590-598, 2007b.

DA SILVA JÚNIOR, E. N.; JARDIM, G. A.; JACOB, C.; DHAWA, U.; ACKERMANN, L.; DE CASTRO, S. L. Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones. **European journal of medicinal chemistry**, 2019.

DA SILVA, Durcilene A.; DE PAULA, Regina CM; FEITOSA, Judith PA. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **European Polymer Journal**, v. 43, n. 6, p. 2620-2629, 2007.

DAS, B.; NAYAK, A. K.; NANDA, U. Topical gels of lidocaine HCl using cashew gum and Carbopol 940: preparation and in vitro skin permeation. **International journal of biological macromolecules**, v. 62, p. 514-517, 2013.

DAVIES, P.; MCCARTY, S.; HAMBERG, K. Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and clinical data. **Journal of wound care**, v. 26, n. Sup6a, p. S1-S32, 2017.

DAVISON-KOTLER, E.; SHARMA, V.; KANG, N. V.; GARCÍA-GARETA, E. A universal classification system of skin substitutes inspired by factorial design. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 24, n. 4, p. 279-288, 2018.

DAYAL, M.S.; GOSWAMI, N.; SAHAI, A.; JAIN, V.; MATHUR, G.; MATHUR, A. Effect of media components on cell growth and bacterial cellulose production from *Acetobacter acetii* MTCC 2623. **Carbohydrate Polymers**, v. 94, n. 1, p. 12-16, 2013.

DE LUCENA, M. T.; MELO JÚNIOR, M. R.; LIRA, M. M. de M.; CASTRO, C. M. M. B.; CAVALCANTI, L. A.; MENEZES, M. A.; PINTO, F. C. M.; AGUIAR, J. L. A. Biocompatibility and cutaneous reactivity of cellulosic polysaccharide film in induced skin wounds in rats. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 26, n. 2, p. 82, 2015.

DE SALVI, D. T. B.; BARUD, H. D. S.; TREU-FILHO, O.; PAWLICKA, A.; MATTOS, R. I.; RAPHAEL, E.; RIBEIRO, S. J. Preparation, thermal characterization, and DFT study of the bacterial cellulose. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 118, n. 1, p. 205-215, 2014.

DECHER, G. Fuzzy nanoassemblies: toward layered polymeric multicomposites. **science**, v. 277, n. 5330, p. 1232-1237, 1997.

DECHER, G.; HONG, J. D.; SCHMITT, J. O acúmulo de filmes multicamadas ultrafinas por um processo de automontagem: III. Adsorção consecutivamente alternada de polieletrólitos aniônicos e catiônicos em superfícies carregadas. **Filmes sólidos finos**, v. 210, p. 831-835, 1992.

DELLA PEPA, R.; PICARDI, M.; SORA, F.; STAMOULI, M.; CANDONI, A.; DELIA, M.; SALUTARI, P. Successful management of chronic disseminated candidiasis in hematologic patients treated with high-dose liposomal amphotericin B: a retrospective study of the SEIFEM registry. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 9, p. 3839-3845, 2016.

DESHMUKH, A. S.; AMINABHAVI, T. M. Pharmaceutical applications of various natural gums natural gums. In: **Polysaccharides**. Springer International Publishing, 2015. p. 1933-1967.

DHIVYA, S.; PADMA, V. V.; SANTHINI, E. Comprehensive review article that offers a critical discussion of several kinds of wound dressings. Wound dressings-a review. **Biomedicine (Taipei)**, v. 5, n. 4, p. 22. 2015.

DI, Z.; SHI, Z.; ULLAH, M. W.; LI, S.; YANG, G. A transparent wound dressing based on bacterial cellulose whisker and poly (2-hydroxyethyl methacrylate). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 105, p. 638-644, 2017.

DIAS, S. F. L.; NOGUEIRA, S. S.; DE FRANÇA DOURADO, F.; GUIMARÃES, M. A.; DE OLIVEIRA PITOMBEIRA, N. A.; GOBBO, G. G.; NUNES, L. C. C. Acetylated

cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethyl amine. **Carbohydrate polymers**, v. 143, p. 254-261, 2016.

DUMVILLE, J. C.; SOARES, M. O.; O'MEARA, S.; CULLUM, N. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers. **Diabetologia**, v. 55, n. 7, p. 1902-1910, 2012.

EL MAGHRABY, G. M.; BARRY, B. W.; WILLIAMS, A. C. Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 34, n. 4-5, p. 203-222, 2008.

FERNANDES, P. M.; MEDEIROS, K. M. D.; ARAÚJO, E. M.; ARAUJO, B. A.; SANTOS FILHO, E. A. D. Membranas de polisulfona/argila: influência de diferentes argilas na propriedade de barreira. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 23, n. 1, 2018.

FERREIRA, M.; RUBNER, M. F. Processamento de polímeros conjugados em nível molecular. 1. Manipulação camada-por-camada de poliões conjugados. **Macromoléculas**, v. 28, n. 21, p. 7107-7114, 1995.

FERREIRA, S. B.; GONZAGA, D. T. G.; SANTOS, W. C.; ARAÚJO, K. G.; FERREIRA, V. F. β -Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 2, p. 140-160, 2010.

FIALHO, S. L.; REGO, M. G. B.; CARDILLO, J. A.; SIQUEIRA, R. C.; JORGE, R., JÚNIOR, C.; DA SILVA, A. Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, n. 6, p. 891-896, 2003.

FONDER, M. A.; LAZARUS, G. S.; COWAN, D. A.; ARONSON-COOK, B.; KOHLI, A. R.; MAMELAK, A. J. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 2, p. 185-206, 2008.

FONSECA-SANTOS, B.; SANTOS, A. M.; RODERO, C. F.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Design, characterization, and biological evaluation of curcumin-loaded surfactant-based systems for topical drug delivery. **Int J of Nanom**, v.11, p. 4553-4562, 2016.

FORATO, L. A.; DE BRITTO, D.; DE RIZZO, J. S.; GASTALDI, T. A.; ASSIS, O. B. Effect of cashew gum-carboxymethylcellulose edible coatings in extending the shelf-life of fresh and cut guavas. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 5, p. 68-74, 2015.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. **Rev Col Bras Cir**, v. 35, n. 3, p. 203-6, 2008.

FREITAS NETO, J. L. **Desenvolvimento de cápsula oral a base de-lapachona complexada com ciclodextrina para terapia antineoplásica**. 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

FREITAS, J.S; MOTHE, C.G; MOURÃO, P.A de S. Análise térmica e cromatograma de exclusão por tamanho na caracterização da goma de cajueiro e fracionada. **Abratec**, p. 1-4. São Paulo, 2010.

FU, S. C.; CHAU, Y. P.; LU, K. S.; KUNG, H. N. β -Lapachone accelerates the recovery of burn-wound skin. **Histology and histopathology**, v. 26, n. 7, 2011.

FU, S. Z.; MENG, X. H.; FAN, J.; YANG, L. L.; WEN, Q. L.; YE, S. J.; CHEN, Y. Acceleration of dermal wound healing by using electrospun curcumin-loaded poly (ϵ -caprolactone)-poly (ethylene glycol)-poly (ϵ -caprolactone) fibrous mats. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 102, n. 3, p. 533-542, 2014.

FU, S.-C.; CHAU, Y. P.; LU, K. S.; KUNG, H. N. β -Lapachone accelerates the recovery of burn-wound skin. **Histology and Histopathology**, v. 26, p. 905-914, 2011.

FURTADO, R.; RIBEIRO, F.; MENDES, L.; MARIANO, A.; ALVES, C.; BASTOS, M.; da COSTA, J. M. C. **Modificação Química de Goma de Cajueiro: Novas Características e Potencialidades de Aplicações**. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária Embrapa Agroindústria Tropical Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, Fortaleza, Brazil (2013).

GANESAN, P. Natural And Bio Polymer Curative Films For Wound Dressing Medical Applications. **Jornal Wound Medicine**, v. 18, p 33-40, 2017.

GARCÍA-GARETA, E.; HUA, J.; KNOWLES, J. C.; BLUNN, G. W. Comparison of mesenchymal stem cell proliferation and differentiation between biomimetic and electrochemical coatings on different topographic surfaces. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 24, n. 1, p. 199-210, 2013.

GARCÍA-GONZÁLEZ, C. A.; LÓPEZ-IGLESIAS, C.; CONCHEIRO, A.; ALVAREZ-LORENZO, C. Biomedical applications of polysaccharide and protein based aerogels. **Biobased aerogels: Polysaccharide and proteinbased materials**, p. 295-323, 2018.

GECKIL, H.; XU, F.; ZHANG, X.; MOON, S.; DEMIRCI, U. Engineering hydrogels as extracellular matrix mimics. **Nanomedicine**, v. 5, n. 3, p. 469-484, 2010.

GHANBARZADEH, S.; ARAMI, S. Enhanced transdermal delivery of diclofenac sodium via conventional liposomes, ethosomes, and transfersomes. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

GLOWACKI, J.; MIZUNO, S. Collagen scaffolds for tissue engineering. **Biopolymers: Original Research on Biomolecules**, v. 89, n. 5, p. 338-344, 2008.

GOMAA, S.F.; MADKOUR, T.M.; MOGHANNEM, S.; EL-SHERBINY, I.M. New polylactic acid/cellulose acetate-based antimicrobial interactive single dose nanofibrous wound dressing mats. **International journal of biological macromolecules**, v. 105, p. 1148-1160, 2017.

GONÇALEZ, M. L. **Avaliação da permeação cutânea in vitro de sistemas nanoestruturados contendo ácido kójico**. Universidade Estadual Paulista, 2012.

GOWTHAMARAJAN, K.; JAWAHAR, N.; WAKE, P.; JAIN, K.; SOOD, S. Development of buccal tablets for curcumin using Anacardium occidentale gum. **Carbohydrate polymers**, v. 88, n. 4, p. 1177-1183, 2012.

GUHASARKAR, S.; MORE, P.; BANERJEE, R. Urothelium-adherent, ion-triggered liposome-in-gel system as a platform for intravesical drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 245, p. 147-156, 2017.

GÜNEŞ, S.; TIHMINLIOĞLU, F. Hypericum perforatum incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material. **International journal of biological macromolecules**, v. 102, p. 933-943, 2017.

GUPTA, A.; Kowalczyk, M.; Heaselgrave, W.; Britland, S. T.; Martin, C.; Radecka, I. The production and application of hydrogels for wound management: A review. **European Polymer Journal**, 2018.

HAIFEI, S.; XINGANG, W.; SHOUCHEG, W.; ZHENGWEI, M.; CHUANGANG, Y.; CHUNMAO, H. The effect of collagen–chitosan porous scaffold thickness on dermal regeneration in a one-stage grafting procedure. **journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 29, p. 114-125, 2014.

HANI, U.; KRISHNA, G.; SHIVAKUMAR, H. G. Design and optimization of clotrimazole–hydroxypropyl- β -cyclodextrin bioadhesive vaginal tablets using Anacardium occidentale gum by 3 2 factorial design. **RSC Advances**, v. 5, n. 45, p. 35391-35404, 2015.

HASATSRI, S.; PITIRATANAWORANAT, A.; SWANGWIT, S.; BOOCHAKUL, C.; TRAGOONSUPACHAI, C. Comparison of the Morphological and Physical Properties of Different Absorbent Wound Dressings. **Dermatology Research and Practice**, 2018.

HASSAN, E. A.; HASSAN, M. L.; ABOU-ZEID, R. E.; EL-WAKIL, N. A. Novel nanofibrillated cellulose / chitosan nanoparticles nanocomposites films and their use for paper coating. **Industrial Crops & Products**, v. 93, p. 219–226, 2016.

HAYES, T. R.; SU, B. Wound dressings. In: **Electrospinning for Tissue Regeneration**. Woodhead Publishing, 2011. p. 317-339.

HILTON, J. R.; WILLIAMS, D. T.; BEUKER, B.; MILLER, D. R.; HARDING, K. G. Wound dressings in diabetic foot disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. Supplement_2, p. S100-S103, 2004.

HOFFMAN, A. S. Hydrogels for biomedical applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, p. 18-23, 2012.

HUANG, H.-C.; CHEN, L. C.; LIN, S. B.; CHEN, H. H. Nano-biomaterials application: In situ modification of bacterial cellulose structure by adding HPMC during fermentation. **Carbohydrate polymers**, v. 83, n. 2, p. 979-987, 2011.

HUH, A. J.; KWON, Y. J. “Nanoantibiotics”: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. **Journal of controlled release**, v. 156, n. 2, p. 128-145, 2011.

IRION, G. Úlceras por pressão. In: IRION, G. Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

ISAYEV, Avraam I. (Ed.). **Encyclopedia of Polymer Blends, Volume 3: Estrutura**. John Wiley & Sons, 2016.

ITO, K.; HAMAMICHI, S.; ASANO, M.; HORI, Y.; MATSUI, J.; IWATA, M.; FUJII, H. Radiolabeled liposome imaging determines an indication for liposomal anticancer agent in ovarian cancer mouse xenograft models. **Cancer science**, v. 107, n. 1, p. 60-67, 2016.

IWU, M.M. **Handbook of African Medicinal Plants** (2 edi), CRC Press, Boca Raton, FL (1993).

JANGDE, R.; SRIVASTAVA, S.; SINGH, M. R.; SINGH, D. In vitro and In vivo characterization of quercetin loaded multiphase hydrogel for wound healing application. **International journal of biological macromolecules**, v.115, p.1211-1217, 2018.

JEFFCOATE, W. J.; PRICE, P.; HARDING, K. G. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 20, n. S1, p. S78-S89, 2004.

JONES, V. J. The use of gauze: will it ever change?. **International wound journal**, v. 3, n. 2, p. 79-88, 2006.

JORFI, M.; FOSTER, E. J. Recent advances in nanocellulose for biomedical applications. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 132, n. 14, 2015.

JUNG, S. W.; THAMPHIWATANA, S.; ZHANG, L.; OBONYO, M. Mechanism of antibacterial activity of liposomal linolenic acid against *Helicobacter pylori*. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0116519, 2015.

KAPLANI, K.; KOUTSI, S.; ARMENIS, V.; SKONDRA, F. G.; KARANTZELIS, N.; TSANIRAS, S. C.; TARAVIRAS, S. Wound healing related agents: Ongoing research and perspectives. **Advanced drug delivery reviews**, v. 129, p. 242-253, 2018.

KAUR, I. P.; KAPILA, M.; AGRAWAL, R. Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. **Ageing research reviews**, v. 6, n. 4, p. 271-288, 2007.

KAUR, L.; SINGH, J.; LIU, Q. Starch—a potential biomaterial for biomedical applications. **Nanomaterials and nanosystems for biomedical applications**, , p. 83-98. 2007.

KHALID, A.; KHAN, R.; UL-ISLAM, M.; KHAN, T.; WAHID, F. Bacterial cellulose-zinc oxide nanocomposites as a novel dressing system for burn wounds. **Carbohydrate Polymers**, v. 164, p. 214-221, 2017.

KHAN, M.; HASSAN, M. I.; AN, X.; DAI, L.; LI, H.; KHAN, A.; NI, Y. Chitosan-based polymer matrix for pharmaceutical excipients and drug delivery. **Current medicinal chemistry**, 2019.

KIM, K. H.; OH, H. K.; HEO, B.; KIM, N. A., Lim, D. G., & Jeong, S. H. Solubility evaluation and thermodynamic modeling of β -lapachone in water and ten organic solvents at different temperatures. **Fluid Phase Equilibria**, v. 472, p. 1-8, 2018.

KOZLOWSKA, J.; STACHOWIAK, N.; SIONKOWSKA, A. Collagen/gelatin/hydroxyethyl cellulose composites containing microspheres based on collagen and gelatin: design and evaluation. **Polymers**, v. 10, n. 4, p. 456, 2018.

KUMAGAI, Y.; SHINKAI, Y.; MIURA, T.; CHO, A. K. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 52, p. 221-247, 2012.

KUMAR, A.; MOIN, A.; AHMED, A. G.; SHIVAKUMAR, H. Cashew gum a versatile hydrophilic polymer: a review. **Current Drug Therapy**, v. 7, n.1, p. 2-12, 2012.

KUMAR, K.; DHAWAN, N.; SHARMA, H.; VAIDYA, S.; VAIDYA, B. Bioadhesive polymers: novel tool for drug delivery. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 42, n. 4, p. 274-283, 2014.

KUMAR, M.R. S.; AITHAL, K.; RAO, B. N.; UDUPA, N.; RAO, B. S. S. Cytotoxic, genotoxic and oxidative stress induced by 1, 4-naphthoquinone in B16F1 melanoma tumor cells. **Toxicology in Vitro**, v. 23, n. 2, p. 242-250, 2009.

KUMAR, R.; PATIL, M. B.; PATIL, S. R.; PASCHAPUR, M. S. Evaluation of Anacardium occidentale gum as gelling agent in aceclofenac gel. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 3, 695-704, 2009.

KUMRIA, R.; NAIR, A. B.; GOOMBER, G.; GUPTA, S. Buccal films of prednisolone with enhanced bioavailability. **Drug delivery**, v. 23, n. 2, p. 471-478, 2016.

KUNG, H. N.; YANG, M. J.; CHANG, C. F.; CHAU, Y. P.; LU, K. S. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of β -lapachone. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 295, n. 4, p. C931-C943, 2008.

KUO, C.H.; CHEN, J.H.; LIOU, B.K.; LEE, C.K. Utilization of acetate buffer to improve bacterial cellulose production by *Gluconacetobacter xylinus*. **Food Hydrocolloid**, v. 53, p. 98-103, 2016.

LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine**, v. 41, n. 6, p. 317-320, 2013.

LAMICHHANE, N.; UDAYAKUMAR, T. S.; D'SOUZA, W. D.; SIMONE, I. I.; CHARLES, B.; RAGHAVAN, S. R.; Mahmood, J. Liposomes: clinical applications and potential for image-guided drug delivery. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 288, 2018.

LEE, E. J.; Ko, H. M.; Jeong, Y. H.; Park, E. M.; Kim, H. S. β -Lapachone suppresses neuroinflammation by modulating the expression of cytokines and matrix metalloproteinases in activated microglia. **Journal of neuroinflammation**, v. 12, n. 1, p. 133, 2015.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: properties and biomedical applications. **Progress in polymer science**, v. 37, n. 1, p. 106-126, 2012. LENOIR, D.; TIDWELL, T. T. Louis Fieser: an organic chemist in peace and war. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 4, p. 481-491, 2009.

LEE, S. J.; HEO, D. N.; MOON, J. H.; KO, W. K.; LEE, J. B.; BAE, M. S.; LEE, C. H. Electrospun chitosan nanofibers with controlled levels of silver nanoparticles.

Preparation, characterization and antibacterial activity. **Carbohydrate polymers**, v. 111, p. 530-537, 2014.

LI, Q.; LU, F.; ZHOU, G.; YU, K.; LU, B.; XIAO, Y.; LAN, G. Silver inlaid with gold nanoparticle/chitosan wound dressing enhances antibacterial activity and porosity, and promotes wound healing. **Biomacromolecules**, v. 18, n. 11, p. 3766-3775, 2017.

LI, Y.; JIANG, H.; ZHENG, W.; GONG, N.; CHEN, L.; JIANG, X.; YANG, G. Correction: Bacterial cellulose–hyaluronan nanocomposite biomaterials as wound dressings for severe skin injury repair. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 7, n. 11, p. 1962-1962, 2019.

LI, Y.J.; TIAN, C.J.; TIAN, H.; ZHANG, J.L.; HE, X.; PING, W.X.; LEI, H. (2012). Improvement of bacterial cellulose production by manipulating the metabolic pathways in which ethanol and sodium citrate involved. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 96, n. 6, p. 1479-1487, 2012.

LIANG, D.; LU, Z.; YANG, H.; GAO, J.; CHEN, R. Novel asymmetric wettable AgNPs/chitosan wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. **ACS applied materials & interfaces**, v. 8, n. 6, p. 3958-3968. 2016.

LIMA, J. L. S.; FURTADO, D.A.; PEREIRA, J.P.G.; BARACUHY, J.G.V.; XAVIER, H.S. **Plantas medicinais de uso comum no Nordeste do Brasil**. CEDAC, 2006.

LIMA, M. R.; PAULA, H. C.; ABREU, F. O.; DA SILVA, R. B.; SOMBRA, F. M.; DE PAULA, R. C. Hydrophobization of cashew gum by acetylation mechanism and amphotericin B encapsulation. **International journal of biological macromolecules**, v. 108, p. 523-530, 2018.

LIN, N.; DUFRESNE, A.I. Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect. **European Polymer Journal**, v. 59, p. 302-325, 2014.

LIN, W.C.; LIEN, C.C.; YEH, H.J.; YU, C.M.; HSU, S.H. Bacterial cellulose and bacterial cellulose–chitosan membranes for wound dressing applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 94, n. 1, p. 603-611, 2013.

LIU, X.; ZHANG, H.; CEN, S.; HUANG, F. Negative pressure wound therapy versus conventional wound dressings in treatment of open fractures: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 53, p. 72-79, 2018.

LIU, Y.; JI, Y., GHOSH, K.; CLARK, R. A.; HUANG, L.; RAFAILOVICH, M. H. Effects of fiber orientation and diameter on the behavior of human dermal fibroblasts on electrospun PMMA scaffolds. **Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials**, v. 90, n. 4, p. 1092-1106, 2009.

LOH, E.Y.X.; MOHAMAD, N.; FAUZI, M.B.; NG, M.H.; NG, S.F.; AMIN, M.C.I.M. Development of a bacterial cellulose-based hydrogel cell carrier containing keratinocytes and fibroblasts for full-thickness wound healing. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 2875, 2018.

LUO, P.; LIU, L.; XU, W.; FAN, L.; NIE, M. Preparation and characterization of aminated hyaluronic acid/oxidized hydroxyethyl cellulose hydrogel. **Carbohydrate polymers**, v. 199, p. 170-177, 2018.

MAZZETTO, S. E.; LOMONACO, D.; MELE, G. Cashew nut oil: opportunities and challenges in the context of sustainable industrial development. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 732-741, 2009.

MENEGUIN, A. B.; CURY, B. S. F.; DOS SANTOS, A. M.; FRANCO, D. F.; BARUD, H. S.; DA SILVA FILHO, E. C. Resistant starch/pectin free-standing films reinforced with nanocellulose intended for colonic methotrexate release. **Carbohydrate polymers**, v. 157, p. 1013-1023, 2017.

MENEGUIN, A. B.; CURY, B. S. F.; EVANGELISTA, R. C. Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery. **Carbohydrate polymers**, v. 99, p. 140-149, 2014.

MENINI, C. P.; KANIESKI, K. S.; VICHINHESKI, M. J.; LODDI, T.; MARIN, M. A.; MUNARO, M.; GULMINE, J. V. Evaluation of residues generated over pcbs destrction by base catalyzed process. **Química Nova**, v. 41, n. 6, p. 634-640, 2018.

MIRANDA, R. L. Cashew tree bark secretion–perspectives for its use in protein isolation strategies. **Open Glycoscience**, v. 2, p. 16-19, 2009.

MIYATA, T. Preparation of smart soft materials using molecular complexes. **Polymer Journal**, v. 42, n. 4, p. 277, 2010.

MNDLOVU, H.; DU TOIT, L. C.; KUMAR, P.; MARIMUTHU, T.; KONDAH, P. P.; CHOONARA, Y. E.; PILLAY, V. Development of a Fluid-absorptive Alginate-Chitosan Bioplatfrom for Potential Application as a Wound Dressing. **Carbohydrate Polymers**, p. 114988, 2019.

MOGOȘANU, G. D.; GRUMEZESCU, A. M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. **International journal of pharmaceutics**, v. 463, n. 2, p. 127-136, 2014.

MONTEIRO, F. M. F.; SILVA, G. M. D. M.; DA SILVA, J. B. R.; PORTO, C. S.; DE CARVALHO JR, L. B.; DE LIMA FILHO, J. L.; PORTO, A. L. F. Immobilization of trypsin on polysaccharide film from *Anacardium occidentale* L. and its application as cutaneous dressing. **Process Biochemistry**, v. 42, n. 5, p. 884-888, 2007.

MONTEIRO, M.K.S.; OLIVEIRA, V.R.L.; SANTOS, F.K.G.; BARROS NETO, E.L.; LEITE, R.H.L.; AROUCHA, E.M.M.; SILVA, R.R.; SILVA, K.N.O. Incorporation of bentonite clay in cassava starch films for the reduction of water vapor permeability. **Food Research International**, v. 105, p. 637-644, 2018.

MOREIRA, B. R.; BATISTA, K. A.; CASTRO, E. G.; LIMA, E. M.; FERNANDES, K. F. A bioactive film based on cashew gum polysaccharide for wound dressing applications. **Carbohydrate polymers**, v. 122, p. 69-76, 2015.

MOTHÉ, C. G.; DE FREITAS, J. S. Thermal behavior of cashew gum by simultaneous TG/DTG/DSC-FT-IR and EDXRF. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 116, n. 3, p. 1509-1514, 2014.

MOTHE, C. G.; RAO, M. A. Rheological behavior of aqueous dispersions of cashew gum and gum arabic: effect of concentration and blending. **Food hydrocolloids**, v. 13, n. 6, p. 501-506, 1999.

MOURA, L. I.; DIAS, A. M.; CARVALHO, E.; DE SOUSA, H. C. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment—a review. **Acta biomaterialia**, v. 9, n. 7, p. 7093-7114, 2013.

MOURTAS, S.; HAIKOU, M.; THEODOROPOULOU, M.; TSAKIROGLOU, C.; ANTIMISIARIS, S. G. The effect of added liposomes on the rheological properties of a hydrogel: A systematic study. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 317, n. 2, p. 611-619, 2008.

NAGAICH, U.; GULATI, N. Nanostructured lipid carriers (NLC) based controlled release topical gel of clobetasol propionate: design and in vivo characterization. **Drug Deliv and Trans Res**, v. 7, p. 287-288, 2016.

NAPAVICHAYANUN, S.; BONANI, W.; YANG, Y.; MOTTA, A.; ARAMWIT, P. Fibroin and Polyvinyl Alcohol Hydrogel Wound Dressing Containing Silk Sericin Prepared Using High-Pressure Carbon Dioxide. **Advances in wound care**, v. 8, n. 9, p. 452-462, 2019.

NAYAK, A. K.; ANSARI, M. T.; SAMI, F.; BERA, H.; HASNAIN, M. S. Cashew gum in drug delivery applications. In: **Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications**. Academic Press, p. 263-283. 2019.

OLIVEIRA, E. F.; PAULA, H. C. B.; DE PAULA, R. C. M. Alginate/cashew gum nanoparticles for essential oil encapsulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 113, p. 146-151, 2014.

OLIVEIRA, M.E. F. A. G.; SILVA, É. C. G.; CÂMARA, C. A.; SOUZA, I. A. D.; AMORIM, R. V. S. Evaluation of acute toxicity of β -lapachone associated with chitosan as a cytoprotective agent. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 5, p. 279-287, 2018.

PACELLI, S.; BASU, S.; WHITLOW, J.; CHAKRAVARTI, A.; ACOSTA, F.; VARSHNEY, A.; PAUL, A. Strategies to develop endogenous stem cell-recruiting bioactive materials for tissue repair and regeneration. **Advanced drug delivery reviews**, v.120, p.50-70, 2017.

PACHECO, G.; NOGUEIRA, C. R.; MENEGUIN, A. B.; TROVATTI, E.; SILVA, M. C.; MACHADO, R. T.; BARUD, H. D. S. Development and characterization of bacterial cellulose produced by cashew tree residues as alternative carbon source. **Industrial crops and products**, v. 107, p. 13-19, 2017.

PARSONS, D.; BOWLER, P. G.; MYLES, V.; JONES, S. Silver antimicrobial dressings in wound management: a comparison of antibacterial, physical, and chemical characteristics. **Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice**, v. 17, n.8, 222-232. 2005.

PATERSON-BEEDLE, M. KENNEDY, J F.; MELO, F. D. A.; LLOYD, L.L. MEDEIROS, V. A cellulosic exopolysaccharide produced from sugarcane molasses by a Zoogloea sp. **Carbohydrate Polymers**, v. 42, p. 375–383, 2000.

PAULA, H. C. B.; DE OLIVEIRA, E. F.; ABREU, F. O.; DE PAULA, R. C. Alginate/cashew gum floating bead as a matrix for larvicide release. **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 6, p. 1421-1427, 2012.

PAULA, H. C. B.; GOMES, F. J. S.; DE PAULA, R. C. M. Swelling studies of chitosan/cashew nut gum physical gels. **Carbohydrate Polymers**, v. 48, n. 3, p. 313-318, 2002.

PAWAR, H. V.; TETTEH, J.; BOATENG, J. S. Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 102, p. 102-110, 2013.

PEI, H.; CHEN, X. G.; LI, Y.; ZHOU, H. Y. Characterization and ornidazole release in vitro of a novel composite film prepared with chitosan/poly (vinyl alcohol)/alginate. **Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials**, v. 85, n. 2, p. 566-572, 2008.

PENG, X.W.; LI, C.; LIU, J.; YI, Z.L.; HAN, Y.J. Changes in composition, cellulose degradability and biochemical methane potential of Miscanthus species during the growing season. **Bioresource Technology**, v. 235, p. 389-395, 2017.

PÉRTILE, R. A. N. Estudo in vitro da interação da linhagem de fibroblastos L929 com membranas de celulose bacteriana para aplicações em engenharia de tecidos. 2007.

PHRUKSAPHITHAK, N.; KAEWNUN, C.; SOMPONG, O. Bacterial cellulose production and applications. **Science, Engineering and Health Studies (FORMER NAME" SILPAKORN UNIVERSITY SCIENCE AND TECHNOLOGY JOURNAL")**, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2019.

PILLAI, C. K. S.; SHARMA, Chandra P. Electrospinning of chitin and chitosan nanofibres. **Trends in Biomaterials and Artificial Organs**, v. 22, n. 3, p. 179-201, 2009.

PITOMBEIRA, N. A.; NETO, J. G. V.; SILVA, D. A.; FEITOSA, J. P.; PAULA, H. C.; DE PAULA, R. C. Self-assembled nanoparticles of acetylated cashew gum: Characterization and evaluation as potential drug carrier. **Carbohydrate polymers**, v. 117, p. 610-615, 2015.

PORTO, B. C.; CRISTIANINI, M. Effect of dynamic high pressure on emulsifying and encapsulant properties of cashew tree gum. **Carbohydrate polymers**, v.186, p.350-357, 2018.

POSTULKOVA, H.; CHAMRADOVA, I.; PAVLINAK, D.; HUMPA, O.; JANCAR, J.; VOJTOVA, L. Study of effects and conditions on the solubility of natural polysaccharide gum karaya. **Food Hydrocolloids**, v. 67, p. 148-156, 2017.

PREZOTTI, F.G.; MENEGUIN, A.B.; EVANGELISTA, R.C.; CURY, B.S.F. Preparation and characterization of free films of high amylose/pectin mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 38, n. 11, p. 1354-1359, 2012.

QIU, Y.Y.; QIU, L.Y.; CUI, J.; WEI Q.F. Bacterial cellulose and bacterial cellulose-vaccarin membranes for wound healing. **Materials Science and Engineering C**, v. 59, p. 303–309, 2016.

QUEEN, D.; A dressing history. **International wound journal**, v. 1, n. 1, p. 59-77, 2004.

QUELEMES, P. V.; ARAÚJO, A. R.; PLÁCIDO, A.; DELERUE-MATOS, C.; MACIEL, J. S.; BESSA, L. J.; OMBREDANE, A. S.; JOANITTI, G. A.; SOARES, M. S. dos S.; EATON, P.; SILVA, D. A.; LEITE, J. R. S. A. Quaternized cashew gum: an anti-staphylococcal and biocompatible cationic polymer for biotechnological applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 567- 575, 2017.

RAHMANI DEL BAKHSHAYESH, A.; ANNABI, N.; KHALILOV, R.; AKBARZADEH, A.; SAMIEI, M.; ALIZADEH, E.; MONTASERI, A. Recent advances on biomedical applications of scaffolds in wound healing and dermal tissue engineering. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, v. 46, n. 4, p. 691-705, 2018.

RAJANGAM, T.; AN, S. S. A. Fibrinogen and fibrin based micro and nano scaffolds incorporated with drugs, proteins, cells and genes for therapeutic biomedical applications. **International journal of nanomedicine**, v. 8, p. 3641, 2013.

RAMESAN, M. T.; SURYA, K. S, characterization, and properties of cashew gum graft poly (acrylamide)/magnetite nanocomposites. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 133, n. 22, 2016.

RIBEIRO, A. J.; DE SOUZA, F. R. L.; BEZERRA, J. M.; OLIVEIRA, C.; NADVORNY, D.; MONICA, F.; SOBRINHO, J. L. S. Gums' based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives. **Carbohydrate polymers**, v. 147, p. 188-200, 2016.

RIBEIRO, S. D. **Obtenção de triacetato de celulose a partir do bagaço de cana-deaçúcar para revestimento de micropartículas de goma gelana e avaliação do seu perfil de liberação in vitro e da mucoadesão ex vivo**. 2016. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química na Universidade Federal de Uberlândia.

RIPPON, M.; DAVIES, P.; WHITE, R. Taking the trauma out of wound care: the importance of undisturbed healing. **Journal of wound care**, v. 21, n. 8, p. 359-368, 2012.

RIVERA-GONZALEZ, G.; SHOOK, B; HORSLEY, V. Adipocytes in skin health and disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 4, n. 3, p. a015271, 2014.

ROY, S.; PRABHAKAR, B. Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems—a review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 1, 2010.

SANTOS, A.R. JR; WADA, M.L.F., Polímeros Bioreabsorvíveis como Substrato para Cultura de Células e Engenharia Tecidual. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 17, n. 4, p. 308-31, 2007.

SCHIRATO, G. V.; MONTEIRO, F. M. F.; SILVA, F. D. O.; LIMA FILHO, J. L. D.; LEÃO, A. M. D. A. C.; PORTO, A. L. F. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, n. 1, p. 149-154, 2006.

SCHOUKENS, G. Bioactive dressings to promote wound healing. In: *Advanced Textiles for Wound Care*. **Woodhead Publishing**, 2019. p. 135-167.

SELIKTAR, D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. **Science**, v. 336, n. 6085, p. 1124-1128, 2012.

SHANG, S.; YANG, F.; CHENG, X.; WALBOOMERS, X. F.; JANSEN, J. A. The effect of electrospun fibre alignment on the behaviour of rat periodontal ligament cells. 2010.

SHAO, W.; LIU, H.; LIU, X.; WANG, S.; WU, J.; ZHANG, R.; MIN, H.; HUANG, M. Development of silver sulfadiazine loaded bacterial cellulose/sodium alginate composite films with enhanced antibacterial property. **Carbohydrate polymers**, v. 132, p. 351-358, 2015.

SHARMA, J.; ZHANG, X.; SARKER, T.; YAN, X.; WASHBURN, L.; QU, H.; WEI, S. Biocompatible electrospun tactic poly (methyl methacrylate) blend fibers. **Polymer**, v. 55, n. 15, p. 3261-3269, 2014.

SHARMA, V.; PATEL, N.; KOHLI, N.; RAVINDRAN, N.; HOOK, L.; MASON, C.; GARCÍA-GARETA, E. Viscoelastic, physical, and bio-degradable properties of dermal scaffolds and related cell behaviour. **Biomedical Materials**, v. 11, n. 5, p. 055001, 2016.

SHEHAP, A. M., Thermal and Spectroscopic Studies of Polyvinyl Alcohol/Sodium Carboxy Methyl Cellulose Blends, **Egypt. J. Solids** v.31, p. 75-91, 2008.

SHEVCHENKO, R. V.; JAMES, S. L.; JAMES, S. E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. **Journal of the royal Society Interface**, v. 7, n. 43, p. 229-258, 2009.

SHEYKHNAZARI, S.; TABARSA, T.; ASHORI, A.; GHANBARI, A Bacterial cellulose composites loaded with SiO₂ nanoparticles: dynamic-mechanical and thermal properties. **International journal of biological macromolecules**, v. 93, p. 672-677, 2016.

SILVA, D.A; PAULA, R.C.M.; FEITOSA, J.P.A. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **European Polymer Journal**, v.43,p.2620–2629,2007.

SILVA, J.; GARCÍA, J. R.; REIS, R. L.; GARCÍA, A. J.; MANO, J. F. Tuning cell adhesive properties via layer-by-layer assembly of chitosan and alginate. **Acta biomaterialia**, v. 51, p. 279-293, 2017.

SILVA, T. M.; SANTIAGO, P. O.; PURCENA, L. L.; FERNANDES, K. F. Study of the cashew gum polysaccharide for the horseradish peroxidase immobilization—Structural

characteristics, stability and recovery. **Materials Science and Engineering: C**, v. 30, n.4, p. 526-530, 2010.

SILVA, V. O.; LIMA, T. B.; AQUINO, K. A.; DA SILVEIRA FILHO, E. D.; ARAUJO, E. S.; ARAUJO, P. L. Improving Thermosolar Energy Storage with Biodegradable Polyester Nanocomposite Phase Change Materials. In: **Macromolecular Symposia**. 2019. p. 1800047.

SILVEIRA, F.C.A. ; PINTO, F. C. M. ; CALDAS NETO, S. da S. ; LEAL, M. C. ; CESÁRIO, J. ; AGUIAR, J. L de A. Treatment of tympanic membrane perforation using bacterial cellulose: a randomized controlled trial. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2015.

SIMPSON, C. L.; PATEL, D. M.; GREEN, K. J. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 12, n. 9, p. 565-580, 2011.

SINGLA, R.; SONI, S.; PATIAL, V.; KULURKAR, P.M.; KUMARI, A.; MAHESH, S.; PADWAD, Y.S.; YADAV, S.K. Cytocompatible Anti-microbial Dressings of *S zygium cumini* Cellulose Nanocrystals Decorated with Silver Nanoparticles Accelerate Acute and Diabetic Wound Healing. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 10457, 2017.

ŠKALKO-BASNET, N. The effect of lipid composition and liposome size on the release properties of liposomes-in-hydrogel. **International journal of pharmaceutics**, v. 456, n. 1, p.49-57, 2013.

SKÓRKOWSKA-TELICHOWSKA, K.; CZEMPLIK, M.; KULMA, A.; SZOPA, J. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 68, n. 4, p. e117-e126, 2013.

SOARES, P. A. G.; BOURBON, A. I.; VICENTE, A. A.; ANDRADE, C. A.; BARROS JR, W.; CORREIA, M. T.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. Development and characterization of hydrogels based on natural polysaccharides: Policaju and chitosan. **Materials Science and Engineering: C**, v. 42, p. 219-226, 2014.

SOARES, P.A.G.; BOURBON, A.I.; VICENTE, A. A.; ANDRADE, C. A S.; BARROS JUNIOR, W.; CORREIA, M. T. S.; PESSOA JUNIOR, A.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. Development and characterization of hydrogels based on natural polysaccharides: policaju and chitosan, **Mat. Sci. Eng.** v. 42, p. 219–226, 2014.

SONIA, T.A.; SHARMA, C.P. An overview of natural polymers for oral insulin delivery. **Drug discovery today**, v. 17, p.784-792. 2012.

STASHAK, T. S.; FARSTVEDT, E.; OTHIC, A. Update on wound dressings: indications and best use. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 3, n. 2, p. 148-163, 2004.

STOPPEL, W. L.; GHEZZI, C. E.; MCNAMARA, S. L.; BLACK III, L. D.; KAPLAN, D. L. Clinical applications of naturally derived biopolymer-based scaffolds for regenerative medicine. **Annals of biomedical engineering**, v. 43, n. 3, p. 657-680, 2015.

SULAEVA, I. HENNIGES, U. ROSENAU, T. POTTHASTA., A. Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications: A review, **Biotechnol. Adv.** v. 33, p. 1547–1571, 2015.

SUNDARAMURTHI, D.; KRISHNAN, U. M.; SETHURAMAN, S. Electrospun nanofibers as scaffolds for skin tissue engineering. **Polymer Reviews**, v. 54, n. 2, p. 348-376, 2014.

SUNG, J. H.; HWANG, M. R.; KIM, J. O.; LEE, J. H.; KIM, Y. I.; KIM, J. H.; HAN, S. S. Gel characterisation and in vivo evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan. **International journal of pharmaceutics**, v. 392, n. 1-2, p. 232-240, 2010.

TEIXEIRA, P. R. S.; DO NASCIMENTO MARREIRO, A. S.; DE OLIVEIRA FARIAS, E. A.; DIONISIO, N. A.; SILVA FILHO, E. C.; EIRAS, C. Layer-by-layer hybrid films of phosphate cellulose and electroactive polymer as chromium (VI) sensors. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 19, n. 7, 2129-2139, 2015.

TER HORST, B.; CHOUHAN, G.; MOIEMEN, N. S.; GROVER, L. M. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. **Advanced drug delivery reviews**, v. 123, p. 18-32, 2018.

THU, H.-E.; ZULFAKAR, M. H.; NG, S.-F. Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. **International journal of pharmaceutics**, v. 434, n. 1-2, p. 375-383, 2012.

TOMMILA, M.; JOKILAMMI, A.; PENTTINEN, R.; EKHOLM, E. Cellulose-a biomaterial with cell-guiding property. In: **Cellulose-Medical, Pharmaceutical and Electronic Applications**. IntechOpen, 2013.

TORQUATO, D. S.; FERREIRA, M. L.; SÁ, G. C.; BRITO, E. S.; PINTO, G. A. S.; AZEVEDO, E. H. F. Evaluation of antimicrobial activity of cashew tree gum. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 20, n.5, p. 505-507, 2004.

TORRES, F.; COMMEAUX, S.; TRONCOSO, O. Biocompatibility of bacterial Cellulose based biomaterials. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 3, n. 4, p 864, 2012.

UL-ISLAM, M.; KHAN, T.; PARK, J. K. Water holding and release properties of bacterial cellulose obtained by in situ and ex situ modification. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 2, p. 596-603, 2012.

ULLAH, H.; SANTOS, H.A.; KHAN, T. Applications of bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery. **Cellulose**, v. 23, n. 4, p. 2291-2314, 2016.

ULLAH, M. W.; UL-ISLAM, M.; KHAN, S.; KIM, Y.; PARK, J. K Structural and physico-mechanical characterization of bio-cellulose produced by a cell-free system. **Carbohydrate polymers**, v. 136, p. 908-916, 2016.

ULLAH, M. W.; UL-ISLAM, M.; KHAN, S.; KIM, Y.; PARK, J. K. Innovative production of bio-cellulose using a cell-free system derived from a single cell line. **Carbohydrate Polymers**, v. 132, p. 286-294, 2015.

ULLAH, M.W.; UL-ISLAM, M.; KHAN, S.; KIM, Y.; PARK, J.K. Structural and physico-mechanical characterization of bio-cellulose produced by a cell-free system. **Carbohydrate Polymers**, v. 136, p. 908-916, 2017.

VAN DE VELDE, K.; KIEKENS, P. Biopolymers: overview of several properties and consequences on their applications. **Polymer testing**, v. 21, n. 4, p. 433-442, 2002.

VAN DER VALK, F. M.; VAN WIJK, D. F.; LOBATTO, M. E.; VERBERNE, H. J.; STORM, G.; WILLEMS, M. C.; RAMACHANDRAN, S. Prednisolone-containing liposomes accumulate in human atherosclerotic macrophages upon intravenous administration. **Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine**, v. 11, n. 5, p. 1039-1046, 2015.

VARGAS, G.F; MANCILLA, B. L; SOLÍS, H.E. Advances in the Management of Skin Wounds with Synthetic Dressings. **Clin Med Rev Case Rep**, v. 3, p. 131, 2016.

VASCONCELOS, N.F.; FEITOSA, J.P.A.; DA GAMA, F.M.P.; MORAIS, J.P.S., ANDRADE, F.K.; DE SOUZA, M.D.S.M.; ROSA, M. DE F. Bacterial cellulose nanocrystals produced under different hydrolysis conditions: Properties and morphological features. **Carbohydrate Polymers**, v. 155, p. 425-431, 2017.

VENKATESAN, J.; BHATNAGAR, I.; KIM. S. -K. Chitosan-alginate biocomposite containing fucoidan for bone tissue engineering. **Mar. Drugs**, v. 12. p. 300-316, 2014.

VILLARREAL-GÓMEZ, L. J.; VERA-GRAZIANO, R.; VEGA-RIOS, M. R.; PINEDA-CAMACHO, J. L.; MIER-MALDONADO, P. A., ALMANZA-REYES, H.; CORNEJO BRAVO, J. M. In vivo biocompatibility of dental scaffolds for tissue regeneration. In: **Advanced Materials Research**. Trans Tech Publications, p. 191-195. 2014.

WALLES, T.; HERDEN, T.; HAVERICH, A.; MERTSCHING, H. Influence of scaffold thickness and scaffold composition on bioartificial graft survival. **Biomaterials**, v. 24, n. 7, p. 1233-1239, 2003.

WAN, Y.Z.; LUO, H.L.; HE, F.; LIANG, H.; HUANG, Y.; LI, X.L. Mechanical, moisture absorption, and biodegradation behaviours of bacterial cellulose fibre-reinforced starch biocomposites, **Compos Sci Technol**, v. 69, p. 1212-1217, 2009.

WASIAK, J.; CLELAND, H.; CAMPBELL, F.; SPINKS, A. Dressings for superficial and partial thickness burns. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2013.

WEISER, T. G. ; REGENBOGEN, S. E.; THOMPSON, K. D.; HAYNES, A. B.; LIPSITZ, S. R. ; BERRY, W. R.; GAWANDE, A. U. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. **The Lancet**, v. 372, n. 9633, p. 139-144, 2008.

WELLER, C.; SUSSMAN, G. Wound dressings update. **Journal of pharmacy practice and research**, v. 36, n. 4, p. 318-324, 2006.

WEN, C.-J.; ZHANG, L. W.; AL-SUWAYEH, S. A.; YEN, T. C.; FANG, J. Y. Theranostic liposomes loaded with quantum dots and apomorphine for brain targeting and bioimaging. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 1599, 2012. FREZARD, F. Liposomes: from biophysics to the design of peptide vaccines. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 2, 1999.

WEN, J.; LI, Z.; HUANG, B.; LUO, N.; HUANG, M.; YANG, R.; ZENG, G. The complexation of rhizosphere and nonrhizosphere soil organic matter with chromium:

Using elemental analysis combined with FTIR spectroscopy. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 154, p. 52-58, 2018.

WU, Y.; WANG, L.; ZHAO, X.; HOU, S.; GUO, B.; MA, P. X. Self-healing supramolecular bioelastomers with shape memory property as a multifunctional platform for biomedical applications via modular assembly. **Biomaterials**, v. 104, p. 18-31, 2016.

YOOK, S.; ES-HAGHI, S. S.; YILDIRIM, A.; MUTLU, Z.; CAKMAK, M. Hidrogéis anisotrópicos formados por suspensões de nanoargila magneticamente orientadas para curativos. **Soft Matter**, v. 15, n. 47, pág. 9733-9741, 2019.

YU, S.; WANG, Q. M.; WANG, X.; LIU, D.; ZHANG, W.; YE, T.; PAN, W. Liposome incorporated ion sensitive in situ gels for ophthalmic delivery of timolol maleate. **International journal of pharmaceutics**, v. 480, n. 1-2, p. 128-136, 2015.

ZENG, R.; LIN, C.; LIN, Z.; CHEN, H.; LU, W.; LIN, C.; LI, H. Approaches to cutaneous wound healing: basics and future directions. **Cell and tissue research**, v. 374, n. 2, p. 217-232, 2018.

ZHANG, D.; Zhou, W.; Wei, B.; Wang, X.; Tang, R.; Nie, J.; Wang, J. Carboxyl-modified poly (vinyl alcohol)-crosslinked chitosan hydrogel films for potential wound dressing. **Carbohydrate polymers**, v. 125, p. 189-199, 2015.

ZHIJIANG, C.; CHENGWEI, H.; GUANG, Y. Poly (3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate)/bacterial cellulose composite porous scaffold: Preparation, characterization and biocompatibility evaluation. **Carbohydrate polymers**, v. 87, n. 2, p. 1073-1080, 2012.

ZU, GUOQING.; SHEN, J.; ZOU, L.; WANG, F.; WANG, X.; ZHANG, Y.; YAO, X. Nanocellulose-derived highly porous carbon aerogels for supercapacitors. **Carbon**, v. 99, p. 203-211, 2016.

ZYLBERBERG, C.; GASKILL, K.; PASLEY, S.; MATOSEVIC, S. Engineering liposomal nanoparticles for targeted gene therapy. **Gene therapy**, v. 24, n. 8, p. 441-452, 2017.