



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE/PB  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**GABRYELLA GARCIA GUEDES**

**FILMES DE QUITOSANA E ÁLCOOL POLIVINÍLICO CONTENDO UMA  
ASSOCIAÇÃO DE SULFADIAZINA DE PRATA COM UM DERIVADO N-  
ACILIDRAZÔNICO COMO PROPOSTA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES  
CUTÂNEAS**

**CAMPINA GRANDE  
OUTUBRO 2021**

GABRYELLA GARCIA GUEDES

**FILMES DE QUITOSANA E ÁLCOOL POLIVINÍLICO CONTENDO UMA ASSOCIAÇÃO DE SULFADIAZINA DE PRATA COM UM DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO COMO PROPOSTA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Universidade Estadual da Paraíba como requisito básico para a conclusão do Curso de Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno

**CAMPINA GRANDE  
OUTUBRO 2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G924f Guedes, Gabryella Garcia.

Filmes de quitosana e álcool polivinílico contendo uma associação de sulfadiazina de prata com um derivado N-acilidrazônico como proposta para o tratamento de lesões cutâneas [manuscrito] / Gabryella Garcia Guedes. - 2021.

42 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.

"Orientação : Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Filmes poliméricos. 2. Formulações curativas. 3. Biopolímeros. 4. Biocompatibilidade. I. Título

21. ed. CDD 615.1

GABRYELLA GARCIA GUEDES

FILMES DE QUITOSANA E ÁLCOOL POLIVINÍLICO CONTENDO UMA ASSOCIAÇÃO DE SULFADIAZINA DE PRATA COM UM DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO COMO PROPOSTA PARA O TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Universidade Estadual da Paraíba como requisito básico para a conclusão do Curso de Farmácia.

Aprovada em: 08 / 10 / 2021.

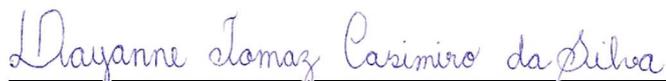
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Paulo César Dantas da Silva  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

## AGRADECIMENTOS

Ao meu bom e maravilhoso Deus, por sua infinita graça, minha fortaleza a todos os momentos. A minha mãezinha Maria Santíssima, que sempre me acolhe e acalma o meu coração com seu amor incondicional de mãe.

Aos meus pais, Ivonete Garcia Guedes e Antonio Fernandes Guedes, pelo amor, cuidado, carinho, compreensão e principalmente, agradeço por lutarem para que eu tivesse a oportunidade de me dedicar aos estudos e nunca medirem esforços para que eu conquistasse esse sonho. Sem vocês, trilhar essa jornada jamais seria possível.

As minhas irmãs Danyelle, Emanuelle e Maria Isabelle, por toda companhia, parceria, amor e cumplicidade.

Ao meu namorado Anderson Luís, por todo amor, carinho, muita paciência, suporte, companheirismo e incentivo.

A meu orientador Bolívar Damasceno, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, por todas as contribuições, ensinamentos, paciência e auxílio no enriquecimento da construção da experiência profissional e científica. Muito obrigada.

Às minhas amigas, Gabrielly Louise, Cecilia Martins, Jessica Cordeiro, Ana Laura, Leticia Stephanie e meu amigo Matheus Alves, por todo apoio, incentivo, carinho e por sempre estarem presentes em minha vida, torcendo por mim.

Aos meus amigos que a graduação me presenteou, Janiely Brenda, Ellicy Micaely, Any Farias, Lethycia Barros, Yorrana Araújo, Luana Noblat, Fábio Pachú, Hiam Pinheiro, Cibelly Alves, com quem tive o prazer de dividir essa jornada diariamente, encontrando suporte, ombro amigo, ânimo, companheirismo, e com vocês pude criar laços que levarei por toda a vida.

Aos meus colegas e amigos do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), Demis Melo, Lívia, Renaly, Joandra, Larissa, Rafaela, Karen, ao Professor João Oshiro, por sempre descomplicar a rotina da pesquisa.

Ao Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármacos (LDSF), em especial ao Prof. Dr. Ricardo Olímpio, pela disponibilidade da JR19 utilizada no estudo.

A Universidade Estadual da Paraíba por oferecer a oportunidade de estudar em uma instituição de ensino que forma o aluno para a vida.

E finalmente a CAPES/CNPQ pelo apoio financeiro e incentivo, pela oportunidade de ser aluna bolsista de iniciação científica em meio a tempos difíceis para a educação brasileira. Meu muito obrigado!

## RESUMO

Na tentativa de contornar inconvenientes no tratamento de lesões cutâneas, o desenvolvimento de curativos poliméricos biodegradáveis, como filmes de quitosana e álcool polivinílico, tem se mostrado como uma alternativa. A quitosana é um biopolímero natural que apresenta propriedades como bioadesividade, biocompatibilidade, permeabilidade e atuação na homeostasia, e o álcool polivinílico, por sua vez, é um biopolímero sintético, hidrofílico, de caráter semicristalino, que apresenta bons parâmetros físico-químicos, é biocompatível, atóxico e permeável a gases. Dessa forma, a formulação de filmes com estes biopolímeros e a incorporação de fármacos como a sulfadiazina de prata (AgSD) e um derivado *N*-acilidrazônico, JR19, originam um sistema com funcionalidade curativa e com liberação controlada destes. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi desenvolver e caracterizar filmes poliméricos a partir da quitosana e álcool polivinílico com o intuito de utilizá-los para o tratamento de lesões cutâneas. Os filmes foram produzidos pelo método de evaporação de solvente com a adição dos compostos AgSD e JR19, sendo o filme sem fármaco a formulação F1, a F2 continha AgSD 1,0 mg/JR19 8,6mg e a F3 contendo AgSD 1,0mg /JR19 1,0 mg, e realizados as caracterizações de microscopia ótica (MO), taxa de transmissão de vapor de água (TTVA), potencial hemolítico e espectroscopia na região do infravermelho (FTIR). As fotomicrografias dos filmes exibiram o caráter da dispersão dos fármacos incorporados, indicando homogeneidade dos fármacos na matriz polimérica com tamanhos dos cristais de  $4,3 \pm 3,4$  e  $6,4 \pm 3,3$   $\mu\text{m}$  para F2 e F3, respectivamente. A propriedade de rugosidade média de superfície não apresentou alterações significativa com a incorporação dos fármacos. A TTVA exibiu valores de  $1411,1 \pm 61,7$ ,  $1349,5 \pm 71,0$  e  $1352,8 \pm 123,7$   $\text{g m}^{-2} \text{dia}^{-1}$  para os filmes F1, F2 e F3, respectivamente, implicando na inviabilização da ocorrência do processo de maceração, fator crucial no tratamento de lesões cutâneas e episódios infecciosos. O estudo da hemocompatibilidade demonstrou o caráter não-hemolítico de todas as amostras. As bandas visualizadas no FTIR indicaram a ausência de incompatibilidades químicas por parte dos componentes dos filmes. Portanto, esses resultados indicaram que os filmes estudados apresentam-se como um novo sistema de liberação de fármacos promissor no desenvolvimento de formulações para o tratamento de lesões cutâneas.

**Palavras-Chave:** Filmes Poliméricos. Formulações Curativas. Biopolímeros. Biocompatibilidade.

## ABSTRACT

In an attempt to overcome inconveniences in the treatment of skin lesions, the development of biodegradable polymeric dressings, such as chitosan and polyvinyl alcohol films, has been shown to be an alternative. Chitosan is a natural biopolymer that has properties such as bioadhesiveness, biocompatibility, permeability and performance in homeostasis, and polyvinyl alcohol, in turn, is a synthetic, hydrophilic, semi-crystalline biopolymer, which has good physicochemical parameters, is biocompatible, non-toxic and permeable to gases. Thus, the formulation of films with these biopolymers and the incorporation of drugs such as silver sulfadiazine (AgSD) and an N-acylhydrazonic derivative, JR19, give rise to a system with curative functionality and with controlled release of these. Therefore, the objective of this work was to develop and characterize polymeric films from chitosan and polyvinyl alcohol in order to use them for the treatment of skin lesions. The films were produced by the solvent evaporation method with the addition of the compounds AgSD and JR19, the drug-free film being the F1 formulation, the F2 contained AgSD 1.0 mg/JR19 8.6mg and the F3 containing AgSD 1.0mg / JR19 1.0 mg, and performed the characterizations of optical microscopy (OM), water vapor transmission rate (TTVA), hemolytic potential and infrared spectroscopy (FTIR). The photomicrographs of the films showed the dispersion character of the incorporated drugs, indicating homogeneity of the drugs in the polymer matrix with crystal sizes of  $4.3 \pm 3.4$  and  $6.4 \pm 3.3 \mu\text{m}$  for F2 and F3, respectively. The average surface roughness property did not show significant changes with the incorporation of drugs. The TTVA exhibited values of  $1411.1 \pm 61.7$ ,  $1349.5 \pm 71.0$  and  $1352.8 \pm 123.7 \text{ g m}^{-2} \text{ day}^{-1}$  for the F1, F2 and F3 films, respectively, implying the unfeasibility of the occurrence of the maceration process, a crucial factor in the treatment of skin lesions and infectious episodes. The hemocompatibility study demonstrated the non-hemolytic character of all samples. The bands visualized in the FTIR indicated the absence of chemical incompatibilities by the components of the films. Therefore, these results indicated that the studied films present themselves as a promising new drug delivery system in the development of formulations for the treatment of skin lesions.

**Keywords:** Polymer Films. Curative Formulations. Biopolymers. Biocompatibility.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Camadas da pele e seus constituintes .....	13
Figura 2 - Processo de cicatrização e seus principais componentes celulares.....	14
Figura 3 - Estrutura Molecular da Quitosana .....	18
Figura 4 - Estrutura do biopolímero PVA .....	19
Figura 5 - Estrutura Molecular da Sulfadiazina de Prata.....	20
Figura 6 - Estrutura química do JR19.....	21
Figura 7 – Frasco ampola contendo água destilada no seu interior e os filmes na abertura.....	24
Figura 8 – Imagens dos filmes F1 sem fármaco (A), F2 contendo sulfadiazina de prata 1,0mg e JR19 8,6 mg (B) e F3 contendo sulfadiazina de prata 1,0mg e JR19 1,0mg (C). .....	27
Figura 9 – Fotomicrografias dos filmes F1 (A), F2 (B) e F3 (C) (barra de escala = 500 µm). .....	29
Figura 10 – Fotomicrografias dos filmes F2 (A) e F3 (B) no aumento de 1400x (barra de escala = 50 µm). .....	29
Figura 11 – Fotomicrografias da AgSD (A) e JR19 (A) no aumento de 1400x (barra de escala = 50 µm). .....	30
Figura 12 – Taxa de transmissão de vapor de água das amostras. Símbolos iguais indicam que a diferença não foi significativa entre as amostras ( $p > 0,05$ ). .....	31
Figura 13 – Taxa de hemólise dos filmes. Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre as amostras ( $p < 0,05$ ). .....	33
Figura 14 – Espectros de infravermelho dos componentes (A), das misturas físicas 1:1 (B) e dos filmes (C). .....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Amostras utilizadas no estudo .....	25
Tabela 2 – Tamanho dos cristais nas amostras.....	31
Tabela 3 – Principais bandas observadas nos espectros de infravermelho das amostras.....	37

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	11
2.1 Pele .....	11
2.2 Epiderme .....	11
2.3 Derme.....	12
2.4 Hipoderme.....	13
2.5 Lesões Cutâneas e Processo de cicatrização.....	13
2.6 Difusão no uso de curativos poliméricos.....	16
2.7 Quitosana.....	18
2.8 PVA .....	19
2.9 Sulfadiazina de prata .....	19
2.10 JR19 .....	20
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	22
3.1 Objetivo geral.....	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	23
4.1 Materiais.....	23
4.2 Métodos .....	23
4.2.1 Desenvolvimento dos filmes .....	23
4.2.2 Microscopia óptica.....	24
4.2.3 Taxa de transmissão de vapor de água.....	24
4.2.4 Avaliação do potencial hemolítico.....	25
4.2.5 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier .....	26
<b>5.RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	27
5.1 Desenvolvimento dos filmes .....	27
5.2 Microscopia óptica.....	28
5.3 Taxa de transmissão de vapor de água.....	30
5.4 Avaliação do potencial hemolítico.....	32
5.5 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier .....	33
<b>6.CONCLUSÃO</b> .....	36
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	37

## 1.INTRODUÇÃO

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, desempenhando funções de proteção contra invasão de microrganismos, perda de água, incidência de radiação. Quando lesionada, ocorre a destruição de parte do tecido epitelial, visto que lesões cutâneas são caracterizadas pela interrupção da arquitetura anatômica, celular e fisiológica do tecido epitelial causado por um trauma, fator que ocasiona desvitalização local, degradação de proteínas, obstrução da irrigação vascular, dificultando a migração de fatores imunológicos, bem como a entrega de medicamentos administrados por via oral e a chegada de medicamentos por via sistêmica, impedindo o processo de cicatrização. A utilização de curativos em ferimentos é descrita desde os tempos antigos, com a utilização de unguentos, hidromel, folhas, mel de abelha e outros materiais encontrados na natureza. Sendo assim, com a evolução científica e da medicina, começaram a surgir preparos mais complexos e que eram direcionados a aplicação em determinados tipos de enfermidades, dessa forma, ampliou-se as possibilidades de produção e desenvolvimento de formulações curativas. Comumente, utiliza-se gazes para isolar uma ferida enquanto se faz a aplicação de pomadas, géis e cremes que possuem ativos que proporcionam o aceleração do processo de cicatrização. Contudo, estes materiais necessitam da realização de trocas periódicas curtas e que seja realizada a sua remoção, procedimento que acarreta danos como o interrompimento do processo de reparação cutânea e dor ao paciente, estendendo o período de tempo necessário para a completa cicatrização. (ZHANG; ZHAO, 2020)

Na tentativa de contornar estes inconvenientes no tratamento de lesões cutâneas, tem se apostado no desenvolvimento de curativos poliméricos biodegradáveis, por serem constituídos de materiais compatíveis com a pele e não necessitarem de remoção, pois enzimas presentes no organismo se encarregam de degradar o material. Assim como os hidrogéis, nanofibras, e filmes poliméricos de quitosana que apresentam essa configuração. A quitosana é obtida por meio da desacetilação da quitina, produzida a partir dos componentes residuais das crostas de frutos do mar. É uma matéria prima abundante, que não apresenta toxicidade, é biodegradável, por isso torna-se biocompatível, apresentando atividade antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, algumas propriedades anticancerígenas e que promove a aceleração de cicatrização. Por ser um material inócuo à pele, tem a capacidade de manter a oxigenação necessária do tecido. Vale ressaltar, que a incorporação de fármacos, potencializa o caráter cicatrizante e antimicrobiano desses filmes poliméricos. (NASERI-NOSAR; ZIORA, 2018; CARAZZAI, 2019; KHADEMIAN et al., 2020)

Nesse sentido, objetivou-se desenvolver filmes poliméricos, utilizando os biopolímeros quitosana (QTS) e álcool polivinílico (PVA), sendo estes de origem natural e sintética, respectivamente, inseridos nos novos sistemas de liberação controlada de fármacos, com a inserção de um composto derivado *N*-acilidrazônico com atividade anti-inflamatória, molécula *N'*-(1*H*-indol-3yl) metileno)-2-cianoacetohidrazida, JR19, e a sulfadiazina de prata, que é um composto antimicrobiano, com a finalidade de propor um novo sistema para o tratamento de lesões cutâneas.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Pele**

A pele é um órgão funcionalmente sofisticado, sendo o maior do corpo humano, com extensão entre 1,5 e 2 m<sup>2</sup>, exerce funções de extrema importância como barreira física, química e microbiana. Representa cerca de 15% do peso corporal e constitui-se por tecido epitelial mesenquimal, onde as interações celulares e moleculares são complexas, também se renovam e regeneram a todo momento, exercendo funções essenciais para a manutenção do equilíbrio dos fluídos e o bom funcionamento do metabolismo interno. Dentre essas funções, destaca-se a termorregulação, controle hemodinâmico, manutenção do controle hidroeletrólítico, metabolismo energético, além disso é considerado componente crucial no sistema sensorial e na barreira contra agressões físicas. Vale ressaltar, que para garantir o perfeito funcionamento, a pele apresenta na estrutura de seu padrão histológico as camadas da epiderme, derme e hipoderme (Figura 1). (BARBOSA, 2011; LAI-CHEONG, 2021)

### **2.2 Epiderme**

A epiderme é a camada mais externa da pele e de renovação contínua, para isso, necessita de uma regulação bem estruturada quanto a proliferação e diferenciação celular. Sua composição majoritária é de queratinócitos, cerca de 95% e nos 5% restantes estão inseridas os melanócitos que são células dendríticas derivadas da crista neural, os corpúsculos de Langerhans apresentadores de antígeno e os discos de Merkel do tipo neuroendócrinas. A epiderme divide-se em cinco camadas de acordo com a diferenciação dos queratinócitos: (1<sup>a</sup>) a camada mais externa, o estrato córneo, formada por células mortas, achatadas, sem núcleo, com citoplasma cheio de queratina e a membrana plasmática composta por envelope cornificado insolúvel, resultante do processo de reticulação de proteínas solúveis como a involucrina e loricrina; (2<sup>a</sup>) a camada granular, formada por células poligonais achatadas, com núcleo central e citoplasma carregado de grânulos basófilos, compostos por proteínas ricas em histidina fosforilada e cistina, apresentam também grânulos lamelares contendo discos formados por bicamadas lipídicas, que se fundem com a membrana das células e depositam material lipídico nos interstícios, fator que colabora com a formação de uma barreira contra penetração de substâncias, promovendo assim, a impermeabilização da pele; (3<sup>a</sup>) a camada espinhosa, composta por células cuboides, com núcleo centrais, citoplasma com tonofilamentos de

queratina, que se aproximam e conectam com as células vizinhas por meio de desmossomos, portanto, uma camada importante na manutenção da coesão das células e na resistência ao atrito; (4ª) a camada lúcida, constituída por uma fina faixa de células achatadas, citoplasma composto por tonofilamentos de queratina eosinofílicas e translúcidas, que terão seus núcleos e organelas digeridos pelos lisossomos. (5ª) a camada mais interna, a basal, repleta de células germinativas, cuboídes, basofílicas, aderidas a membrana basal e espaçando a epiderme da derme. (BARBOSA, 2011; LAI-CHEONG, 2021; BOUWSTRA, 2021)

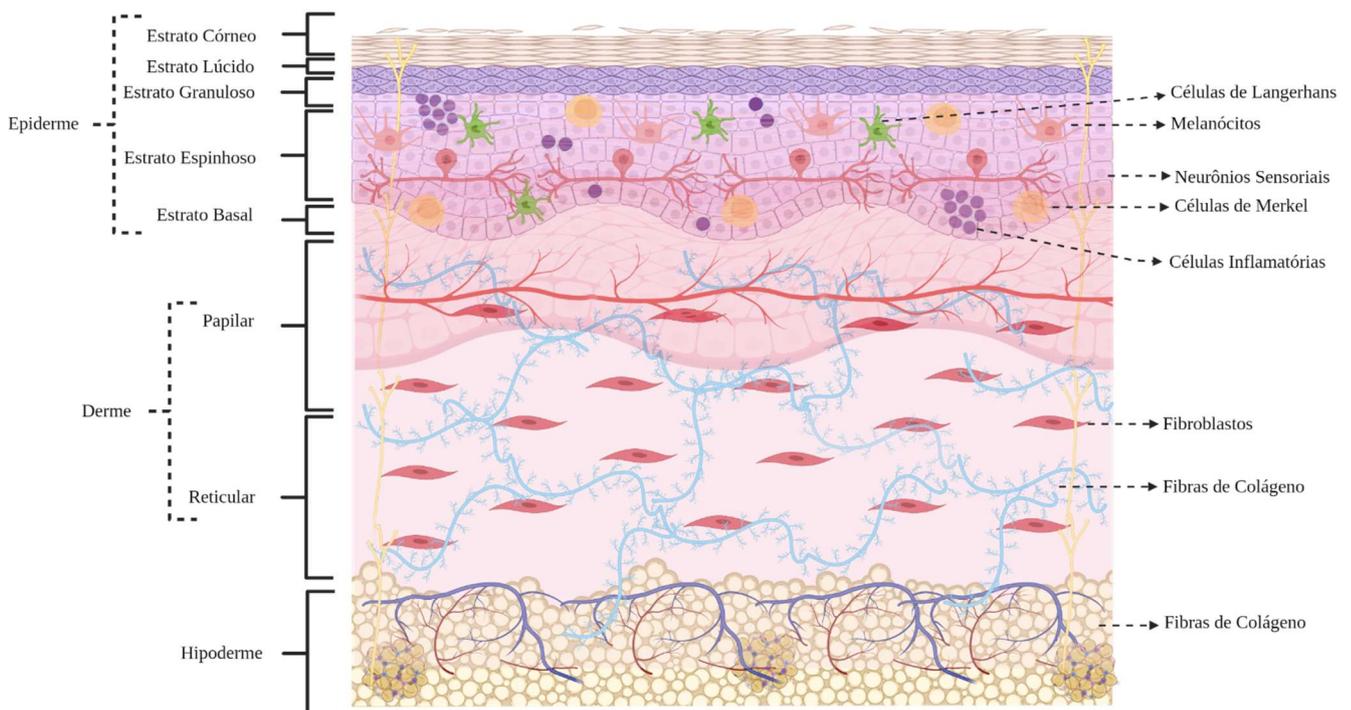
### **2.3 Derme**

A derme é uma camada fibrosa espessa, composta por células como os fibroblastos, mastócitos, linfócitos, histiócitos, neurolemócitos, adipócitos, vasos sanguíneos profundos e superficiais. Possui canais linfáticos e terminações nervosas sensoriais, como os corpúsculos de Pancini, mecanorreceptores, responsáveis pela sensibilidade a vibrações e os corpúsculos de Meissner, responsáveis pelas sensações táteis. Tem aproximadamente 70% de sua composição seca constituída de colágenos dos tipos I e II, fibras elásticas como a elastina, miofibrilas e fibrilina que conferem elasticidade à pele, proteoglicanos e glicosaminoglicanos. Apresenta também, a água que expressa cerca de 60% do peso total dos componentes da derme, interagindo com os demais componentes, como o ácido hialurônico que é um glicosaminoglicano, e dessa interação, resulta-se além da hidratação tecidual, na pressão osmótica de intumescimento, que confere a pele a propriedade de resistência a deformações. A derme é subdividida em derme papilar e derme reticular. Na derme papilar, a composição se dá por uma camada mais superficial, logo abaixo da epiderme, com tecido conjuntivo frouxo e vascularizado, no qual os fibroblastos, que são as células do tecido conjuntivo responsáveis pela síntese das fibras, estão localizados na matriz extracelular. Essa subcamada é suprida por alta vascularização e é repleta de terminações nervosas. Já na derme reticular, os fibroblastos estão na porção inferior do compartimento dérmico, o tecido conjuntivo é denso e é responsável pelo maior percentual de composição da derme. Além dos fibroblastos, estão presentes por toda derme células de linhagem imunológica como macrófagos e mastócitos, os adipócitos que são células de reserva de lipídeos e os neurolemócitos, conhecidas por células de Schawann. (BARBOSA, 2011; ABDO, SOPKO, MILNER, 2020; BOUWSTRA, 2021)

## 2.4 Hipoderme

A hipoderme ou tecido subcutâneo é a camada mais interna da pele, composta por adipócitos, organizada em lóbulos de gordura, separados por septos fibrosos de colágeno com vasos sanguíneos, nervosos e linfáticos. Esta camada é responsável pela conexão entre a pele e os músculos, periosteos e fáscias, além de apresentar fibras conectivas que se originam na derme. Essa região participa da degradação de ácidos graxos no metabolismo energético e no isolamento térmico, assumindo a responsabilidade de absorção dos choques mecânicos, protegendo as estruturas circunvizinhas. A hipoderme desempenha ainda, a função de conferir a aparência externa do corpo. (BARBOSA, 2011; ABDO, SOPKO, MILNER, 2020; LAI-CHEONG, 2021; BOUWSTRA, 2021)

Figura 1 - Camadas da pele e seus constituintes



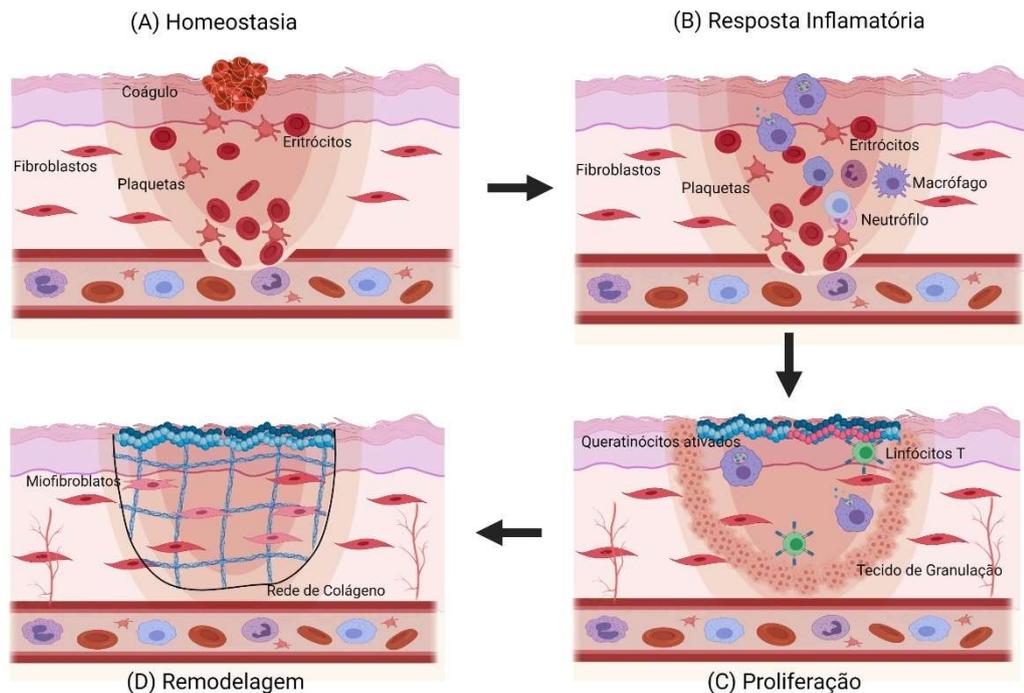
Fonte: autoria própria

## 2.5 Lesões Cutâneas e Processo de cicatrização

As lesões cutâneas são caracterizadas por processos que rompem a integridade da pele, podem ser resultantes da fricção e da tensão de cisalhamento que separam a epiderme da derme, por consequente, dissociando-as das estruturas adjacentes, formando uma ferida superficial,

total, ou ainda, queimaduras, pelo contato direto da pele com uma fonte de calor, produtos químicos e radiação ultravioleta. Quando isso ocorre, desencadeia no organismo um mecanismo dinâmico, o processo de cicatrização (Figura 2). (LEBLANC; BARANOSKI; SKIN TEAR CONSENSUS PANEL MEMBERS, 2011; SERRA et al., 2018; VAN TIGGELEN et al., 2019)

Figura 2 - Processo de cicatrização e seus principais componentes celulares.



Fonte: autoria própria

A reparação de lesões cutâneas, envolve uma rede complexa de vias de sinalização e células especializadas, organizada em quatro fases sucessivas e justapostas: homeostasia, resposta inflamatória inicial, proliferação e remodelagem ou maturação. (THOMAS; MATHEW; JOHNSON, 2020)

O mecanismo da cicatrização se inicia com a homeostasia, a partir da injúria tecidual, no qual são expostos componentes da matriz extracelular como o colágeno, diante disto, inicia-se a sinalização e ativação da cascata homeostática. Ocorrendo então, a contração dos vasos sanguíneos, a aderência de plaquetas compondo o tampão plaquetário juntamente com a polimerização da fibrina, formando uma matriz provisória que estabiliza a lesão tecidual e resguarda as células envolvidas nos estágios iniciais da cicatrização. (DESJARDINS-PARK et al., 2019)

A fase inflamatória, é um processo mediado pela resposta imune, de caráter não específico, é importante para que ocorra a remoção de patógenos e a limpeza tecidos

danificados e detritos celulares, dando espaço para o novo tecido. Nesse processo, com a contínua adesão e degranulação plaquetária, ativa-se uma cascata de citocinas pró inflamatórias, como as interleucinas (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, fator transformador de crescimento (TGF)- $\beta$ , fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular, fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos e fator de crescimento fibroblástico que atraem as células do sistema imunitário, aumentando a permeabilidade dos vasos sanguíneos, acarretando no extravasamento de exsudato dos capilares, produzindo edema, rubor, calor e dor. As primeiras células inflamatórias que chegam no local da lesão, são os neutrófilos, que secretam metaloproteinases que degradam o colágeno e os demais componentes da matriz extracelular, realizando o desbridamento da ferida, secretam também, mieloperoxidases, que por meio de radicais livres geram a morte de bactérias, fagocitam os tecidos desbridados e as bactérias mortas. Os neutrófilos sinalizam e recrutam por meio de citocinas, outras células imunitárias como os monócitos que sofreram maturação para macrófagos e células endoteliais que estimularão a proliferação de fibroblastos e queratinócitos, dando início a fase proliferativa e a reepitelização. (DESJARDINS-PARK et al., 2019; LOW et al., 2021)

A fase proliferativa inicia-se aproximadamente 4 dias após a ocorrência da lesão, nesse processo, a substituição da matriz provisória anteriormente formada pela rede de fibrina. Esta substituição é feita por um tecido conjuntivo altamente vascularizado, resultante da fase proliferativa, o tecido de granulação, que é sintetizado por meio do acúmulo das células endoteliais e dos fibroblastos, neste local, ocorre paralelamente os processos de formação de novos vasos sanguíneos, angiogênese e a fibroplasia, produção de colágeno pelos fibroblastos, garantindo a nutrição, oxigenação e hidratação da nova matriz extracelular. (LABERGE; ARIF; MOULIN, 2018; LOW et al., 2021)

A última fase e mais longa do processo de cicatrização, a remodelagem ou maturação, que tem duração entre 1 a 2 anos. Nesta etapa, ocorre o aumento da expressão da  $\alpha$ -actina de músculo liso pelos fibroblastos, estes serão convertidos em miofibroblastos que irão promover a contração do ferimento através dos receptores celulares, as integrinas, que interagem com o colágeno e com a fibronectina. Assim, ocorre a remodelagem, com o aumento da estruturação da expressão do colágeno tipo I que são reorganizadas em feixes paralelos e a clivagem do colágeno tipo III, por parte das metaloproteínas, resultando na cicatriz. (ZHAO et al., 2016; LOW et al., 2021)

Para viabilizar e assegurar o sucesso no processo de cicatrização, é necessário garantir o controle de condições fundamentais na extensão da lesão, como a promoção da temperatura,

nutrição e oxigenação ideal. Esses parâmetros, podem ser obtidos com a estratégia da aplicação de curativos, pois estes, asseguram condições ideais para o sucesso do processo de cicatrização, promovendo o isolamento térmico, impermeabilizando e protegendo a superfície da lesão contra agentes externos, permitir a oxigenação e hidratação local. A aplicação de curativos é bastante disseminada por toda a humanidade.(NASERI-NOSAR et al., 2017; XU et al., 2017)

## **2.6 Difusão no uso de curativos poliméricos**

O uso de curativos para a cicatrização de feridas é de extrema importância, pois são materiais aplicados diretamente no local lesionado e promovem uma barreira física em relação ao ambiente externo, protegendo a lesão e evitando infecções ou o avanço da extensão da lesão. Historicamente, o curativo era qualquer material natural encontrado no meio ambiente, como folhas, mel de abelha, curativo de algodão e o mais comumente aplicado, a gaze. (REZVANI GHOMI et al., 2019; ZHANG; ZHAO, 2020)

Os curativos de modo geral, são classificados como curativos passivos/inertes e bioativos/interativos. Os do tipo passivos /inertes são exemplificados por gazes, algodão, emplastos e ataduras, são utilizados com a finalidade de proteger a lesão, todavia, estes curativos tendem a absorver o exsudato, aderindo ao ferimento, o que causa traumas e dor na sua remoção, além de não apresentar propriedades adjuvantes ao processo de cicatrização ou inibitórias ao crescimento bacteriano. Portanto, são indicados para o tratamento de feridas limpas ou que apresentem exsudato moderado. No caso dos curativos bioativos/interativos por interagirem com os componentes como o exsudato, células e fatores de crescimento da superfície da lesão cutânea, aceleram e promovem o processo de cicatrização. (SHARMA et al., 2017)

Por estes curativos bioativos superarem os inconvenientes dos curativos passivos, tem-se investido na pesquisa e desenvolvimento de materiais sintéticos e/ou naturais que atendam aos requisitos de um curativo bioativo ideal, que promova o isolamento e proteção da lesão, proporcione ao microambiente da ferida, adequada umidade e troca gasosa, apresentando taxa de transmissão de vapor de água apropriado, reduza exsudato e ocorrência de infecções bacterianas, promova a cicatrização eliminando fatores que a retardem, seja biocompatível e de material atóxico, como os biomateriais. Estes são definidos como qualquer substância isolada ou em associação, que não sejam farmacologicamente ativas, podendo ser de origem sintética ou natural, que possa ser aplicada por um período de tempo indeterminado, que estende ou substitui de forma parcial ou total órgão, tecido ou uma função do corpo,

promovendo a manutenção da qualidade de vida do usuário. A aplicação dos biomateriais pode se dar nas áreas de ortopedia, odontológica, cardiovascular, no tratamento de lesões e nos sistemas de liberação de drogas.

Os biomateriais podem ser constituídos por compostos de origem sintética ou natural, dentre os tipos tem-se os materiais: (1) sintéticos não degradáveis, como o acrílicos, epoxies, hidrogéis, poliacetatos, poliamidas, poliésteres, poliuretanos, silicones, utilizados para produção de suportes extracorpóreos, enxertos, suturas, cateteres; (2) os bioreabsorvíveis, como o colágeno, poli aminoácidos, copolímeros de poli ácido láctico/ ácido glicólico, hidroxiapatita de baixa densidade, inseridos na produção de suturas, placas ósseas, implantes ósseos, reconstrução de tecidos moles, em sistemas de liberação controlada; (3) biologicamente derivados, como artérias, veias, ligamentos e pericárdio bovino, osso bovino liofilizado, cordão umbilical humano, válvula cardíaca porciana, utilizados em enxertos vasculares, ligamentos, tendões, implantes ósseos; (4) macromoléculas bioderivadas, como a quitosana, elastina, acetato de celulose, álcool polivinílico, albumina liofilizada, ácido hialurônico, fosfolipídios, para a produção de enxertos vasculares, sistemas de liberação controlada, curativos, lipossomas, suturas; (5) de recobrimento passivo, a exemplo, albumina, silicones livres de sílica, óleos de silicone, usados para a lubrificação de agulhas e cateteres, materiais adsorventes para tromboresistência; (6) recobrimento bioativo, hidroxiapatita, peptídeos, aplicados principalmente no recobrimento de implantes ósseos; (7) tecidos adesivos, como cianoacrilatos, cola de fibrina e cola de molusco, utilizados em enxertos vasculares e microcirurgias; (8) metais e ligas metálicas, como ligas de cobalto-cromo, ligas de níquel-cromo, ligas de nitinol, aços inoxidáveis, tântalo, titânio e suas ligas; (9) cerâmicas, inorgânicos e vidros, como biovidros, vitrocerâmicas, zircônia, alumina monocristalina, fosfatos tricálcio, aplicados em implantes ortopédicos, odontológicos e de ligação óssea; (10) carbonos, como os carbono isotrópicos e pirolíticos, usados para o desenvolvimento de válvulas cardíacas, estruturas de polímeros sensíveis a temperaturas; e (11) compósitos, como os compósitos de fibra de carbono de matriz epóxi, poli sulfonas, poli imida, radiopacificadores, aplicados em scaffolds na engenharia tecidual. (HELMUS e TWEDEN, 1995; PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015; CARAZZAI, 2019)

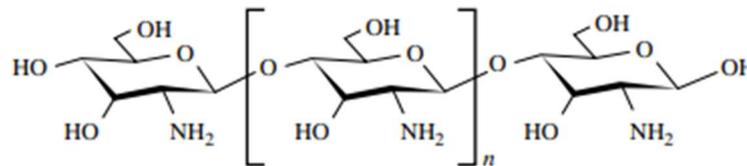
Ao inserir a utilização de biomateriais na produção da tecnologia farmacêutica, destacam-se as macromoléculas bioderivadas, como os biopolímeros, obtidos de materiais renováveis e biodegradáveis. A propriedade da biodegradabilidade ocorre em decorrência de sua estrutura química que possui átomos de oxigênio e nitrogênio. O que justifica o crescente investimento na pesquisa e desenvolvimento de formulações farmacêuticas

que contenham biopolímeros de origem sintética ou natural, como o álcool polivinílico e a quitosana. (NASERI-NOSAR; ZIORA, 2018; KHADEMIAN et al., 2020)

## 2.7 Quitosana

A quitosana (Figura 3) é um heteropolímero de origem natural, composto por monômeros de 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicose (D-glicosamina desacetilada) e resíduos de N-acetil-D-glicosamina unidas por ligações glicosídicas covalentes do tipo  $\beta$ -1,4. É obtida por meio do processo termoquímico da desacetilação alcalina da quitina, que é extraída principalmente do exoesqueleto de crustáceos, como camarão, lagosta, siri e caranguejos. (KHADEMIAN et al., 2020; REZAEI et al., 2021)

Figura 3 - Estrutura Molecular da Quitosana



Fonte: THAKUR et al., 2015

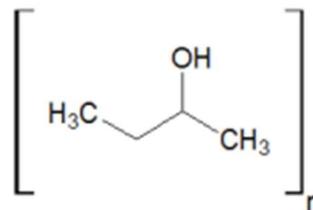
O grau de desacetilação da QTS se dá pela remoção ou substituição dos radicais acetamidas ( $-\text{NHCOH}_3$ ) por aminas ( $-\text{NH}_2$ ), este grau deve ser superior a 50%, fator que definirá a massa molecular, diferenciando entre quitosana de baixo ou alto peso molecular. Este coeficiente implica diretamente no comportamento das propriedades físico-químicas e biológicas deste biopolímero, como padrão cristalino e principalmente na solubilidade em meios aquosos ou fracamente ácidos. Se tratando da estrutura química da QTS, a presença dos grupos amina, permitem a capacidade de obtenção de cargas positivas, quando em soluções ácidas fracas, que ao serem associadas aos grupos carboxila, atribuem flexibilidade, caráter adaptável e a possibilidade de modificação química molecular, ou seja, a quantidade de grupos amina protonados é proporcional, a repulsão eletrostática entre as cadeias nanoméricas e que é proporcional a solubilidade. (SOUZA, 2017; THOMAS; MATHEW; JOHNSON, 2020)

Dentre as diversas propriedades da QTS, destacam-se a biocompatibilidade, bioadesividade, permeabilidade, atuação na homeostasia e recuperação de lesões, sensibilizadora do sistema imunológico, acelerando o processo de renovação tecidual, prevenindo cicatrizes, atividades analgésica, bacteriostática e fungicida, material atóxico. (CHEUNG et al., 2015)

## 2.8 PVA

O PVA (Figura 4), é um biopolímero sintético, hidrofílico, de caráter semicristalino, apresentando bons parâmetros físico-químicos. Sua estrutura molecular é obtida por meio da polimerização de monômeros do acetato de vinila, a presença de grupamentos hidroxila garante a propriedade chave do PVA, a solubilidade em água e o grau de insolubilidade a solventes orgânicos. Dentre suas propriedades, a biocompatibilidade, permeabilidade a gases, e ausência de toxicidade, e material biodegradável, agregam a este biomaterial interesse para a produção de curativos para lesões cutâneas, como visto na elaboração de nanopartículas, hidrogéis, nanofibras, micelas poliméricas e filmes. (GAO et al., 2018; TAGAMI et al., 2018; EGHBALIFAM et al., 2020; ABD EL-KADER et al., 2021)

Figura 4 - Estrutura do biopolímero PVA



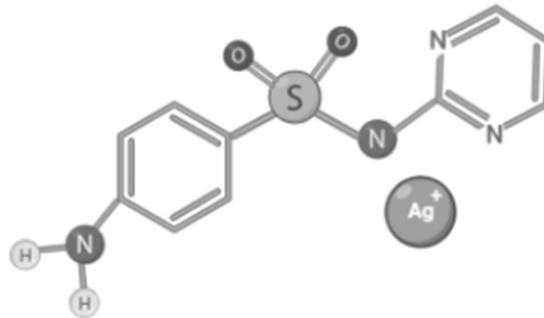
Fonte: TAVARES, 2012

## 2.9 Sulfadiazina de prata

A utilização com finalidade antimicrobiana dos compostos contendo prata, é relatada desde civilização grega. Terapeuticamente, a partir do século XVII, a prata e seus derivados, nitrato de prata e sulfadiazina de prata (Figura 5), foram introduzidos nos tratamentos de feridas, úlceras de pele, conjuntivites e doenças de natureza infectocontagiosas. No final da década de 60, Charles L. Fox Jr. formulou para o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa*, um complexo de prata, a partir do sal obtido do antibiótico sulfonamida, a sulfadiazina, que ao reagir com o nitrato de prata, forma este complexo, conhecido por sulfadiazina de prata (AgSD). Este fármaco foi aprovado no ano de 1973 pela Food and Drug Administration (FDA) e marcou relevante importância no tratamento de feridas por queimaduras, visto sua ação antimicrobiana, atuando por meio dos íons  $\text{Ag}^+$  e  $\text{Ag}^0$  precipitam as proteínas da membrana citoplasmática das bactérias, bloqueia a respiração delas, agindo como agente bactericida de ação imediata e bacteriostático. Estes cátions ao se ligarem ao DNA e RNA bacteriano, promovem a

desnaturação das proteínas, implicando na impossibilidade de replicação da bactéria (FOX, 1998; FONG; WOOD, 2006; MOSER; PEREIMA; PEREIMA, 2013)

Figura 5 - Estrutura Molecular da Sulfadiazina de Prata



Fonte: autoria própria

A AgSD apresentou amplo espectro de ação para bactérias Gram- e Gram+ e alguns fungos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans* e *Providencia stuartii*, e também contra cepas de ***Staphylococcus aureus*** multirresistentes a metilina (MRSA). (FONG; WOOD, 2006; MOSER; PEREIMA; PEREIMA, 2013)

A fim de explorar estas propriedades da AgSD, é crescente o desenvolvimento de formulações curativas incorporadas com este fármaco em associação com biopolímeros, como as partículas de NRL, borracha natural de látex para tratamento de queimaduras contaminadas por *Candida albicans* (TANAKA et al., 2021) nanofibras de colágeno (AHMADIAN; GHORBANI; MAHMOODZADEH, 2020) nanofibras de goma arábica (GHBALIFAM et al., 2020), proliprolactona e gelatina, (HE et al., 2021) hidrogel, (GAO et al., 2018; KUMAR; BEHL; CHADHA, 2020; KHATTAK et al., 2021) álcool polivinílico e (GAO et al., 2018; ABD EL-KADER et al., 2021) quitosana (DELLERA et al., 2014; EL-FEKY et al., 2017; CHALITANGKON; WONGKITTISIN; MONVISADE, 2020; KATTAK et al., 2021)

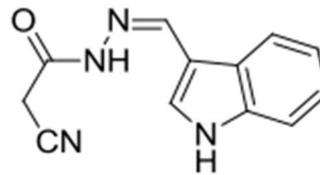
## 2.10 JR19

Os compostos derivados N-acilidrazônicos fazem parte de uma gama de moléculas e candidatos a fármaco, que começaram a ser desenvolvidos a partir da década de 70. Apresentando como núcleo de sua estrutura o grupo funcional N-acilidrazona, demonstrando significativa importância para a síntese de novos hits promissores e compostos lead na química

medicinal, por interagir com diversos alvos moleculares, e desempenhar atividades antiparasitárias, antivirais, antibacterianas, antitumorais, antifúngicas, analgésicas e anti-inflamatórias. (THOTA et al., 2018; COIMBRA et al., 2019; MARRA et al., 2020; CORDEIRO et al., 2020)

A flexibilidade de mecanismo de ação dos derivados N-acilidrazônico é consequência direta de sua rota sintética, de caráter simples, e obtida a partir da condensação entre aldeídos ou cetonas com hidrazinas. Dentre essa gama de possibilidades de síntese, os derivados N-acilidrazônicos indólicos, apresentaram maior atividade anti-inflamatória, resultado obtido por Apolinário (2016), ao caracterizar, elucidar estruturalmente e avaliar a atividade biológica do composto (Z)-N'-((1H-indol-3-il) metileno)-2-cianoacetohidrazida (JR19 - Figura 6), comprovou a ação anti-inflamatória por meio da experimentação *in vivo*, por peritonite e edema de para induzidas por carragenina a 1%, bolsão de ar subcutâneo com a dose de 10mg/kg.

Figura 6 - Estrutura química do JR19



Fonte: MELO 2018

Este estudo incentivou o desenvolvimento de formulações curativas, como filmes de QTS contendo JR19, que foram posteriormente desenvolvidas por Melo (2018), Wanderley et al. (2020) e Wanderley et al. (2019). Ao proceder com a caracterização físico-química, avaliação das propriedades mecânicas e de biocompatibilidade, estes trabalhos obtiveram resultados prósperos, em relação ao perfil termogravimétrico (TG), na difração de raios-x (DRX), tendo compatibilidade química comprovada através da espectroscopia de infravermelho (FTIR). No teste de avaliação mecânica, os filmes apresentaram maior flexibilidade, grau de intumescimento, rugosidade e ângulo de contato apropriados, quando confrontados aos filmes de QTS. (MELO, 2018; WANDERLEY et al., 2019)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Desenvolver e caracterizar filmes poliméricos de quitosana e álcool polivinílico contendo um derivado N-acilidrazônico e sulfadiazina de prata, como proposta para possível aplicação no tratamento tópico de lesões cutâneas.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Desenvolver filmes de quitosana e álcool polivinílico, incorporando os fármacos sulfadiazina de prata e JR19 pelo método de evaporação do solvente;
2. Analisar microscopicamente o aspecto dos filmes, para determinação da rugosidade média da superfície dos filmes;
3. Determinar a taxa de transmissão de vapor de água dos filmes;
4. Determinar o potencial hemolítico dos filmes;
5. Realizar a caracterização físico-química dos filmes por meio da técnica espectroscópica de infravermelho com transformada de Fourier.

## 4. METODOLOGIA

Foi utilizado no desenvolvimento do trabalho os seguintes materiais e métodos.

### 4.1 Materiais

- a) Quitosana de baixo peso molecular e médio grau de desacetilação (75-85%) (REATEC®).
- b) Ácido acético glacial P.A. (Dinâmica®).
- c) Álcool polivinílico (VETEC®) com grau de hidrólise entre 86,5-89,5%.
- d) Sulfadiazina de prata (J.P.N. Pharma PVT Ltd, Lote SSD/12/11).
- e) Composto *N*'-(1H-indol-3il) metileno)-2-cianoacetohidrazida (JR19), sintetizado pelo Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármacos (LDSF) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).
- f) Tampão fosfato salino (PBS) pH 7,4 (Dubelco®).

### 4.2 Métodos

O desenvolvimento dos filmes de QTS+PVA e de QTS+PVA contendo sulfadiazina de prata e JR19 foi realizado de acordo com os estudos de Lima (2010), (FAJARDO et al., 2013) e Wanderley (2019), utilizando o método de evaporação de solvente.

#### 4.2.1 Desenvolvimento dos filmes

Foi realizado a dissolução dos biopolímeros QTS em uma solução de ácido acético 1 % (v/v) com obtenção de uma concentração final de 1% (m/v), e do PVA em água aquecida com obtenção de uma concentração final também de 1% (m/v). Com base nessas duas soluções poliméricas, realizou-se um blend, na proporção 1:1 das soluções e foi incorporado as concentrações dos fármacos, esse sistema permaneceu em agitação magnética durante 24 horas, após a completa homogeneização, as soluções foram vertidas em placas de Petri de 5,5cm de diâmetro. Estas placas contendo as soluções foram inseridas em uma estufa de circulação de ar, na temperatura de 50 °C pelo período de 24 horas para que ocorresse a evaporação do solvente e a formação dos filmes. Os filmes foram denominados F1, F2 e F3. O F1 contendo QTS+PVA na proporção de 1:1; aos filmes F2 e F3 foi incorporado os fármacos AgSD e JR19, sendo adicionado ao F2 1 mg da AgSD e 8,6 mg da JR19 em 10 mL de QTS:PVA (1:1); no F3,

otimizou-se a quantidade de JR19, utilizando então, 1 mg da AgSD+1 mg de JR19 em 10 mL da mesma solução de QTS:PVA (1:1), estas proporções são visualizadas na Tabela (1). Os filmes foram desenvolvidos no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) da UEPB.

Tabela 1 – Amostras utilizadas no estudo.

Amostra	Proporção QTS:PVA (m/m)	AgSD (mg)	JR19 (mg)
F1	1:1	-	-
F2	1:1	1	8,6
F3	1:1	1	1

Fonte: dados da pesquisa.

#### 4.2.2 Microscopia óptica

Na análise microscópica utilizou-se o microscópio ótico digital Hirox<sup>®</sup> KH 7700 acoplado a uma estação de análises de imagens. Foi utilizado o software ImageJ para as medidas de microestruturas dos materiais. A microscopia foi realizada no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO) da UEPB.

#### 4.2.3 Taxa de transmissão de vapor de água

O ensaio para determinação da taxa de transmissão de vapor de água (TTVA) foi realizado de acordo com a norma E96 da American Society for Testing and Materials – ASTM (AMERICAN SOCIETY FOR TESTING MATERIALS, 1995) e realizado no LDCPF da UEPB.

Utilizando frascos ampola, que foram preenchidos com água destilada até a altura de 0,5 cm abaixo da abertura, estes frascos tiveram seu diâmetro de 1,3cm fechado com filmes F1, F2 e F3 (Figura 7). Este experimento foi realizado em triplicata.

Figura 7 – Frasco ampola contendo água destilada no seu interior e os filmes na abertura.



Fonte: dados da pesquisa.

O sistema composto pelo frasco ampola+ água destilada + filme foi pesado, e acondicionado no dessecador, com 75% de umidade relativa à temperatura de 25°C, pelo período de 24 horas. Terminado esse período, foi aferida a massa do sistema e calculada a taxa de transmissão do vapor de água, utilizando a seguinte equação 1:

$$TTVA = \frac{m_1 - m_2}{A \times t} \quad (1)$$

Onde:

$m_1$  - Massa inicial;

$m_2$  - Massa após o período de 1 dia;

A - Área da abertura do frasco de vidro;

t - Período de tempo do ensaio (1 dia).

#### 4.2.4 Avaliação do potencial hemolítico

O ensaio de potencial hemolítico foi realizado de acordo com adaptações da metodologia preconizada pela ASTM, na norma ASTM F756 (AMERICAN SOCIETY FOR TESTING MATERIALS, 2017).

Os filmes foram cortados em alíquotas de 1 cm<sup>2</sup> e incubados em 7 mL de solução salina 0,9% por 24 horas. Após este período, a solução salina foi retirada e adicionado 50 µL do concentrado de hemácias que permaneceu em contato com os filmes por 15 min. Em seguida, 10 mL de salina foi adicionada e incubada por 3 horas. Terminado o tempo de incubação, o fluido foi transferido para um tubo de ensaio e centrifugado a 1000 rpm por 15 min. A hemoglobina liberada pela hemólise foi medida por meio da absorbância do sobrenadante com o auxílio do espectrofotômetro UV-Vis Shimadzu<sup>®</sup>, modelo UV-1900, no comprimento de onda de 545 nm. Foram utilizados água destilada e solução salina como controles positivo e negativo, respectivamente. Os experimentos foram realizados em triplicata e expressos em média ± desvio padrão. A porcentagem de hemólise foi calculada pela Equação 2:

$$\%Hemólise = \frac{(Abs_{amostra} - Abs_{cont. neg.})}{(Abs_{cont. pos.} - Abs_{cont. neg.})} \times 100 \quad (2)$$

Onde:

$Abs_{amostra}$  - Absorbância da amostra;

$Abs_{cont. neg.}$  - Absorbância do controle negativo;

$Abs_{cont. pos.}$  - Absorbância do controle positivo.

A norma da International Organization for Standardization (ISO) 10993-5 (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2009) especifica três classificações para os materiais baseados na sua taxa de hemólise, sendo considerados como: (1) hemolíticos os materiais que apresenta taxa de hemólise acima de 5%, (2) levemente hemolíticos se o percentual de hemólise estiver entre 2-5% e (3) não-hemolíticos se o percentual de hemólise estiver abaixo de 2%. O ensaio foi realizado no LDCPF da UEPB.

#### **4.2.5 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier**

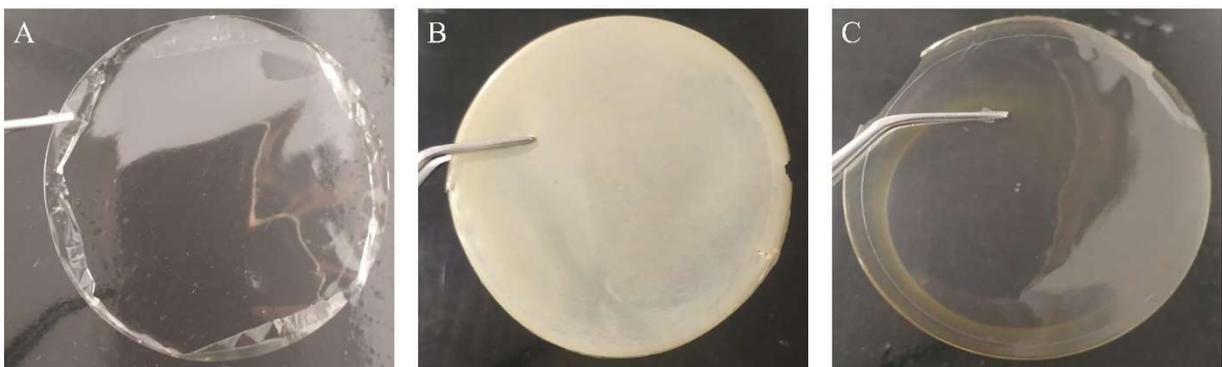
O ensaio foi realizado com a utilização do espectrômetro IRTracer-100 FTIR (Shimadzu®) com varredura de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ . As amostras sólidas (componentes e suas misturas físicas na proporção 1:1) foram analisadas com o auxílio de pastilhas de KBr e os filmes pelo acessório de reflexão total atenuada (ATR). As análises foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização de Filmes Finos (LabFilm) do Centro de Energias Alternativas e Renováveis (CEAR) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

## 5.RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Desenvolvimento dos filmes

Os filmes F1, F2 e F3 (Figura 8) apresentaram uniformidade, seus aspectos visuais macroscópicos variaram conforme sua composição. O filme F1 (Figura 8, A) apresentou transparência e uniformidade, características de filmes constituídos por QTS+PVA, aspecto também visualizado por Bueno et al,(2021), Kochkina; Lukin(2020), Yu et al. (2018), Yun et al. (2017). O filme F2 (Figura 8, B) apresentou opacidade e coloração amarelada, características atribuídas a dispersão da presença dos fármacos AgSD e, sobretudo, da quantidade de 8,6mg de JR19. Aspecto semelhante ao encontrado por Wanderley et al. (2020) ao desenvolver filmes de QTS contendo JR19 na mesma proporção que foi utilizada no filme F2.

Figura 8 – Imagens dos filmes F1 sem fármaco (A), F2 contendo sulfadiazina de prata 1,0mg e JR19 8,6 mg (B) e F3 contendo sulfadiazina de prata 1,0mg e JR19 1,0mg (C).



Fonte: dados da pesquisa.

No caso do filme F3 (Figura 8, C), que continha uma quantidade menor de JR19 (1,0mg), exibiu características visuais análogas ao filme F1, apresentando melhor homogeneidade na distribuição aparente dos dois fármacos no filme, conseqüentemente, pela menor quantidade de JR19. Todavia, a característica de dispersão foi conservada nesse filme. Essa característica de dispersão visualizada nos filmes F2 e F3 provavelmente está associada a resistência no procedimento de solubilização dos dois fármacos na solução polimérica de QTS:PVA (1:1 v/v) durante o processo de desenvolvimento dos filmes.

Ao selecionar a concentração utilizada do componente AgSD nestas formulações dos filmes, baseou-se em produtos farmacêuticos que contem esse antimicrobiano disponível no mercado, que apresenta a concentração de AgSD disponíveis no 1%(m/m). Esse fármaco,

apresenta ainda uma baixa solubilidade em meio aquoso, dificultando sua incorporação em maior proporção em um sistema de componentes poliméricos e hidrofílico.

Além disso, outra razão para determinação da concentração de AgSD a ser utilizada no desenvolvimento dos filmes, foi o seu potencial efeito de implicação no processo de reepitelização caso sua concentração for superior a 1%, apresentando citotoxicidade em uma linhagem de queratinócitos imortalizados (HaCat), fator que comprometeu este processo em um modelo *in vivo* de queimaduras de segundo grau, onde foi utilizado a concentração de 2% da AgSD (LEE et al., 2005). Efeito também visualizado por He et al. (2021) ao desenvolver nanopartículas contendo prata para a cicatrização de feridas, ao compará-las com um curativo comercial de sulfadiazina de prata, observou que a proliferação celular foi diminuída, visto que as partículas de prata liberadas pela AgSD diretamente no leito da ferida causaram citotoxicidade celular.

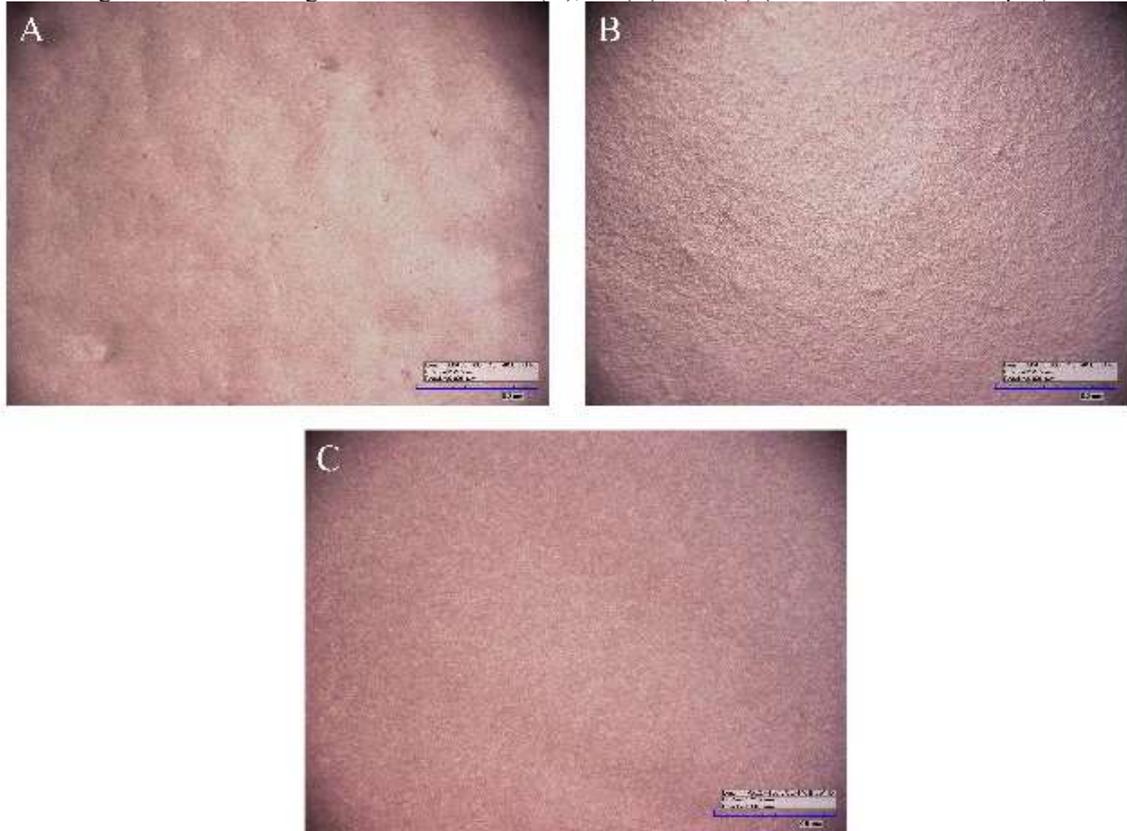
Para a definição da concentração de JR19, no filme F2, a escolha foi fundamentada nos estudos de Wanderley (2019), e para o filme F3, esta concentração foi diminuída a partir da avaliação de formulações anti-inflamatórias tópicas, como sais de diclofenaco, como o diclofenaco sódico e dietilamônico.

## 5.2 Microscopia óptica

Foi realizado a microscopia dos filmes afim de se o comportamento do microambiente desses materiais. Utilizou-se o aumento de 140x, que podem ser visualizadas na Figura 9. As características analisadas dos filmes F1 (Figura 9, A) exibiram homogeneidade e a ausência de poros. Os filmes F2 (Figura 9, B), apresentaram rugosidade aparente, devido a presença da AgSD e da JR19, aspecto também visualizado por Wanderley et al. (2020) ao desenvolver filmes de QTS contendo JR19. Já os filmes F3 (Figura 9, C) demonstraram redução da rugosidade quando comparado ao F2, supondo que a menor quantidade JR19 incorporada aos filmes implicou neste aspecto.

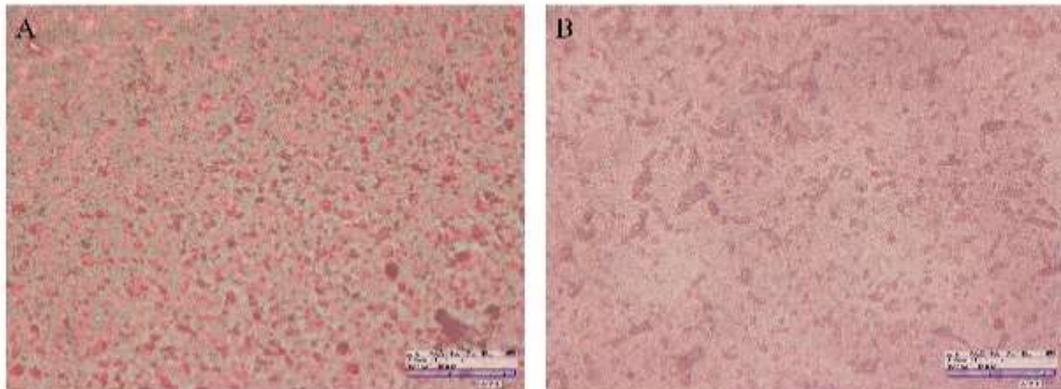
As fotomicrografias dos filmes F2 e F3 no aumento de 1400x revelaram detalhes da microestrutura desses materiais, conforme mostrado na Figura 10.

Figura 9 – Fotomicrografias dos filmes F1 (A), F2 (B) e F3 (C) (barra de escala = 500  $\mu\text{m}$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

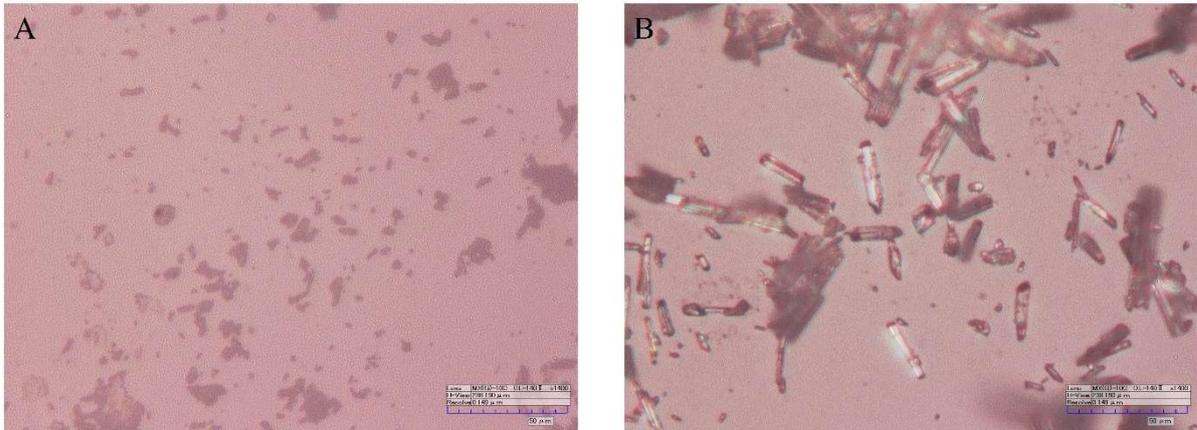
Figura 10 – Fotomicrografias dos filmes F2 (A) e F3 (B) no aumento de 1400x (barra de escala = 50  $\mu\text{m}$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

Ambos os filmes apresentaram cristais dispersos por toda a matriz, o que indica a não solubilização da AgSD e da JR19. Esse achado foi confirmado pela microscopia da AgSD e da JR19 isoladas (Figura 11), a qual apresentou formatos de cristais semelhantes aos apresentados pelos filmes F2 e F3. A partir disso, foi realizada a medida de 50 cristais dispersos em cada filme para avaliar a influência da matriz no tamanho desses cristais.

Figura 11 – Fotomicrografias da AgSD (A) e JR19 (A) no aumento de 1400x (barra de escala = 50  $\mu\text{m}$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

Os filmes F2 e F3 apresentaram cristais com tamanho médio de  $4,265 \pm 3,402 \mu\text{m}$  e  $6,385 \pm 3,299 \mu\text{m}$ , respectivamente. Esses valores são menores que os cristais da JR19, que apresentaram tamanho médio de  $17,166 \pm 7,020 \mu\text{m}$ , e semelhantes aos cristais de AgSD ( $4,326 \pm 2,317 \mu\text{m}$ ). O teste de comparação de médias de Tukey (Tabela 2) demonstrou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o tamanho dos cristais da JR19 e as amostras AgSD, F2 e F3.

Tabela 2 – Tamanho dos cristais nas amostras.

Amostras	Tamanho dos cristais ( $\mu\text{m}$ )
AgSD	$4,326 \pm 2,317^a$
JR19	$17,166 \pm 7,020^b$
F2	$4,265 \pm 3,402^a$
F3	$6,385 \pm 3,299^a$

Fonte: dados da pesquisa.

Esse achado pode influenciar positivamente os parâmetros de solubilidade dos fármacos uma vez que o tamanho reduzido de cristais leva ao aumento da solubilidade por aumento da área superficial dessas estruturas (KHADKA et al., 2014; XU; LUO, 2014).

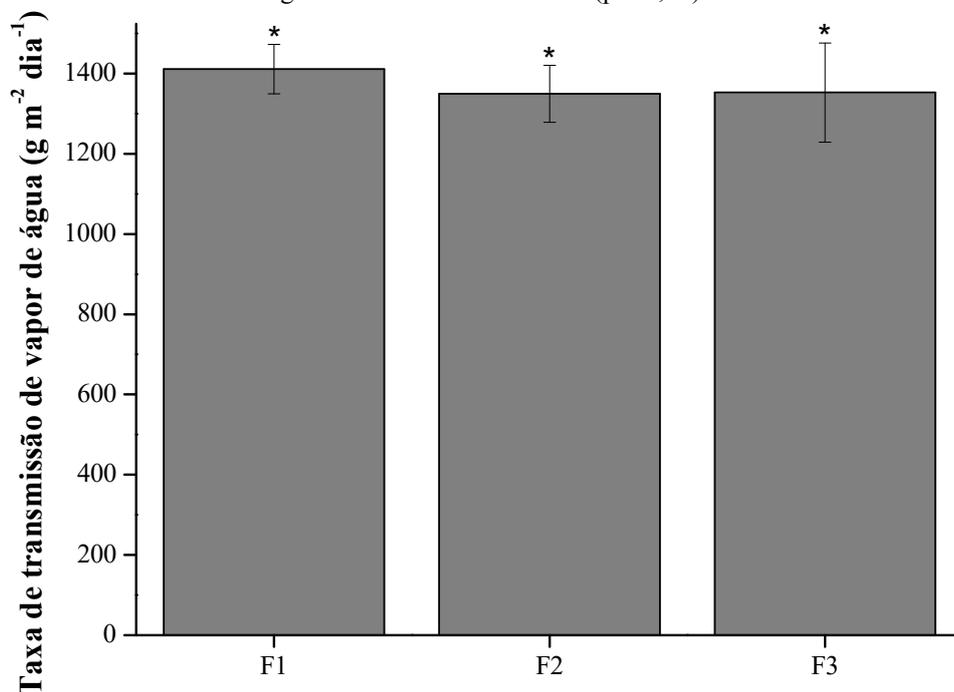
### 5.3 Taxa de transmissão de vapor de água

A Taxa de Transmissão de Vapor de Água (TTVA) é definida pela quantidade de água que passa por uma unidade de área de um filme por um espaço de tempo, em condições de temperatura e umidade relativa constante. Este fator demonstra a propriedade de barreira essencial presente em formulações curativas, que possibilita a lesão, condições de realizar

trocas gasosas e manter a umidade local. (DÍEZ-PASCUAL; DÍEZ-VICENTE, 2015; KOCAAGA et al., 2019).

As amostras dos filmes F1, F2 e F3 (Figura 12) apresentaram como valores de TTVA de  $1411,07 \pm 61,69$ ,  $1349,51 \pm 71,04$  e  $1352,78 \pm 123,67$   $\text{g m}^{-2} \text{dia}^{-1}$ , respectivamente. Valores que se assemelham a TTVA de  $1113,75$   $\text{g m}^{-2} \text{dia}^{-1}$  exibida por Choo; Ching e Chuah (2017), ao desenvolver filmes de QTS+PVA. É possível então notar, que a incorporação dos fármacos AgSD e JR19 promoveu reduções significativas na TTVA, ainda que pequenas, provavelmente, por terem caráter lipofílico, enquanto que os biopolímeros são hidrofílicos.

Figura 12 – Taxa de transmissão de vapor de água das amostras. Símbolos iguais indicam que a diferença não foi significativa entre as amostras ( $p > 0,05$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

O F1 apresentou maior valor de TTVA, por conter apenas os biopolímeros em sua composição, que são de caráter hidrofílico. No caso dos F2 e F3, apresentaram um valor menor de TTVA, visto a dispersão dos fármacos AgSD e JR19 pela matriz polimérica, este fator é diretamente implicado pela configuração cristalina dos fármacos, criam um caminho com barreiras a ser percorrido no transporte de moléculas de água através do filme. Estes aspectos foram também analisados por Bueno et al. (2021) ao formular filmes com diferentes proporções de um blend polimérico de zeína, QTS e PVA e por Rhim; Wang e Hong (2013) no desenvolvimento de filmes de ágar contendo nanopartículas de prata, que também ocasionaram a diminuição da TTVA. Embora tenha apresentado divergências entre o filme F1 e os filmes

F2 e F3, o teste de comparação de médias de Tukey apontou como diferença não significativa ( $p > 0,05$ ). Conforme a Farmacopeia Britânica, a TTVA de um material deve exceder  $500 \text{ g m}^{-2} \text{ dia}^{-1}$  para se enquadrar como permeável ao vapor de água. Portanto, os filmes que foram desenvolvidos se enquadram nessas condições. Este fator implica ainda, em uma vantagem farmacotécnica, pois as formulações disponíveis no mercado contendo AgSD, que são em grande parte cremes que contem excipientes de caráter oclusivo, e esta propriedade de fechar por completo um ferimento expõe a lesão cutânea ao processo de maceração, acarretando o acúmulo de líquidos extracelulares e exsudatos, retardando o processo de cicatrização e ainda favorecer a proliferação bacteriana. (MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY, 1993; MOJSIEWICZ-PIEŃKOWSKA et al., 2015)

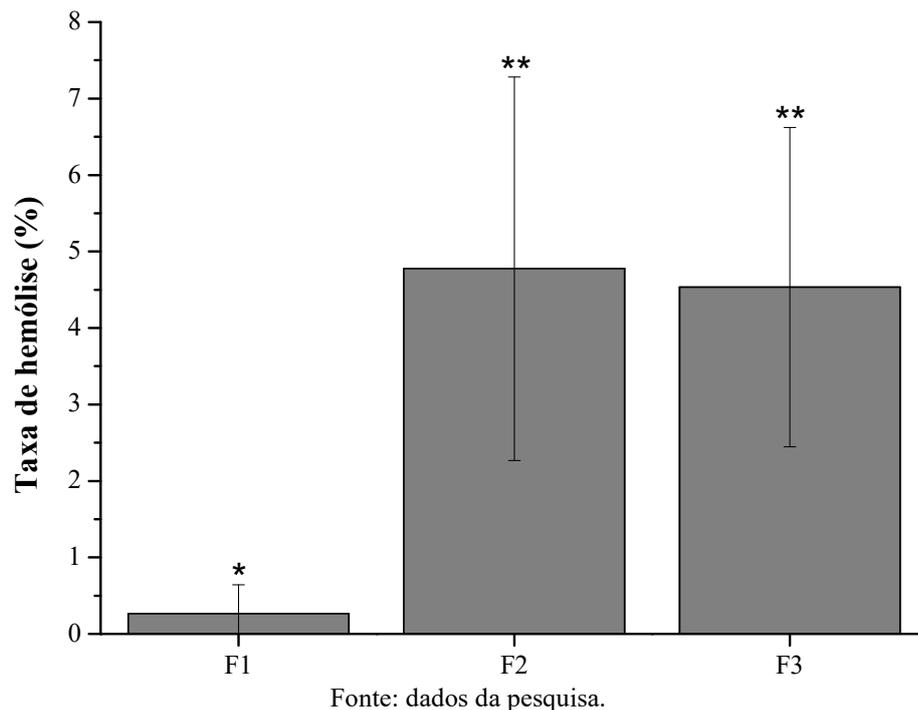
#### 5.4 Avaliação do potencial hemolítico

A hemocompatibilidade é uma das propriedades imprescindíveis a serem analisadas quando se desenvolve formulações com finalidade curativa. Este aspecto vai estar atrelado diretamente com a biocompatibilidade. De acordo com os constituintes e as concentrações inseridas em um curativo, pode haver interação indesejada, visto que o tecido sanguíneo é o primeiro componente a ser exposto ao contato direto com o curativo. A reação desencadeada por curativos sintético, geralmente está atrelada a formação de trombos, processos inflamatórios e resposta do organismo ao corpo estranho. Este feedback pode causar um estresse osmótico excessivo as hemácias, provocado pela incompatibilidade existente entre o material e os componentes sanguíneos. (YUAN et al., 2013; BALAJI et al., 2015, 2016; RARIMA; ASALETHA; UNNIKRISHNAN, 2018)

Obteve-se como resultados das taxas de hemólise dos filmes como sendo,  $F1 = 0,26\%$ , sendo classificado como não-hemolítico, de acordo com a norma 10993 da ISO ( $<2\%$ ), demonstrando que este filme é hemocompatível, o que viabiliza como possível utilização no emprego de formulações curativas. Resultado análogo ao obtido por He e Xiong (2012) ao desenvolver filmes de CHI+PVA desenvolvidos, tendo seus filmes classificados como não-hemolíticos. Os filmes F2 e F3 exibiram taxas de hemólise com uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) quando comparados ao F1, com taxas de hemólise de  $4,78 \pm 2,51$  e  $4,53 \pm 2,09 \%$ , respectivamente, estes dados são observados na figura 13. É provável que esta elevação da taxa de hemólise nesses filmes esteja associado à permeabilidade dos cristais dispersos nos filmes dos fármacos AgSD e JR19na membrana das hemácias, assim como relatado por Singh; Singh e Bala (2020). Esse evento, pode também estar ligado a ampliação das interações eletrostáticas

que ocorrem entre as moléculas dos fármacos e das hemácias, implicando diretamente no aumento da taxa de hemólise. Embora tenha ocorrido este aumento nos filmes F2 e F3, as suas taxas de hemólises ainda indicam média inferior a 5%, qualificando-os como apropriados para o emprego de formulações curativas. (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2009).

Figura 13 – Taxa de hemólise dos filmes. Símbolos diferentes indicam diferença estatística entre as amostras ( $p < 0,05$ ).



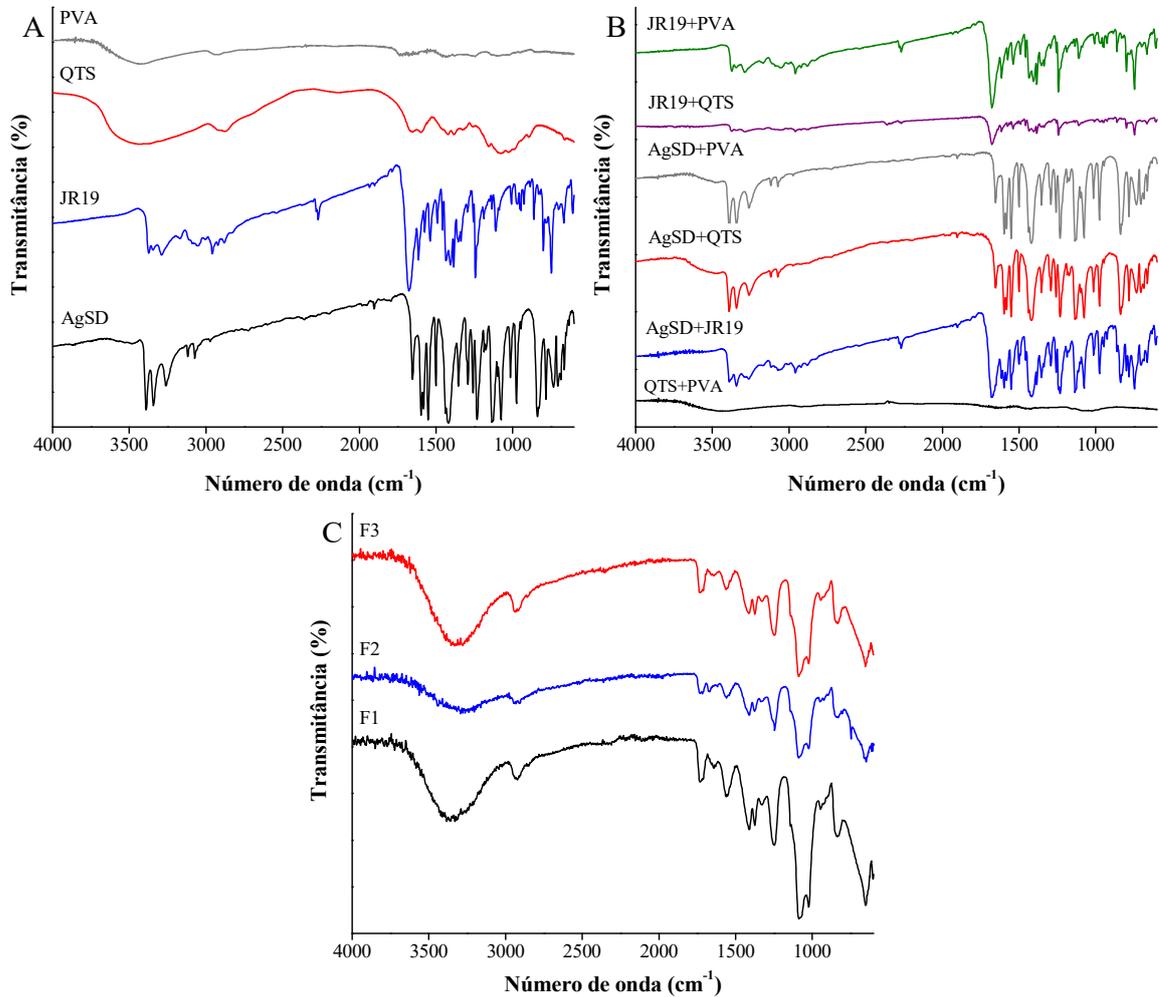
### 5.5 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

A fim de detectar possíveis interações químicas entre os constituintes dos filmes, foi utilizado a técnica da espectroscopia na região do infravermelho. Essa identificação se dá por meio da detecção de bandas que indicam a presença de possíveis interações químicas entre os componentes dos filmes, baseado da detecção dos grupamentos funcionais desses compostos. É possível visualizar as principais bandas que foram detectadas nos espectros de infravermelho dos componentes, das misturas físicas e dos filmes, na Figura 14 e na Tabela 3.

O espectro da AgSD exibiu um doubleto em  $3391$  e  $3343\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramentos do grupo  $\text{-NH}_2$ , uma banda em  $1599\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação angular simétrica do grupo  $\text{-NH}_2$  e de deformação de N-H em  $1552\text{ cm}^{-1}$ , apresentou também bandas relativas ao esqueleto pirimidínico em  $1420\text{ cm}^{-1}$  e bandas pertinentes ao estiramento

assimétrico do grupamento  $-\text{SO}_2$  em  $1235$  e  $1316\text{ cm}^{-1}$ . Resultados também relatados por Luo et al. (2020b) e El-Feky et al. (2017a).

Figura 14 – Espectros de infravermelho dos componentes (A), das misturas físicas 1:1 (B) e dos filmes (C).



Fonte: dados da pesquisa.

A respeito da molécula JR19, exibiu bandas em  $2266\text{ cm}^{-1}$  de baixa intensidade pertencentes ao grupamento nitrila ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) e de sua estrutura, a banda em  $1676\text{ cm}^{-1}$  com alta intensidade referente à carbonila do grupamento amida e no comprimento de onda  $748\text{ cm}^{-1}$  relacionada com a deformação angular de 4 H próximos aos anéis aromáticos orto-substituídos, que correspondem ao anel aromático do grupo indol, assim como descrito por Wanderley et al. (2019).

No espectro referente a QTS, foram apresentadas bandas típicas de estiramento, sendo a banda  $-\text{OH}$   $3314\text{ cm}^{-1}$  e  $-\text{NH}$  com  $2874\text{ cm}^{-1}$ , em  $1659\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento de carbonila de amida I e em  $1082\text{ cm}^{-1}$  as ligações glicosídicas deste biopolímero (BRANCA et al., 2016; BURITI et al., 2018). Em relação ao PVA, o espectro exibiu uma banda intensa em

3435  $\text{cm}^{-1}$  pertencente ao estiramento de grupamentos  $-\text{OH}$ , além de bandas em 2929 e 1718  $\text{cm}^{-1}$  características dos estiramentos dos grupamentos alquílicos e da carbonila de ésteres dos grupos acetatos residuais do processo de hidrólise do poli acetato de vinila. Ainda pode-se identificar a banda em 1100  $\text{cm}^{-1}$  típico do estiramento da ligação  $\text{C}-\text{O}$  e de deformação angular dos grupos  $-\text{CH}_2$  em 1438  $\text{cm}^{-1}$ . (AJITHA et al., 2016; SHARMA et al., 2020).

Tabela 3 – Principais bandas observadas nos espectros de infravermelho das amostras.

Amostras	$-\text{OH}$	$-\text{NH}$	$\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}-\text{O}-\text{C}$	$-\text{SO}_2$	4H indol
AgSD	-	3391 3343	-	-	-	1316 1235	-
JR19	-	3373	2266	1676	-	-	748
QTS	3314	3314	-	1659	1082	-	-
PVA	3435	-	-	1718	1100	-	-
QTS+PVA	3442	3442	-	1654	1076	-	-
AgSD+JR19	3393	3393 3346	2268	1678	-	1354 1234	748
AgSD+QTS	-	3390 3342	-	1652	1076	1354 1232	-
AgSD+PVA		3390 3342	-	1654	-	1354 1232	-
JR19+QTS	3375	3375	2270	1674	1110	-	748
JR19+PVA	3373	3373	2266	1676	1109	-	748
F1	3358	3358	-	1734	1087	-	-
F2	3296	3296	-	1734	1089	-	746
F3	3315	3315	-	1735	1085	-	-

Fonte: dados da pesquisa.

A compatibilidade química entre os componentes da formulação foi sugerida ao analisar o espectro das misturas físicas (1:1) onde se visualizou as bandas características de cada componente isolado, principalmente as dos dois fármacos. Nos espectros dos filmes, por sua vez, apresentaram as bandas características da QTS e do PVA, exceto o filme F2 que apontou uma banda em 746  $\text{cm}^{-1}$  referente a deformação dos hidrogênios do anel indólico da JR19, relacionado a quantidade de JR19 (8,6 mg) nessa amostra, em comparação com o filme F3.

Há um destaque predominante das características espectrais dos polímeros contidos nos filmes, sendo provável a relação com a homogeneidade na distribuição dos fármacos nos filmes F2 e F3, confirmando os resultados obtidos nas fotomicrografias, como também, nas proporções de fármaco: polímero inseridos nas amostras dos filmes ( $\approx 1:10$  em F2 e  $1:50$  em F3).

## 6. CONCLUSÃO

O desenvolvimento de filmes de quitosana e álcool polivinílico utilizando o método de evaporação do solvente foi bem sucedido, assim como a incorporação dos fármacos Sulfadiazina de prata e o composto (Z)-N'-((1H-indol-3-il) metileno)-2-cianoacetohidrazida (JR19), e a dispersão destes nos filmes. Foi possível visualizar através da microscopia óptica a constatação do caráter disperso dos fármacos por todo o filme e a existência de seus cristais, assim como a influência deles na matriz polimérica. Em relação aos valores da taxa de transmissão de vapor de água apresentado pelos filmes, assemelharam-se aos que já foram descritos na literatura, mesmo que tenham exibido influência quanto a presença dos fármacos AgSD e JR19, enquadrando-os como possíveis curativos.

Os valores obtidos a partir da taxa média de hemólise dos filmes, se apresentou compatível as especificações da norma ISO 10993, mesmo com o aumento dos valores deste parâmetro, para os filmes que continham os fármacos incorporados. Na espectroscopia na região do infravermelho, foi possível concluir a ausência de incompatibilidades químicas entre os componentes presentes nos filmes. Portanto, é possível concluir que os filmes de quitosana e álcool polivinílico apresentam grande potencial para o desenvolvimento e aprimoramento como proposta para formulações curativas, sendo um novo sistema de liberação de fármacos e uma proposta terapêutica inédita no mercado.

## REFERÊNCIAS

ABDO, J. M., SOPKO, N. A., & MILNER, S. M. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine*, 28, 2020 Disponível em: <doi:10.1016/j.wndm.2020.100179>.

ABD EL-KADER, M. F. H. et al. Structural, morphological features, and antibacterial behavior of PVA/PVP polymeric blends doped with silver nanoparticles via pulsed laser ablation. *Journal of Materials Research and Technology*, v. 13, p. 291–300, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.04.055>.

AHMADIAN, S.; GHORBANI, M.; MAHMOODZADEH, F. Silver sulfadiazine-loaded electrospun ethyl cellulose/polylactic acid/collagen nanofibrous mats with antibacterial properties for wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 162, p. 1555–1565, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.059>.

AJITHA, B. et al. Role of capping agents in controlling silver nanoparticles size, antibacterial activity and potential application as optical hydrogen peroxide sensor. *RSC Advances*, v. 6, n. 42, p. 36171–36179, 2016.

BARBOSA, S. Fernanda. MODELO DE IMPEDÂNCIA DE ORDEM FRACIONAL PARA A RESPOSTA INFLAMATÓRIA CUTÂNEA. *In: SOUZA BARBOSA, Fernanda. MODELO DE IMPEDÂNCIA DE ORDEM FRACIONAL PARA A RESPOSTA INFLAMATÓRIA CUTÂNEA. 2011. Dissertação (Mestre) - Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, [S. l.], 2011. f. 119.*

BRANCA, C. et al. Role of the OH and NH vibrational groups in polysaccharide-nanocomposite interactions: A FTIR-ATR study on chitosan and chitosan/clay films. *Polymer*, v. 99, p. 614–622, 2016.

BURITI, J. da S. et al. Thermal, morphological, spectroscopic and biological study of chitosan, hydroxyapatite and wollastonite biocomposites. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 134, n. 3, p. 1521–1530, 2018.

CARAZZAI, R. M. EFEITOS DOS PARÂMETROS DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE CELLPRENE® EPOXIDADO POR ELECTROSPINNING EFEITOS DOS PARÂMETROS DE OBTENÇÃO DE FIBRAS DE CELLPRENE® EPOXIDADO POR ELECTROSPINNING. 2019.

CHALITANGKOON, J.; WONGKITTISIN, M.; MONVISADE, P. Silver loaded hydroxyethylacryl chitosan/sodium alginate hydrogel films for controlled drug release wound dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 159, p. 194–203, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.061>.

CHEUNG, R. C. F. et al. Chitosan: An update on potential biomedical and pharmaceutical applications. [s.l: s.n.]v. 13

CHOO, K. W.; CHING, Y. C.; CHUAH, C. H. Physiochemical & barrier properties of polyvinyl alcohol/chitosan/TEMPO-oxidized cellulose nanofibers composite films. *Journal of Polymer Materials*, v. 34, n. 1, p. 223–233, 2017.

DELLERA, E. et al. Development of chitosan oleate ionic micelles loaded with silver sulfadiazine to be associated with platelet lysate for application in wound healing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 88, n. 3, p. 643–650, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.07.015>>.

DESJARDINS-PARK, H. E. et al. The spectrum of scarring in craniofacial wound repair. *Frontiers in Physiology*, v. 10, n. MAR, p. 1–14, 2019.

DÍEZ-PASCUAL, A. M.; DÍEZ-VICENTE, A. L. Wound healing bionanocomposites based on castor oil polymeric films reinforced with chitosan-modified ZnO nanoparticles. *Biomacromolecules*, v. 16, n. 9, p. 2631–2644, 2015.

EGHBALIFAM, N. et al. Synthesis and characterization of antimicrobial wound dressing material based on silver nanoparticles loaded gum Arabic nanofibers. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 155, p. 119–130, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.194>>.

EL-FEKY, G. S. et al. Alginate coated chitosan nanogel for the controlled topical delivery of Silver sulfadiazine. *Carbohydrate Polymers*, v. 177, n. January, p. 194–202, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.104>>.

FAJARDO, A. R. et al. Silver sulfadiazine loaded chitosan/chondroitin sulfate films for a potential wound dressing application. *Materials Science and Engineering C*, v. 33, n. 2, p. 588–595, 2013.

FONG, J.; WOOD, F. Nanocrystalline silver dressings in wound management: A review. *International Journal of Nanomedicine*, v. 1, n. 4, p. 441–449, 2006.

GAO, D. et al. Preparation and Characterization of Silver Sulfadiazine–Loaded Polyvinyl Alcohol Hydrogels as an Antibacterial Wound Dressing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 107, n. 9, p. 2377–2384, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.04.027>>.

HASHEMIKIA, S., FARHANGPAZHOUH, F., PARSA, M., HASAN M., HASSANZADEH, A., HAMIDI, M., Fabrication of ciprofloxacin-loaded chitosan/polyethylene oxide/silica nanofibers for wound dressing application: In vitro and in vivo evaluations, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 597, 2021.

HE, C. et al. Harnessing biocompatible nanofibers and silver nanoparticles for wound healing: Sandwich wound dressing versus commercial silver sulfadiazine dressing. *Materials Science and Engineering C*, v. 128, n. April, p. 112342, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112342>>.

HELMUS, M.N. E TWEDEN, K. MATERIALS SELECTION, IN: ENCYCLOPEDIA

HANDBOOK OF BIOMATERIALS AND BIOENGINEERING, PART A. VOL. 1, PP. 27-59, 1995.

KHADEMIAN, E. et al. A systematic review on carbohydrate biopolymers for adsorptive remediation of copper ions from aqueous environments-part A: Classification and modification strategies. *Science of the Total Environment*, v. 738, p. 139829, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139829>>.

KHADKA, P. et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 9, n. 6, p. 304–316, 2014.

KHATTAK, S. et al. Preparation and characterization of antibacterial bacterial cellulose/chitosan hydrogels impregnated with silver sulfadiazine. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 189, n. August, p. 483–493, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.157>>.

KOCAAGA, B. et al. Low-methoxyl pectin–zeolite hydrogels controlling drug release promote in vitro wound healing. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 136, n. 24, p. 1–16, 2019.

KUMAR, A.; BEHL, T.; CHADHA, S. Synthesis of physically crosslinked PVA/Chitosan loaded silver nanoparticles hydrogels with tunable mechanical properties and antibacterial effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 149, p. 1262–1274, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.048>>.

LABERGE, A.; ARIF, S.; MOULIN, V. J. Microvesicles: Intercellular messengers in cutaneous wound healing. *Journal of Cellular Physiology*, v. 233, n. 8, p. 5550–5563, 2018.

LAI-CHEONG, E. Joey; MCGRATH, A. John, Structure and function of skin, hair and nails, *Medicine*, Volume 45, Issue 6, 2017, p. 347-351, Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.03.004>>

LEBLANC, K.; BARANOSKI, S.; SKIN TEAR CONSENSUS PANEL MEMBERS. Skin tears: state of the science: consensus statements for the prevention, prediction, assessment, and treatment of skin tears©. *Advances in skin & wound care*, v. 24, n. 9 Suppl, p. 2–15, 2011.

LEE, A. R. C. et al. Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor. *Biomaterials*, v. 26, n. 22, p. 4670–4676, 2005.

LOW, J. S. et al. In vitro methods used for discovering plant derived products as wound healing agents – An update on the cell types and rationale. *Fitoterapia*, v. 154, n. August, p. 105026, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.105026>>.

LUO, T. et al. Co-delivery of superfine nano-silver and solubilized sulfadiazine for enhanced antibacterial functions. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 584, n. February, 2020.  
 MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY. *British Pharmacopoeia: Appendix XX*. . 1993, p. A214–A22.

MOJSIEWICZ-PIEŃKOWSKA, K. et al. Double layer adhesive silicone dressing as a potential dermal drug delivery film in scar treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 481, n. 1–2, p. 18–26, 2015.

MOSER, H.; PEREIMA, R. R.; PEREIMA, M. J. L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. *Revista Brasileira de Queimaduras*, v. 12, n. 2, p. 60–67, 2013.

NASERI-NOSAR, M. et al. Cerium oxide nanoparticle-containing poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/gelatin electrospun film as a potential wound dressing material: In vitro and in vivo evaluation. *Materials Science and Engineering C*, v. 81, n. June, p. 366–372, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.08.013>>.

NASERI-NOSAR, M.; ZIORA, Z. M. Wound dressings from naturally-occurring polymers: A review on homopolysaccharide-based composites. *Carbohydrate Polymers*, v. 189, n. February, p. 379–398, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.02.003>>.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado. *Química Nova*, v. 38, n. 7, p. 957–971, 2015.

RARIMA, R.; ASALETHA, R.; UNNIKRISHNAN, G. Schiff base-assisted surface patterning of polylactide–zinc oxide films: generation, characterization and biocompatibility evaluation. *Journal of Materials Science*, v. 53, n. 14, p. 9943–9957, 2018.

REZAEI, F. S. et al. Chitosan Films and Scaffolds for Regenerative Medicine Applications: A review. *Carbohydrate Polymers*, v. 273, n. August, p. 118631, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118631>>.

REZVANI GHOMI, E. et al. Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 136, n. 27, p. 1–12, 2019.

RHIM, J. W.; WANG, L. F.; HONG, S. I. Preparation and characterization of agar/silver nanoparticles composite films with antimicrobial activity. *Food Hydrocolloids*, v. 33, n. 2, p. 327–335, 2013.

SERRA, R. et al. Skin tears and risk factors assessment: a systematic review on evidence-based medicine. *International Wound Journal*, v. 15, n. 1, p. 38–42, 2018.

SHARMA, G. et al. In search of the optimal wound dressing material following total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics*, v. 41, n. 7, p. 1295–1305, 2017.

SHARMA, J. P. et al. Materials Today : Proceedings Optical and structural properties of drop-cast PVA / PEG polyblends. *Materials Today: Proceedings*, 2020.

SINGH, S.; SINGH, G.; BALA, N. Analysis of in vitro corrosion behavior and hemocompatibility of electrophoretically deposited bioglass-chitosan-iron oxide coating for

biomedical applications. *Journal of Materials Research*, v. 35, n. 13, p. 1749–1761, 2020.

SOUZA, J. R. de. Estudo da desacetilação da quitosana e obtenção de suas nanopartículas para aplicação em Engenharia de tecidos. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, 2017. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3137/tde-24102017-113542/>>.

TAGAMI, T. et al. Defined drug release from 3D-printed composite tablets consisting of drug-loaded polyvinylalcohol and a water-soluble or water-insoluble polymer filler. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 543, n. 1–2, p. 361–367, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.057>>.

TANAKA, J. L. et al. Natural rubber dressing loaded with silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds infected with *Candida* spp. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 189, n. April, p. 597–606, 2021.

THOMAS, L.; MATHEW, S.; JOHNSON, S. In-silico prediction of role of chitosan, chondroitin sulphate and agar in process of wound healing towards scaffold development. *Informatics in Medicine Unlocked*, v. 20, n. July, p. 100406, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100406>>.

VAN TIGGELEN, H. et al. The prevalence and associated factors of skin tears in Belgian nursing homes: A cross-sectional observational study. *Journal of Tissue Viability*, v. 28, n. 2, p. 100–106, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.01.003>>.

WANDERLEY, D. M. S. et al. Physical–chemical characterization of N-acylhydrazone derivative chitosan films using spectroscopic and thermoanalytical techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 138, n. 5, p. 3789–3796, 2019.

WANDERLEY, D. M. S. Filmes poliméricos de quitosana com um derivado N-acilidrazônico para tratar lesões cutâneas. 2019. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019.

WANDERLEY, D. M. S. et al. Biocompatibility and mechanical properties evaluation of chitosan films containing an N-acylhydrazonic derivative. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 155, n. September, p. 105547, 2020.

XU, J.; LUO, K. Q. Enhancing the solubility and bioavailability of isoflavone by particle size reduction using a supercritical carbon dioxide-based precipitation process. *Chemical Engineering Research and Design*, v. 92, n. 11, p. 2542–2549, 2014.

XU, W. et al. Supramolecular Hydrogels Fabricated from Supramonomers: A Novel Wound Dressing Material. *ACS Applied Materials and Interfaces*, v. 9, n. 13, p. 11368–11372, 2017.

YU, Z. et al. Silica in situ enhanced PVA/chitosan biodegradable films for food packages. *Carbohydrate Polymers*, v. 184, n. October 2017, p. 214–220, 2018.

YUN, Y. H. et al. Preparation of chitosan/polyvinyl alcohol blended films containing sulfosuccinic acid as the crosslinking agent using UV curing process. *Food Research International*, v. 100, n. July, p. 377–386, 2017.

ZHANG, M.; ZHAO, X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 162, p. 1414–1428, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.311>>.