



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

BÁRBARA BRITO DE QUEIROZ

**EFICÁCIA DO CURATIVO A BASE DE QUITOSANA NO PROCESSO
CICATRICIAL DE FERIDAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**CAMPINA GRANDE
2020**

BÁRBARA BRITO DE QUEIROZ

**EFICÁCIA DO CURATIVO A BASE DE QUITOSANA NO PROCESSO
CICATRICAL DE FERIDAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Fisioterapia apresentado à Coordenação e Departamento do Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Orientador: Profa Dra Alecsandra Ferreira Tomaz

**CAMPINA GRANDE
2020**

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.

Q3e Queiroz, Bárbara Brito de.

Eficácia do curativo a base de quitosana no processo cicatricial de feridas [manuscrito] : uma revisão integrativa / Barbara Brito de Queiroz. - 2020.

35 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2020.

"Orientação : Profa. Dra. Alecsandra Ferreira Tomaz ,
Coordenação do Curso de Fisioterapia - CCBS."

1. Quitosana. 2. Cicatrização de feridas. 3. Biomaterial. I.

Título

21. ed. CDD 615.82

BÁRBARA BRITO DE QUEIROZ

EFICÁCIA DO CURATIVO A BASE DE QUITOSANA NO PROCESSO
CICATRICIAL DE FERIDAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso de
Fisioterapia apresentado a
Coordenação e Departamento do
Curso de Fisioterapia da
Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Fisioterapia.

Aprovada em: 13/11/2020.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Alessandra Ferreira Tomaz (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Ms. Rosalba Maria Santos (Examinadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Pesquisador Dr. Wladimir Jefferson Bacalhau de Sousa (Examinador Externo)
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

A Deus e à Nossa Senhora, pelo amor e
calmaria que me concedem; aos meus
pais Socorro e Eleomá, por serem meu
alicerce e meus exemplos, e a toda
minha família e amigos, DEDICO.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Fluxograma dos Resultados	14
--	----

LISTA DE TABELA

TABELA 1: Apresentação dos autores, ano, amostra e características dos participantes dos estudos selecionados.....	16
TABELA 2: Apresentação dos autores, ano, tipo de curativo, grupos de intervenção, número e frequência das intervenções realizadas nos artigos estudados.....	17
TABELA 3: Apresentação dos autores, ano, variáveis analisadas e método de acompanhamento das feridas nos estudos utilizados.....	20
TABELA 4: Apresentação dos autores, ano, tempo de cicatrização e resultado dos estudos utilizados.....	22
TABELA 5: Apresentação dos autores, ano, mecanismo de cicatrização e resultados obtidos dos artigos estudados.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LILACS	Literatura Científica E Técnica Da América Latina E Caribe
MEDLINE	Medical Literature Analysis And Retrieval System Online (Sistema Online de Análise e Recuperação de Literatura Médica)
SCIELO	The Scientific Electronic Library Online (A biblioteca eletrônica científica on-line)
DECS	Descritores Em Ciência Da Saúde
PEDRO	Physiotherapy Evidence Database (Banco de Dados de Evidências em Fisioterapia)
GE	Grupo Experimental
GC	Grupo Controle
CSMNS	Chitosan Microneedle Matrix (Matriz De Microagulhas De Quitosana)
VEF1	Endothelial Growth Factor (Fator De Crescimento Endotelial)
CS	Chitosan Plan Film (Filme Plano De Quitosana)
CMCS	Chitosan Hydrogel (Hidrogel De Quitosana)
GG	Chitosan Gel (Gel De Quitosana)
GS:	Chitosan Spray (Spray De Quitosana)
LCSBS	Locust Chitosan Based Scaffolds (Estruturas À Base De Quitosana De Gafanhoto)
SCSBS	Shrimp Chitosan Based Scaffold (Estrutura À Base De Quitosana De Camarão)

Sumário

1.INTRODUÇÃO	9
2.MÉTODOS	12
3.RESULTADOS	14
3.1 Características dos participantes	15
3.2 Características do ferimento	16
3.3 Características das intervenções.....	17
3.4 Desfecho Primário	21
3.4.1 Tempo de Cicatrização	21
3.5 Desfecho Secundário	24
3.5.1 Qualidade da cicatrização	24
4. DISCUSSÃO	26
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1ª EFICÁCIA DO CURATIVO A BASE DE QUITOSANA NO PROCESSO CICATRICIAL DE FERIDAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE EFFECTIVENESS OF CHITOSAN-BASED DRESSING IN WOUND HEALING: AN INTEGRATIVE REVIEW

Bárbara Brito de Queiroz*
Alecsandra Ferreira Tomaz**

RESUMO

Introdução: A pele é o maior órgão do corpo humano, e quando submetida aos danos de natureza química, física ou biológica desenvolve uma solução de continuidade denominada ferida. O corpo, por sua vez, vai reagir para restaurar o tecido, atuando no processo de cicatrização para o fechamento da mesma. No entanto, existem fatores que podem influenciar negativamente nesse processo, como idade, doenças crônicas, condições nutricionais, dentre outros. A área de biomateriais vem crescendo e se desenvolvendo, atuando na busca de novos tratamentos e materiais para a aceleração da cicatrização, como por exemplo: a quitosana que é um dos polímeros mais versáteis pelas suas propriedades intrínsecas, tais como a biocompatibilidade, não toxicidade, bioadesividade, bioadsorvível e ainda possui atividade antibactericida, antifúngica e antiviral. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do curativo a base de quitosana na aceleração e na qualidade da cicatrização. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando os descritores “Chitosan” “Wound Healing” e “Biocompatible Materials”, realizada nas bases de dados: Medline, Pubmed, Scielo, Lilacs, PEDro, Embase, Cinahl, Science Direct e Google acadêmico, incluídos artigos inglês e português, dos anos de 2010 a 2020, que utilizassem apenas a quitosana como análise. **Resultado:** Foram incluídos 9 artigos do total de 93. Dentre os estudos selecionados houve uma variabilidade de tipo de curativo utilizado, frequência e o objeto de estudo, porém foram unânimes em mencionar que a quitosana tem um papel de acelerar a cicatrização, assim como melhorar a qualidade do novo tecido formado. **Conclusão:** Conclui-se que a quitosana com suas diferentes formas de apresentação, melhora o processo cicatricial, reduzindo o tempo e melhorando o aspecto da ferida. Ademais, torna-se necessário mais estudos em humanos, a fim de se comprovar e tornar seu uso seguro, para que esta seja uma possibilidade terapêutica viável.

Palavras-Chaves: Quitosana. Cicatrização de Feridas. Biomaterial.

¹ *Graduanda de Fisioterapia, barbara.bq@hotmail.com

**Prof^a Dr^a da Universidade Estadual da Paraíba- UEPB, Campus I, Campina Grande, PB.

ABSTRACT

Introduction: The skin is the largest organ in the human body, and when subjected to damage of a chemical, physical or biological nature develops a solution of continuity called wound. The body, in turn, will react to restore the tissue, acting on the healing process to close it. However, there are factors that can negatively influence this process, such as age, chronic diseases, nutritional conditions, among others. The area of biomaterials has been growing and developing, acting in search of new treatments and materials for the acceleration of healing, such as chitosan, which is one of the most versatile polymers for its intrinsic properties, such as biocompatibility, non-toxicity, bioadhesivity, bioadsorbidity and still has antibactericidal, antifungal and antiviral activity. **Objective:** To evaluate the effectiveness of the chitosan-based dressing in the acceleration and quality of healing. **Method:** This is an integrative review of the literature, using the descriptors "Chitosan" "Wound Healing" and "Biocompatible Materials", performed in the databases: Medline, Pubmed, Scielo, Lilacs, PEDro, Embase, Cinahl, Science Direct and academic Google, including articles in English and Portuguese, from 2010 to 2020, using only chitosan as analysis. **Result:** 9 articles out of a total of 93 were included. Among the selected studies there was a variability in the type of dressing used, frequency and the object of study, but they were unanimous in mentioning that chitosan plays a role in accelerating healing, as well as improving the quality of the new tissue formed. **Conclusion:** It is concluded that chitosan with its different forms of presentation, improves the healing process, reducing time and improving the appearance of the wound. Moreover, it becomes necessary more studies in humans, in order to prove and make its use safe, so that this is a viable therapeutic possibility.

Keywords: Chitosan. Wound Healing. Biocompatible Materials.

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, atuando como uma barreira protetora contra o meio ambiente, como também, responsável pela detecção sensorial, termorregulação, homeostase de fluidos e vigilância imunológica (BOUCARD, et al. 2007). Esta, quando submetida aos danos de natureza química, física ou biológica desenvolve uma solução de continuidade denominada ferida, que pode ser classificada de três formas: de acordo com o agente causal, o grau de contaminação ou o comprometimento tecidual (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

O corpo por sua vez, vai reagir para reparar essa situação, fenômeno chamado de cicatrização, passando por etapas básicas como: a fase inflamatória, em que acontece o aumento da permeabilidade vascular, favorecendo a exsudação plasmática e a passagem de elementos celulares para a área da ferida, como as células de defesa, esta resposta celular é estabelecida nas primeiras 24 horas e pode se estender por até dois dias, contribuindo para a liberação de enzimas lisossomais e espécies reativas de oxigênio, além de facilitar a limpeza de vários fragmentos celulares (GONZALEZ; COSTA; ANDRADE; MEDRADO, 2016).

A fase da proliferação acontece a partir das 48 horas e pode prolongar até o 14º dia após o início da lesão, fase que se caracteriza pela neoangiogênese, que tornará possível o transporte de fluido, oxigênio, nutrientes e células imunocompetentes para o estroma; acontece também a fibroplasia que será responsável pela deposição da nova matriz através da liberação do colágeno e a epitelização onde acontece a migração das células para o fechamento da lesão, e por fim, a fase de maturação em que é responsável pela contração da ferida e a remodelação que aumenta a resistência, esta fase acontece entre duas a três semanas após o início da lesão e pode durar um ano ou mais (GONZALEZ; COSTA; ANDRADE; MEDRADO, 2016).

No entanto, existem fatores que podem influenciar negativamente esse processo cicatricial, como por exemplo, a idade, que diminui a quantidade de fibroblastos, assim diminuindo a quantidade de fibras elásticas e colágenas. As doenças crônicas, que acompanham o processo de envelhecimento populacional, como a hipertensão arterial sistêmica, a diabetes mellitus, as neoplasias, dentre outras, que são as consideradas mais importantes para desenvolver ou tornar uma ferida crônica. A condição nutricional também é um influenciador, além do tabagismo que diminui a quantidade de hemoglobina no sangue. A presença de microorganismos no local, e alguns fármacos também podem atuar negativamente, uma vez que reduzem a neovascularização da ferida (FARIA et al, 2010).

A presença da ferida afeta diretamente a qualidade de vida, uma vez que a pele é a forma de apresentação do indivíduo para o meio externo. E além do

aspecto estético, pode existir odor em alguns casos, e presença de dor, causando uma proteção da área lesionada, que pode desenvolver contraturas locais, com diminuição da amplitude de movimento e força, afetando diretamente as atividades de vida diária do indivíduo (SANTOS; SELLMER; MASSULO, 2007).

O setor de biomateriais vem crescendo e se desenvolvendo ao longo dos anos, pelo seu impacto na melhoria da qualidade de vida humana, assim despertando achados científicos. Os biomateriais são definidos como qualquer substância ou a combinação destas, com exceção de medicamentos, de origem sintética ou natural, que possam ser utilizadas por qualquer período de tempo, para aumentar ou substituir parcial ou totalmente qualquer tecido, órgão ou função do corpo, a fim de manter ou melhorar a qualidade de vida do indivíduo (ANUSAVICE; SHEN; RAWLS, 2013). Podem ainda ser classificados do ponto de vista da natureza dos materiais como: metálicos, cerâmicos, compósitos ou poliméricos, este último bastante utilizado em curativos (JAYAKUMAR et al., 2011).

Para que este funcione com um melhor prognóstico é preciso a interação entre o biomaterial, as células e os fatores de crescimento. (OLIVEIRA, et al. 2010). Desta feita, um polímero que tem sido bastante utilizado é a quitosana, derivada da quitina. A quitina, por sua vez, é um polímero natural extraído de exoesqueleto de insetos, crustáceos, composto pelas unidades monoméricas de β -(1 \rightarrow 4)- 2-amino-2-desoxi-Dglicose e β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamida-2-desoxi-D-glicose, descoberto em 1884. A quitosana é o principal derivado da quitina obtida por N-desacetilação em uma extensão variável (YOUNES; RINAUDO, 2015).

A quitosana é um dos polímeros mais versáteis pelas suas propriedades intrínsecas, tais como a biocompatibilidade, não toxicidade, bioadesividade, bioabsorvível e ainda possui atividade antibactericida, antifúngica e antiviral (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). A quitosana vem amplamente sendo utilizada no âmbito de tratamentos a feridas, sendo uma substância capaz de acelerar a cicatrização e de aumentar a síntese de colágeno pelos fibroblastos (SPIN-NETO et al 2008). Além disso, o autor afirma que o biomaterial apresenta uma melhor relação custo/benefício do que seus similares no mercado.

A quitosana é usada como curativos principalmente por sua estrutura permitir o transporte de gases e nutrientes (YOUNES; RINAUDO, 2015). Os polímeros reduzem o tempo de coagulação sanguínea de forma dose-dependente devido à interação das cargas positivas dos grupos amínicos livres da quitosana, com as cargas negativas de receptores dos eritrócitos contendo resíduos de ácido neuramínico e murâmico, além disso, ainda são responsáveis pela liberação de fatores de crescimento. Também possuem o efeito de analgésico, sendo explicado pela captura de hidrogênios ácidos liberados no local da inflamação pela ionização do grupo amínico NH_3^+ . (SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006).

Outra característica da quitosana com sua atividade imunomoduladora é a aceleração da cicatrização, que se explica pela ativação dos macrófagos, assim liberando a interleucina-1 que estimula a proliferação de fibroblasto e influencia na estrutura do colágeno. O macrófago também libera a N-acetilglicosaminidase que hidrolisada oferecem os açúcares necessários para a biossíntese do ácido hialurônico, a presença dessa substância também é essencial para reparação tecidual das feridas. A liberação dos macrófagos também explica a propriedade biodegradabilidade da quitosana e também ajudam na migração dos neutrófilos para resposta inflamatória do local (SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006).

Os curativos para as então feridas já mencionadas podem ser de diferentes estruturas e formas de fabricação, e ainda serem associados a outros polímeros naturais ou sintéticos, tais como, alginato, colágeno, nanopartículas de prata, ou também associar a quitosana com a liberação de medicamentos ou fatores de crescimento (LIU et al. 2018). Mediante o exposto, esse estudo visa analisar a eficácia da quitosana isolada em suas diferentes formas, na potencialização da cicatrização, como uma possibilidade de um curativo promissor e de baixo custo, através de uma revisão dos experimentos já existentes na literatura científica.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa, a qual consiste em realizar uma análise de pesquisas relevantes, possibilitando a síntese de um determinado assunto ou técnica, gerando uma conclusão geral com a intenção de subsidiar tomadas de decisões, causando uma melhoria da prática clínica, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008)

As bases de dados utilizadas foram: Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) acessado através do Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline (PubMed), The Scientific Electronic Library Online (SciELO), Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Embase, Cinahl, Sciente Direct e Google acadêmico. As palavras chaves foram consultadas nos Descritores em Ciência e Saúde (DECS) sendo separados pelo operador booleano “AND” formando a seguinte estratégia de busca: “Chitosan AND Wound Healing AND Biocompatible Materials”. Os critérios de inclusão foram artigos que utilizassem apenas a quitosana como análise para a potencialização da cicatrização, artigos em inglês e português dos últimos 10 anos (2010 a 2020) e os critérios de exclusão, foram os artigos de revisão de literatura, ou com teste apenas *in vitro*.

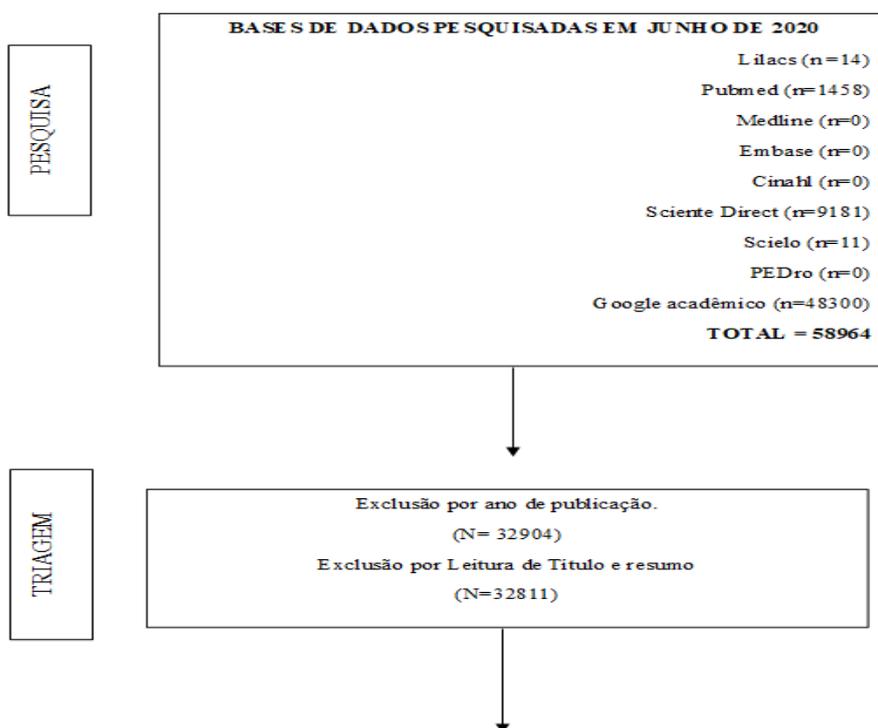
Na fase seletiva dos estudos foi realizada a exclusão dos artigos após leitura de título, resumo e leitura completa, respectivamente, sendo analisados os critérios e também a qualidade metodológica. Para extração de dados dos artigos selecionados, os mesmos foram tabulados no Microsoft Office Excel, sendo realizada uma análise descritiva como as características dos participantes do experimento (espécie, peso, gênero), tipo de curativo, tipo de ferida, número e frequência de intervenções, método de acompanhamento da cicatrização, e possíveis mecanismos de aceleração da cicatrização, assim como a conclusão do estudo. As análises numéricas foram feitas através de média e desvio padrão.

Essa revisão elegeu como desfecho primário, se o curativo a base de quitosana reduz o tempo da cicatrização, assim, acelerando os processos de neovascularização, números de células de defesa ou fatores de crescimento. E,

como desfecho secundário, analisar a qualidade da cicatrização, se houve redução dos casos de cicatrizes hipertróficas e com infecções.

3. RESULTADOS

Com a busca detalhada nas bases de dados citadas na metodologia inicialmente foram encontrados 58.964 artigos. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 93 artigos tiveram análise completa, e 9 estudos foram eleitos para compor esta revisão, como detalhado na figura 1.



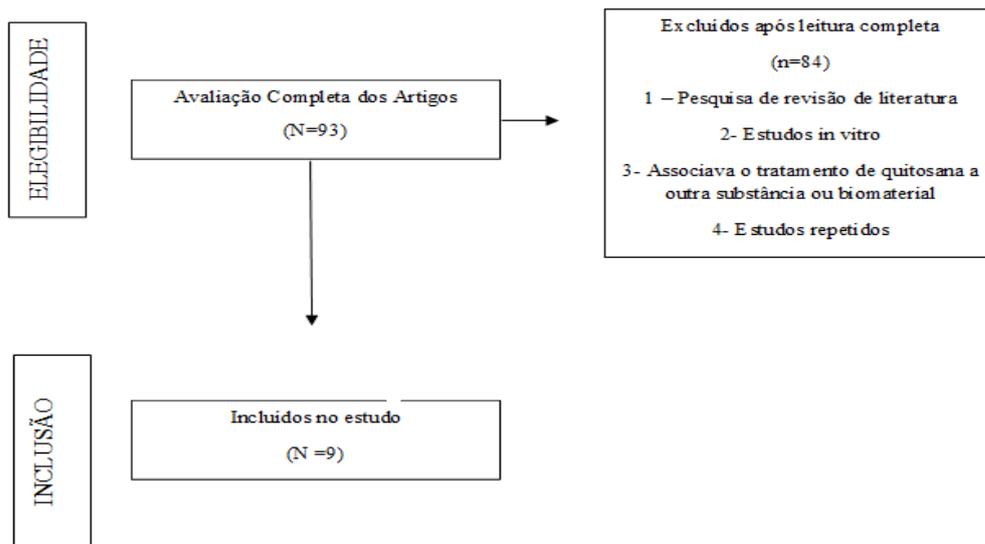


Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos

Destes 93 artigos, 63,4% foram excluídos por associar a quitosana a outro biomaterial ou substância, 12,9% por tratar-se de uma pesquisa *in vitro*, 7,5% sendo revisões de literatura, e 6,4% tratava-se de artigos repetidos de outras bases de dados, sendo assim, ficaram 9 artigos para análise completa (9,7% dos pesquisados). Esta pesquisa foi composta por 8 artigos que realizaram pesquisas experimentais *in vivo*, e 1 artigo que desenvolveu um estudo prospectivo randomizado, em que os grupos experimentais utilizava-se da quitosana como curativo em suas diferentes formas, e os grupos controles utilizava soluções fisiológicas, a fim de analisar a cicatrização em ambos os grupos.

3.1 Características dos participantes

Nos 9 artigos analisados, 252 foi o número de participantes dos experimentos (média \pm DP; $28 \pm 21,2$), eles alternaram em diferentes espécies, sendo 62,7% ratos, 25% camundongos, 10,7% pessoas e 1,6% equinos, o que mostra uma grande variabilidade nas características dos participantes a cada estudo. Dos camundongos, 61,9% dos participantes eram machos, e 32,1% fêmeas, que pesavam entre 23 a 26 gramas. Nos ratos, 59,5% eram fêmeas e 40,5% machos, variando de 180 a 350 gramas de peso. Entre os equinos não foi revelado o sexo do animal, porém apresentaram peso médio de 330kg, idade

entre cinco e oito anos, sem raça definida. E, das pessoas, também não foi revelado o sexo, e apresentavam idade superior a 16 anos.

TABELA 1: Apresentação dos autores, ano, amostra e características dos participantes dos estudos selecionados.

AUTOR; ANO	AMOSTRA	CARACTERÍSTICA DOS PARTICIPANTES
(SÁNCHEZ <i>et al.</i> , 2014)	48 camundongos	Albinos de 45 dias de idade, entre 23 a 26 g de peso / 24 fêmeas e 24 machos
(MARTINS <i>et al.</i> , 2013)	4 equinos	Peso médio de 330kg, idade entre cinco e oito anos, sem raça definida.
(INTINI <i>et al.</i> 2018)	25 ratos	Ratos Wistar fêmeas adultas, pesando de 250 a 350g
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	27 pessoas	Pacientes com terceiro molares simétricos e assintomáticos, com indicação de retirada (extração), com 16 anos ou mais.
(MAREI <i>et al.</i> , 2017)	15 camundongos	Camundongos machos, com aproximadamente 24 gramas de peso
(CHI <i>et al.</i> , 2020)	4 ratos	Ratos machos, Sprague-Dawley, com 8 a 12 semanas de idade
(ZHANG <i>et al.</i> , 2020)	15 ratos	Fêmeas, Sprague Dawley com 7 semanas de vida
(SANTOS; PAULO, 2016)	54 ratas	Ratas fêmeas Wistar, adultas, pesando entre 180-200g
(CORREA <i>et al.</i> , 2017)	60 ratos	Ratos Wistar machos, com 11 semanas de idade de 250g a 350g

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

3.2 Características do ferimento

Nos ferimentos também houve variabilidade no tipo. 55,6% dos estudos se tratou de uma ferida por incisão, ou seja, os pesquisadores induziram uma ferida na pele dos animais, 22,2% também induziram a ferida, porém em um

meio com altos índices glicêmicos, referindo assim a uma ferida diabética. 11,1% induziu uma ferida com infecção bacteriana, e 11,1% se tratou de um estudo com humanos no qual foram realizadas extrações dentárias.

3.3 Características da intervenção

A quitosana apresentada é utilizada em diferentes formas de curativos, e nos artigos presentes nesta revisão muitas foram analisadas quanto a sua eficácia nos experimentos. Identificou-se uma análise do Gel de Quitosana a 0,30%, a 0,15% e a 2% de solução, assim como membranas de quitosana; andaimes de quitosana em 3D, como também, em 2D; spray de quitosana, e também uma matriz de microagulhas composta por quitosana. Nos grupos de intervenção, em sua maioria das vezes, o grupo controle recebia tratamento com soluções fisiológicas, ou não recebiam tratamento, e o grupo experimental recebia a membrana de quitosana, esse último (grupo experimental) poderia variar de acordo com as diferentes formas de apresentação do curativo.

O número de intervenções, ou seja, a quantidade de vezes que houve a troca de curativo nas feridas do grupo experimental, variou de 1 a 14 dias. E, aqueles estudos que apresentaram frequências de intervenções, variaram de 24 horas a 7 dias. Todas essas informações seguem detalhadas na tabela 2.

TABELA 2: Apresentação dos autores, ano, tipo de curativo, grupos de intervenção, número e frequência das intervenções realizadas nos artigos estudados.

AUTOR; ANO	TIPO DE FERIDA	TIPO DE CURATIVO	GRUPOS DE INTERVENÇÃO	NÚMERO E FREQUÊNCIAS DE INTERVENÇÕES
(SÁNCHEZ <i>et al.</i> , 2014)	Feridas por incisão	Gel de quitosana a gel 0,30% e a 0,15%	Quatro grupos de tratamentos foram realizados: Gel Q 0,30 (gel 0,30%), Gel Q 0,15 (gel 0,15%), branco (sem tratamento) e controle (tratado com produto comercial de cura à base de cetanserina 2%) Em cada grupo experimental, 12 animais, 6 fêmeas e 6 machos.	14/24 horas

(MARTINS <i>et al.</i> , 2013)	Feridas por incisão	Membranas de quitosana	No grupo tratado, oito feridas foram recobertas com membrana de quitosana e, no grupo controle, apenas higienização com solução de cloreto de sódio 0,9%. (Cada animal teve 4 incisões cada, sendo dividido por membro o grupo controle e o tratado)	14/ 7 dias
(INTINI <i>et al.</i> 2018)	Indução de ferida diabética	Andaimes de quitosana 3D	Grupo 1 (N= 13): Em uma ferida colocou-se o andaime de quitosana 3D e na outra um produto comercial. No grupo 2 (n=12), em uma ferida aplicou-se o andaime de quitosana 3D, e na outra deixou-se a ferida "nua".	1 / -
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	Extração dentária	Membrana de quitosana	Os 27 pacientes extraíram os terceiros molares de ambos os lados, um lado foi colocado o curativo à base de quitosana e o outro ficou como o controle, sem receber curativos.	1 / -
(MAREI <i>et al.</i> , 2017)	Ferida por incisão	Andaimes de quitosana 2D	Grupo 1 (N=3): Grupo controle (não tratado) coberto apenas com gaze e algodão. Grupo 2 (n=3): Tratado com a quitosana extraída do camarão. Grupo 3 (n=3): Tratado com a quitosana extraída do gafanhoto. Grupo 4 (n=3): tratado com a quitosana extraída do camarão com acréscimo de fibroblasto. Grupo 5 (n=3): Tratado com a quitosana extraída do gafanhoto, com acréscimo de fibroblastos.	1/ -
(CHI <i>et al.</i> , 2020)	Ferida por incisão com infecção bacteriana	Matriz de microagulhas de quitosana	Grupo 1 (n=1): Aplicado o VEGF (fator de crescimento endotelial) com a matriz de microagulhas de quitosana. Grupo 2 (n=1): apenas com a matriz de microagulha de quitosana. Grupo 3 (n=1): Com filme	1 / -

			plano de quitosana. Grupo 4 (n=1) com solução PBS (tampão).	
(ZHANG <i>et al.</i> , 2020)	Ferida por incisão	Hidrogel de quitosana	Grupo 1(n=3): Hidrogel de quitosana com 2,5% de concentração de genipicina. Grupo 2 (n=3): Hidrogel de quitosana com 5% de genipina. Grupo 3 (n=3): Hidrogel de quitosana com 10% de concentração de genipicina. Grupo 4 (n=3): Hidrogel de quitosana com 15% de concentração de genipicina. Grupo 5 (n=3): Grupo controle, apenas coberta com gaze.	4 / no dia do procedimento, após 5, 10 e 14 dias.
(SANTOS; PAULO, 2016)	Indução de ferida diabética	Gel de quitosana a 2% e Spray de quitosana	Grupo 1 (n=18): Grupo tratado com o gel de quitosana a 2%. Grupo 2 (n=18): Grupo tratado com spray de quitosana. Grupo 3 (n=18): grupo controle tratado com solução fisiológica.	14 / 24 horas
(CORREA <i>et al.</i> , 2017)	Ferida por incisão	Membrana Sal de Quitosana, nanomembrana de quitosana em ácido acético, nanomembrana de quitosana em ácido clorídrico.	Grupo 1 (n=12): Tratados com soro fisiológico. Grupo 2 (n=12): tratado com colagenase. Grupo 3 (n=12): Membrana Sal de Quitosana. Grupo 4 (n=12): Nanomembrana de quitosana em ácido acético. Grupo 5 (n=12): Nanomembrana de quitosana em ácido clorídrico.	1 / -

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Todos os estudos objetivaram-se a analisar a eficácia da quitosana no processo de aceleração da cicatrização tecidual, como também, na melhoria da qualidade dessa cicatrização. Porém, as variáveis de acompanhamento foram diferentes, assim permeando pelas seguintes características: diâmetro e/ou área da ferida, as condições do epitélio e do tecido de granulação, o aumento da neovascularização e da fibroplasia, a quantidade de células inflamatórias e se havia presença de exsudato e necrose.

O método ao qual essas variáveis foram acompanhadas, também variaram entre os artigos. 55,6% dos artigos utilizaram-se da fotografia para realizar o acompanhamento da ferida, sendo um deste observado por achados radiológicos. 33,3% dos artigos fizeram análise histológica, 22,2% realizaram a mensuração na própria ferida, 11,1% realizou a biopsia, 11,1% análise imuno-histológica e imunofluorescência, 11,1% Análise Morfológica e morfométrica, 11,1% o acompanhamento pela escala visual analógica de dor, e 11,1% obteve o acompanhamento das condições locais dos ferimentos, sem que os pesquisadores soubessem qual possuíam o curativo a base de quitosana. Vale ressaltar, que cada artigo utilizou mais de uma forma de acompanhamento, que será detalhada na tabela 3.

TABELA 3: Apresentação dos autores, ano, variáveis analisadas e método de acompanhamento das feridas nos estudos utilizados.

AUTOR; ANO	VARIÁVEIS ANALISADAS	MÉTODO DE ACOMPANHAMENTO
(SÁNCHEZ <i>et al.</i> , 2014)	Peso e área de crescimento de tecido	Fotografia - após o ferimento, às 24, 48 e 72 horas, 7 e 14 dias - aplicação da fórmula de Baltodano <i>et al.</i> , 2007
(MARTINS <i>et al.</i> , 2013)	Mensuração do diâmetro; formação de tecido de granulação exuberante; tipo de exsudato que recobria a ferida e histologia	Paquímetro e biópsias do tecido da margem da ferida
(INTINI <i>et al.</i> 2018)	Área da ferida, e qualidade da cicatrização (colágeno e maturação da epiderme)	Fotografia no sétimo, décimo e décimo quarto dia. E análise histológica.
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	Presença de dor, pus e/ou coágulo sanguíneo. Estado do tecido de granulação e/ou fibroso, e as condições do epitélio de cicatrização.	Escala visual analógica de dor. Observação de um pesquisador (cego) sob a condição local e análise dos achados radiográficos. Dados coletados com 24 horas, 72 horas, quinto dia, sétimo dia, segunda, quarta, oitava e décima segunda semana.
(MAREI <i>et al.</i> , 2017)	Presença ou ausência de necrose, inflamação, angiogênese, epitélio de revestimento, fibroplasia e	Análise histológica no primeiro, terceiro, quinto, décimo quarto e vigésimo primeiro dia.

	presença das células inflamatórias.	
(CHI <i>et al.</i> , 2020)	Área de fechamento da ferida, tecido de granulação, reação inflamatória local, neovascularização e deposição de colágeno.	Fotografia nos dias 0, 3, 5, 7 e 9, análise imuno-histológica e imunofluorescência.
(ZHANG <i>et al.</i> , 2020)	Diminuição da área da ferida, e aparência da epiderme.	Fotografia no primeiro dia, quinto, décimo e décimo quarto dia. Análise sobre o fechamento da ferida com a fórmula: tamanho original da ferida - tamanho atual da ferida)/tamanho da ferida original]x100%. Além, da análise histológica e microscópica.
(SANTOS; PAULO, 2016)	Epitelização, neovascularização, fibroplasia e presença de células inflamatórias.	Fotografias a cada 48 horas. Análise histológica no terceiro, sétimo e décimo quarto dia.
(CORREA <i>et al.</i> , 2017)	Medição da área da ferida, presença de crosta, reepitelização e de tecido de granulação, e a neovascularização.	Análise Morfológica e morfométrica, no terceiro, sétimo, décimo e décimo quarto dia. E a análise histológica ao fim do experimento

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

3.4 Desfecho primário

3.4.1 Tempo de cicatrização

No presente estudo, o tempo de cicatrização se caracteriza como o desfecho primário, uma vez que a hipótese da revisão é que o curativo a base de quitosana reduza o tempo de cicatrização das feridas. O processo de regeneração e reparo tecidual consistem em uma sequência de eventos que ocorrem após o início de uma lesão tecidual para restaurar o tecido danificado, esses eventos são sequenciais e ocorrem por meio da integração de processos dinâmicos envolvendo mediadores químicos, células sanguíneas e células parenquimatosas que, na maioria das vezes, proporcionará um reparo de boa qualidade (GONZALEZ *et al.*, 2016).

Esta variável foi acompanhada através das fotografias e medições da área da ferida, para analisar o tempo que o grupo experimental estaria em menor diâmetro em relação ao grupo controle, como já detalhado anteriormente. A média de dias de cicatrização do grupo experimental foi de 18,2 dias, em que 88,9% dos estudos apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle. E o grupo controle apresentou média de 29,3 dias. Apenas 1 estudo (MARTINS et al., 2013) não obteve diferenças significativas, e apresentaram um valor maior de tempo de cicatrização no grupo experimental, com média de 80,5 dias (mínimo de 56 dias e máximo de 98 dias) enquanto o grupo controle obteve a cicatrização com média de 76,1 dias (mínimo de 42 dias e máximo de 98 dias). É possível observar tais resultados na tabela 4.

TABELA 4: Apresentação dos autores, ano, tempo de cicatrização e resultado dos estudos utilizados.

AUTOR; ANO	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO	RESULTADOS
(SÁNCHEZ <i>et al.</i> , 2014)	GE: 7 dias GC: 14 dias	Diferenças significativas ($p < 0,05$) no quarto dia entre o tratamento com Gel 0,30 comparado ao controle e ao branco. No sétimo dia diferenças significativas entre os géis de quitosana em ambas as concentrações em relação aos tratamentos branco e controle.
(MARTINS <i>et al.</i> , 2013)	GE: 80,5 dias GC: 76,1 dias	Não houve diferença significativa quanto ao tempo de cicatrização e ao diâmetro das feridas dos membros torácicos e pélvicos.
(INTINI <i>et al.</i> 2018)	GE: 10 dias GC: 14 dias	O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo na análise de sete dias em animais tratados com andaimes quitosana, em que as feridas reduziram cerca de 50% em relação à área inicial (andaime de quitosana: $52 \pm 21\%$); (grupo controle $46 \pm 35\%$).
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	GE: 12 dias GC: 8 semanas (aproximadamente 56 dias)	Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foi encontrada na cicatrização de feridas entre o teste e lado de controle. Na segunda semana 12(44,4%) mostraram melhores achados radiográficos no grupo teste, e em apenas em 3 (11.1%) locais de localização radiográfica foi melhor no controle quando comparado com grupo de teste, mostrando uma diferença

		significativa. Em três meses 14 (51,9%) apresentaram melhores achados no grupo de teste, e em 4 (14,8%) mostrou melhores achados no controle. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo teste e o controle no terceiro mês.
(MAREI <i>et al.</i> , 2017)	GE: 14 dias GC: 21 dias	Os resultados dos quatro grupos estudados foram estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) em comparação com o grupo controle. Foi relatado que a redução da área de ferida não epitelizada foi de 86,5% quando coberta pelas membranas, e apenas 71,2% quando coberto apenas com Gaze
(CHI <i>et al.</i> , 2020)	GE: 9 dias GC: Não relatado	Não obteve análise estatística detalhada – apenas foi especificada a área do tecido de granulação, em que no grupo experimental de CSMNA com VEGF foi de $1,80 \pm 0,23$ mm, que era o máximo. E a espessura mínima era de $0,58 \pm 0,21$ mm no grupo controle da solução PBS. O tecido de granulação no CSMNA e o grupo de filme plano CS também eram superiores ao grupo controle, que foram $1,35 \pm 0,25$ e $1,10 \pm 0,23$ mm, respectivamente.
(ZHANG <i>et al.</i> , 2020)	GE: 10 dias GC: 14 dias	A ferida tratada com CMCS -5% atingiu o maior fechamento de ferida valor de $93,8 \pm 1,4$ % no 14º dia, em comparação com os grupos de CMCS -2,5%, 10% e 15% e das feridas tratadas com gaze, que mostraram $89,6 \pm 1,1$ %, $91,2 \pm 2,6$, $89,3 \pm 2,6$, e $77,2 \pm 9,9$ %, respectivamente. Obtendo valores significativamente diferente ($p < 0,05$)
(SANTOS; PAULO, 2016)	GE: 14 dias GC: Não relatado	No 14º dia pós-operatório, os grupos GG e o GS tiveram uma redução significativa na área da lesão, diferindo estatisticamente ($p > 0,05$) do GC. Diferença estatística entre os grupos GG e GS não foi observada. valores: GC $94,29 \pm 4,85$ / GG 100 ± 0 / GS $99,95 \pm 0,10$.
(CORREA <i>et al.</i> , 2017)	GE: 7 dias GC: 10 dias	No terceiro dia, foi observado a maior contração do grupo soro fisiológico (34,36%) e um aumento significativo (** $p < 0,0001$ %) do tamanho da ferida de 13,70% no grupo da collagenase. No dia 7, houve uma contração maior no grupo nanomembrana de quitosana em ácido clorídrico (57,09%), seguido do grupo soro fisiológico (52,57%), nanomembrana de quitosana em ácido acético (49,26%) e sal de quitosana (39,58%).

Fonte: Dados da pesquisa, 2020. **Legenda:** GE: Grupo experimental. GC: Grupo Controle. CSMNS: Matriz de microagulhas de quitosana. VEGF1: Fator de crescimento endotelial. CS: filme plano de quitosana. CMCS: Hidrogel de quitosana. GG: Gel de quitosana. GS: Spray de quitosana.

3.5 Desfecho secundário

3.5.1 Qualidade da cicatrização

A cicatrização, embora um processo natural, pode gerar distúrbios que serão prejudiciais a qualidade de vida do indivíduo, com possíveis relatos de dor e déficits na amplitude de movimento, força, e assim nas atividades de vida diária, além do impacto emocional devido a diminuição da autoestima. Esses distúrbios são nomeados de queloides e cicatrizes hipertróficas, em que ambas são decorrentes de resposta inflamatória excessiva durante a cicatrização, com disfunção de fibroblastos, ou níveis aumentados de fatores de crescimento ou outras citocinas (SCHUCH et al., 2019).

77,8% dos artigos comentaram a respeito da qualidade da cicatrização, destes, todos os artigos mostraram que a quitosana auxilia nesse processo, não só acelerando, como também melhorando o aspecto e as fases da cicatrização, como foi mostrado em Martins *et al* (2013); Intini *et al* (2018); Marei *et al* (2017); Zhang *et al* (2020); Santos; Paulo (2016) e Correa *et al* (2017). Que será relatado na tabela 5 os resultados apresentados, tais como, aumento das fibroplasia e consequentemente a deposição de colágeno, aumento do tecido de granulação, neovascularização e por fim o aparecimento precoce de epitélio com características mais maduras e organizadas. Um dos artigos também refere que a quitosana diminuiu a infecção bacteriana, com uma resposta anti-inflamatória mais eficaz (CHI et al., 2020).

TABELA 5: Apresentação dos autores, ano, mecanismo de cicatrização e resultados obtidos dos artigos estudados.

AUTOR; ANO	MECANISMO DE CICATRIZAÇÃO	RESULTADOS
(SÁNCHEZ <i>et al.</i> , 2014)	Aumento do tecido de granulação	Não relatou sobre a qualidade
(MARTINS <i>et al.</i> , 2013)	Granulação exuberante	A membrana intensificou a formação do tecido de granulação, destacando potencial efeito reparador.
(INTINI <i>et al.</i> 2018)	Contração da epiderme, e organização do colágeno.	Com a análise histológica de 10 dias, a epiderme está presente apenas na ferida tratada com hidrogel de quitosana. O tecido que se formou na ferida tratado com andaime de quitosana tem uma aparência mais

		madura. Com 14 dias, não é mais possível distinguir o local da infligência da ferida, uma vez que o tecido é completamente reorganizado e a epiderme reparada, com uma enorme quantidade de colágeno, bastante maduro e organizado em fibrilas.
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	Presença do tecido de granulação e do crescimento do epitélio	Não relatou sobre a qualidade
(MAREI <i>et al.</i> , 2017)	Presença de células inflamatórias (neutrófilos macrófagos), epiteliação precoce, proliferação de fibroblastos e colágeno, angiogênese e endotélio amadurecido	Nos grupos de aplicação da membrana, com 5 dias havia níveis altos de células inflamatórias, fibroblastos e sinais de epiteliação, no controle essas características só apareceram ao décimo quarto dia. Os macrófagos obtiveram resultados iguais em todos os grupos ao terceiro dia, mas nos de teste começaram a diminuir no quinto dia, enquanto no controle continuava alto. Com 14 dias os grupos de LCSBS e SCSBS obtiveram a cicatrização completa, com tecido de granulação mais antigo, angiogênese e epiderme mais espessa. Mas, no grupo LCSBS teve uma maior angiogênese, sendo melhor que nos outros grupos.
(CHI <i>et al.</i> , 2020)	Tecido de granulação, neovascularização, e deposição de colágeno.	A análise pró-inflamatória pela imunohistoquímica no nono dia, observou-se mais marcadores no grupo controle, indicando uma resposta inflamatória grave no local da ferida, diferentemente dos outros grupos. Aparentemente, o adesivo CSMNA com VEGF alcançou uma maior deposição de colágeno e um efeito excelente antiinflamatório, diminuindo sucessivamente dos outros grupos. Os resultados mostraram que a densidade da estrutura vascular era diferente nos quatro grupos. Para o grupo controle, houve uma agregação excessiva de imunócitos no local da ferida, respondendo à infecção bacteriana.
(ZHANG <i>et al.</i> , 2020)	Crescimento e qualidade do epitélio.	Ao fim do experimento o grupo controle mostrou uma epiderme significativamente não homogênea e espessada, em contraste com a epiderme fina e achatada encontrada em todas as feridas tratadas com quitosana. A mais uniforme foi observada no CMCS -5% e demonstraram uma estrutura dérmica madura com componentes de tecido normal, incluindo glândulas sebáceas, e folículos pilosos.
(SANTOS; PAULO, 2016)	Crescimento do epitélio	Não houve diferença estatística nos parâmetros de reepiteliação e na neovascularização. Já na presença de polimorfonucleares e aos mononucleares, resultou em diferença estatística uma vez que no GC e GG, estas células se mantiveram de forma moderada e no GS intensa. Sobre a fibroplasia e tecido fibrovascular frouxo notou-

		se em ambos os parâmetros diferença estatística entre o GC e os outros dois grupos.
(CORREA <i>et al</i> , 2017)	Contração da ferida (reepitelização, tecido de granulação), presença de fibroblastos e neovascularização.	O grupo de soro fisiológico apresentou aspecto mais necrótico assim como o grupo de Colagenase, e os grupos das biomembranas apresentaram bom aspecto evolutivo e de contração. A análise do exsudato foi pequena e semelhante em todos os grupos. O grupo de tratamento de soro fisiológico e colagenase apresentaram-se com mais crosta e fibrina que os grupos das biomembranas, especialmente no dia 7. A nanomembrana em ácido clorídrico apresentou um aspecto melhor e mais próximo a granulação que os demais grupos, esta teve aparência significativamente melhor em todos os dias de análise. A análise histológica no sétimo dia, os grupos com biomembranas de quitosana apresentaram derme espessa e organizada, com muitos fibroblastos de forma a propiciar o início da epitelização.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020. **Legenda:** CSMNS: Matriz de microagulhas de quitosana. VEF1: Fator de crescimento endotelial. CS: filme plano de quitosana. CMCS: Hidrogel de quitosana. GG: Gel de quitosana. GS: Spray de quitosana. LCSBS: estruturas à base de quitosana de gafanhoto. SCSBS: estrutura à base de quitosana de camarão.

4. DISCUSSÃO

Foram considerados como resposta terapêutica a diminuição do tempo de cicatrização, como também, a qualidade desse processo. Com a análise dos artigos, verificou-se diferentes metodologias, porém, agrupados de uma forma em que fosse possível observar a ação isolada da quitosana, uma que vez que esta pode estar presente em vários tipos de curativos, associada a outros biomateriais e fármacos.

As características dos participantes diferenciaram quanto a espécie e quantidade, e por se tratar de um assunto relativamente novo, a maioria dos estudos selecionados são experimentais *in vivo* com o intuito de apresentar as características da quitosana já comprovada *in vitro*. Apenas o estudo de Gupta, Rattan, e Rai (2019) dentre os encontrados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão, testaram a quitosana com humanos, devido à dificuldade dos processos do comitê de ética, processo fundamental para tais pesquisas.

Quanto aos tipos de ferida, a maioria dos estudos utilizaram a incisão provocada para que houvesse uma ferida em condições 'semelhantes' à do ser humano, que cicatrizaria de forma fisiológica após os processos intrínsecos da

cicatrização. No entanto, os estudos de Intini *et al.* (2018) e Santos e Paulo (2016) induziram uma ferida com altos índices glicêmicos, o que simulou indivíduos com diabetes mellitus, a fim de comprovar a eficácia da quitosana na reparação tecidual em meios não favoráveis.

Uma vez que, o paciente diabético se encontra numa inflamação crônica, caracterizada pelo aumento de números de células inflamatórias e pelo incremento da expressão extracelular de metaloproteinases, essas impedem a ativação das células de crescimento naquele local (DINH. *et al* 2012). Com isso, o organismo fica com dificuldades de desenvolver uma resposta inflamatória aguda, já que vai existir um acréscimo no infiltrado leucocitário somado à ativação celular imune de forma irregular ou insuficiente, também à expressão contínua de citocinas pró-inflamatórias, além do decréscimo da proliferação de fibroblasto no sítio da lesão, fazendo com que limite a formação do tecido conjuntivo (DESTA. *et al* 2010).

Em um dos estudos Chi *et al.* (2020), a ferida foi associada a infecção bacteriana, o que também seria um fato que influenciaria negativamente o processo cicatricial, uma vez que a bactéria prolonga a fase inflamatória, e interfere na epitelização e deposição de colágeno, por sua vez, esse meio testaria a membrana de quitosana com suas características bactericidas mencionadas na literatura, como afirma Archana *et al.* (2015), que em um experimento *in vitro* mostrou que a quitosana se liga ao DNA bacteriano, levando a inibição do mRNA e da síntese de proteínas através da penetração da quitosana nos núcleos dos microorganismos.

Além dessas citadas, o estudo de Gupta, Rattan e Rai (2019) utilizou-se da extração dentária como local de estudo, o que caracteriza como uma ferida mais profunda e também com suas dificuldades de cicatrização. Corroborando com Oryan e Sahvieh (2017), que nos estudos *in vitro* mostraram que a quitosana tem a capacidade de ativar e acelerar a capacidade auto-regenerativa do corpo, inclusive aumentando a proliferação celular na regeneração de cartilagens e de tecido ósseo, uma vez que a cicatrização da extração dentária necessita de uma neoformação óssea.

Em relação ao tipo de curativo envolvido nos estudos, todos utilizaram-se da quitosana isolada para a fabricação, porém diversas foram as formulações e formas de apresentação deste curativo, o que não descaracteriza a confiabilidade do estudo, uma vez que todos obtiveram resultados positivos. Um dos exemplos é o estudo de Chi *et al.* (2020), que tinha como objetivo analisar a eficácia da matriz de microagulhas de quitosana, mas em um dos seus grupos utilizou o filme plano de quitosana que, ainda assim, foi superior ao grupo controle, evidenciando que existem formas que podem favorecer as características do curativo, porém a substância que é a principal responsável para atuar no tempo e na qualidade da cicatrização.

Assim, os artigos desenvolveram diferentes propostas de curativo, a exemplo do artigo de Sánchez *et al.* (2014) mostrando que ambas as concentrações, 0,15% e 0,30% de quitosana, podem ser utilizadas na regeneração de feridas, apesar da concentração de 0,30% ter apresentado superioridade nos resultados. O artigo de Marei *et al.* (2017) diferenciou a forma como a quitina foi isolada, um através dos gafanhotos do deserto (*Schistocerca gregaria*) e outra do camarão (*Penaeus monodon*). Ambos foram desacetilados, passando de quitina a quitosana, mostrando também resultados positivos.

O estudo Zhang *et al.* (2020) menciona que apesar da modificação da catationicidade da quitosana interferir de forma direta na cicatrização, todos os estudos apresentaram resultados melhores que o grupo controle. O estudo de Santos e Paulo (2016), que utiliza como intervenção o spray e o gel de quitosana, mostra que ambas as formulações são capazes de otimizar o processo cicatricial por meio do recrutamento antecipado de células. Tais estudos citados comprovam a eficiência da quitosana em suas diferentes formas.

Quanto ao número e frequência das intervenções, também houve variabilidade mediante os estudos já citados. O estudo de Martins *et al.* (2013) apresentou como desfecho o efeito reparador do curativo, porém com o tecido de granulação exuberante, e os autores justificaram esse fato por meio da demora da frequência das intervenções, uma vez que nesse estudo o curativo só foi trocado a cada 7 dias. Os outros estudos não relataram problemas quanto a esse fator. Em relação aos métodos de acompanhamento, estes foram

baseados em medições para acompanhar o fechamento da ferida, e de análises que possibilitavam verificar a qualidade do tecido cicatricial e o número de células presentes no local, para que os resultados dos artigos tivessem relevância científica.

O primeiro desfecho explorado nesse trabalho foi o tempo de cicatrização, para o qual os estudos comprovaram as características citadas anteriormente que os curativos a base de quitosana ativavam os macrófagos, liberando a interleucina-1 que estimula a proliferação de fibroblasto e influencia na estrutura do colágeno, o que resulta na aceleração da cicatrização, conforme o artigo de Patrulea *et al.* (2016), em uma análise *in vitro* demonstrou que a quitosana fornece um ambiente ideal para a adesão e proliferação de fibroblastos. Assim, 8 dos 9 estudos, mesmo com as diferenças citadas anteriormente, mostraram que o grupo experimental obteve cicatrização antes do controle, demonstrando desfecho satisfatório, e apenas um artigo, o de Martins *et al.* (2013) não obteve diferença significativa entre os grupos.

A qualidade da cicatrização foi o desfecho secundário, que também obteve resultado satisfatório. Sete artigos relataram sobre o assunto (MARTINS *et al.*, 2013); (INTINI; *et al.* 2018); (MAREI *et al.*, 2017); (CHI *et al.*, 2020); (ZHANG *et al.*, 2020); (SANTOS; PAULO, 2016) e (CORREA *et al.*, 2017) considerando uma melhor aparência do tecido cicatricial, com melhor deposição de colágeno e uma epiderme mais madura, comprovando assim as boas características de biocompatibilidade, não toxicidade, e biodegradabilidade do curativo a base quitosana.

Destarte, mesmo com tais diferenças nas metodologias de cada estudo citado, o curativo a base de quitosana reduziu o tempo de cicatrização e aumentou a qualidade do tecido cicatricial, contribuindo com o conhecimento a respeito de seu uso em feridas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dessa revisão integrativa sugerem que a quitosana, embora apresente diferentes formas de uso que possam favorecer e exaltar suas

características, a própria substância em si é que realmente modula o processo cicatricial atuando na fase inflamatória, proliferativa e de remodelação, independentemente do tipo. Também foi possível observar sua atividade bactericida, e sua capacidade de reduzir o tempo de cicatrização e melhora do aspecto do tecido cicatricial.

A partir dos 9 artigos publicados nos últimos 10 anos, pode-se ressaltar a relevância do tema, uma vez que se torna possível reduzir o tempo de cicatrização e melhorar a qualidade da ferida, e assim reduzir as comorbidades associadas à presença de feridas crônicas, além do custo benefício que esse curativo apresenta, sendo assim uma possibilidade terapêutica promissora.

Porém, estudos em humanos são escassos, necessitando de outras investigações para garantir seu uso seguro em humanos, a fim de proporcionar a translação do conhecimento, que já é consolidada a nível laboratorial sobre os benefícios do uso da quitosana. As limitações desta revisão estão, na não padronização das metodologias dos estudos utilizados, com diferença principalmente da forma de apresentação do curativo e ao número e frequências de intervenções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANUSAVICE, K.; SHEN, C.; RAWLS, H. R. **Dental Ceramics**. Phillips' Science of Dental Materials, p. 418–473, 2013.

ARCHANA, D. *et al.* Chitosan-PVP-nano silver oxide wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 73, p. 49-57, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.10.055>.

BOUCARD, Nadège *et al.* The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns. **Biomaterials**, Villeurbanne Cedex, França, v. 28, p. 3478-3488, 2007.

CHI, Junjie *et al.* Antibacterial and angiogenic chitosan microneedle array patch for promoting wound healing. **Bioactive Materials**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 253-259, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.004>.

CORREA, Áurea Pandolfo *et al.* AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DA CICATRIZAÇÃO DE LESÕES EM RATOS TRATADOS COM BIOMATERIAIS A BASE DE QUITOSANA. **3º Colóquio Ulbra de Extensão, Pesquisa e Ensino**, Rio Grande do Sul, p. 1-5, 2017.

DESTA, T. et al. Altered Fibroblast Proliferation and Apoptosis in Diabetic Gingival Wounds. **Journal Of Dental Research**, [s.l.], v. 89, n. 6, p.609-614, 30 mar. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034510362960>.

DINH, T. et al. Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration. **Diabetes**, [s.l.], v. 61, n. 11, p.2937-2947, 11 jun. 2012. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db12-0227>.

FARIA, Morgana Miridan Paranaguá de *et al.* **Prevalência, perfil clínico e sócio-demográfico dos portadores de feridas, usuários do sistema único de saúde, internados em um hospital geral do Tocantins**. 2010. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

GONZALEZ, Ana Cristina de Oliveira *et al.* Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 91, n. 5, p. 614-620, out. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>

Gupta, A., Rattan, V., & Rai, S. (2018). Eficácia do quitosano na promoção da cicatrização de feridas em cavidades de extração: um estudo prospectivo. *Jornal de Biologia Oral e Pesquisa Craniofacial*. doi: 10.1016 / j.jobcr.2018.11.001

INTINI, Claudio *et al.* 3D-printed chitosan-based scaffolds: an in vitro study of human skin cell growth and an in-vivo wound healing evaluation in experimental diabetes in rats. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 199, p. 593-602, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.07.057>.

JAYAKUMAR, R.; PRABAHARAN, M.; KUMAR, P. T. S; NAIR, S. V.; TAMURA, H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. **Biotechnology Advances**, v. 29, n. 3, p. 322–337, 2011.

LIU, He *et al.* A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. **Royal Society Of Chemistry**, China, v. 8, p. 7533-7549, 2018.

MARTINS, Edivaldo Aparecido Nunes *et al.* Emprego de membrana de quitosana em feridas cutâneas induzidas experimentalmente em equinos. **Ciência Rural**, [S.L.], v. 43, n. 10, p. 1824-1830, out. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782013001000015>.

MAREI, Narguess H. *et al.* Enhanced wound healing activity of desert locust (*Schistocerca gregaria*) vs. shrimp (*Penaeus monodon*) chitosan based scaffolds. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 97, p. 23-33, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.009>.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>.

OLIVEIRA, Luciana Soares de Andrade Freitas et al. Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 1, n. 9, p.37-44, 22 jan. 2010.

ORYAN, Ahmad; SAHVIEH, Sonia. Effectiveness of chitosan scaffold in skin, bone and cartilage healing. **Int J Biol Macromol** ., Shiraz, p. 1003-1011, 2017.

PATRULEA, V. *et al.* Derivados de quitosana decorados com peptídeos aumentam a adesão e proliferação de fibroblastos na cicatrização de feridas. **Carbohydrate Polymers**, Genebra, Suíça, v. 142, p. 114-123, 20 maio 2016.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa C. K.; MORAES, Ângela M.. BIOMATERIALS: TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. **Química Nova**, [s.l.], p.957-971, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>

SÁNCHEZ, Heimy Franceline Martínez *et al.* Evaluación in vivo del efecto cicatrizante de un gel a base de quitosano obtenido de exoesqueleto de camarón blanco *Litopenaeus vannamei*. **Revista Colombiana de Biotecnología**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 45-50, 1 jun. 2014. Universidad Nacional de Colombia. <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v16n1.37989>.

SANTOS, V. L. C. G.; SELLMER, D.; MASSULO, M. M. E.. Confiabilidade interobservadores do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), em pacientes com úlceras crônicas de perna. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 391-396, maio/jun. 2007.

SANTOS, Thamiza Carla Costa dos; PAULO, Neusa Margarida. SPRAY E GEL A 2% DE QUITOSANA NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM RATAS DIABÉTICAS. **Revista Ciência Animal Brasileira**, Goiana, p. 1-12, 2016.

SCHUCH, Luciana El Halal *et al.* Impact of fractional CO2 laser treatment on hypertrophic scars and keloids: a systematic review. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (Rbcp) – Brazilian Journal Of Plastic Surgery**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 137-143, 2019. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2019rbcp0019>

SILVA, Hélio S. R. Costa; SANTOS, Kátia S. C. R. dos; FERREIRA, Elizabeth I.. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.776-785, jul. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422006000400026>.

SPIN-NETO, R.; PAVONE, C.; FREITAS, R.M. et al. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. **Rev. Odontol.** UNESP, v.37, p.155- 161, 2008.

TAZIMA, Maria de Fátima G S; VICENTE, Yvone Avalloni de Moraes Villela de Andrade; MORIYA, Takachi. **BIOLOGIA DA FERIDA E CICATRIZAÇÃO**. 2008. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N3/SIMP_2Biologia_ferida_cicatrizacao.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2020

YOUNES, Islem; RINAUDO, Marguerite. Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. **Marine Drugs**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1133-1174, 2 mar. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md13031133>

ZHANG, Nihui *et al.* Modulating cationicity of chitosan hydrogel to prevent hypertrophic scar formation during wound healing. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 154, p. 835-843, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.161>

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me ensinar o amor, força e perseverança, e por conceder a graça do término de um curso tão sonhado. A Nossa Senhora por ser sinônimo de paciência e obediência.

Aos meus pais, Maria do Socorro e José Eleomá, por serem meus exemplos de integridade, responsabilidade e amor. Por terem feito de tudo para que eu seguisse sempre o melhor caminho, por terem abdicado de muitas coisas para me oferecer o melhor. E minha irmã, Blenda Queiroz, que com sua dedicação e garra tanto me ensina.

A toda minha família, por todas as palavras de força e incentivo. A minha falecida avó, Maria da Luz, que por tantos domingos me escutava estudar para o enem, e me ensinou o verdadeiro significado de cuidado e amor.

As minhas amigas de curso, que trilharam o caminho comigo, tornando-o mais leve e que ensinaram muito mais do que o assunto: fisioterapia. Primeiramente à Rayssa Mayara, pelo encontro de almas desde o primeiro dia de aula, por ser o ponto de equilíbrio, com sua paciência e bondade. A João Pedro e Letícia de Macedo, que completava o nosso quarteto, sempre com muito bom humor e com ensinamentos tão valiosos da vida religiosa. À Tainá Cordeiro, minha companheira de congressos e publicações, sempre me incentivando a procurar minha melhor versão, com sua veracidade e carinho. À Layane Santana, que esteve comigo nos momentos ruins e bons, me aconselhando e principalmente me ajudando no término desse TCC, sempre com sua companhia e diversão. E as minhas companheiras de estágio, Mirelly Abílio e Thayanne Luiza, que foram fundamentais na minha formação, inspirações de vida e de mulheres.

A todos os meus amigos, que torcem por mim, aconselham e sobretudo entenderam quando as responsabilidades estavam altas e isso era motivo de ausência.

A todos os meus professores que tanto me ensinaram no decorrer desses anos, principalmente a minha querida orientadora Alecsandra Tomaz, que desde

o meio do curso, segurou minha mão, e foi uma facilitadora do meu crescimento, sempre me incentivando e me ensinando.

Aos pacientes da Clínica Escola de Fisioterapia, que me ensinaram muito além da fisioterapia e me tornaram um ser humano melhor.

Obrigada!