

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA
CAMPUS SOUSA
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Darla Whaianny Fernandes de Lima

UTILIZAÇÃO DE BIOFILME DE HIDROGEL COM NANOPRATA NA
REGENERAÇÃO CUTÂNEA EM COELHOS

SOUSA-PB

2018

Darla Whaianny Fernandes de Lima

UTILIZAÇÃO DE BIOFILME DE HIDROGEL COM NANOPRATA NA
REGENERAÇÃO CUTÂNEA EM COELHOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado, como parte das exigências
para a conclusão do Curso de
Graduação de Bacharelado em
Medicina Veterinária do Instituto
Federal da Paraíba, Campus Sousa.

Orientador: Prof. Dr. Adílio Santos de Azevedo

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Lucélia de Araújo

SOUSA - PB

2018

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Lucineudo e Socorro, que tanto trabalharam e se dedicaram para que eu pudesse crescer e me tornar a pessoa que sou hoje. Nunca serei capaz de recompensar tudo que me proporcionaram. Espero então ser digna do seu orgulho e esforço e me tornar a cada dia uma profissional melhor.

Ao meu namorado Jarbas que tanto me apoiou e ajudou em todo o decorrer do curso. Suportou todos os momentos de estresse e soube acalantar como ninguém os momentos de desespero. Rimos juntos, choramos juntos e aprendemos juntos. Espero que continuemos sempre dividindo as derrotas e vitórias dessa vida.

Ao meu orientador, Adílio Santos de Azevedo, que muito mais que um orientador foi um verdadeiro mestre. Guardarei sempre comigo os seus ensinamentos e sou extremamente grata pela confiança em mim depositada.

À minha professora Ana Lucélia minha total admiração, carinho e gratidão. Obrigada por todas as conversas, ensinamentos, conselhos e puxões de orelha.

Ao irmão que a veterinária me deu, Bryan. Nem mesmo um laço de sangue seria mais forte do que o que nós construímos. Tantas conversas, tantos risos, tantas brincadeiras. Sei que, independente do que você escolher, será imensamente feliz, porque você ilumina o mundo ao seu redor. Podemos seguir caminhos diferentes mas, certamente, te levarei sempre comigo.

Aos colegas de curso que sempre estiveram ao meu lado e que tornaram mais leves e felizes os dias juntos.

Aos professores que de alguma forma contribuíram para a minha formação e dedicaram seu tempo e esforço em transmitir um pouco do seu conhecimento e experiência.

À Serginara, Rauan, Wendell e Bryan, amigos que participaram ativamente da execução do projeto de pesquisa e foram fundamentais para que ele pudesse ser realizado e este trabalho concluído.

RESUMO: Os animais estão sujeitos diariamente a diversas lesões teciduais, em decorrência disso tem-se estimulado as buscas por alternativas cada vez mais eficazes de tratamento. Assim, os biomateriais surgem como meios capazes de proporcionar um melhor reparo tecidual em um menor espaço de tempo. Dentre estes, destaca-se o hidrogel com nanop prata, que tem por função auxiliar a cicatrização, além de inibir a contaminação das feridas pela ação da prata. Objetivou-se com este estudo avaliar a eficácia do uso do biofilme de hidrogel com nanop prata na regeneração da pele de coelhos. Para tal, foram utilizados 10 animais, dos quais foram removidos dois fragmentos cutâneos, no dorso, com 1,5 cm² de extensão. Os animais foram divididos em grupo biofilme2 (GB2) e grupo biofilme4 (GB4), onde cada animal foi o seu próprio controle (GC). O GC passou apenas por limpeza e confecção dos curativos, o GB2 recebeu a membrana de hidrogel, a qual foi trocada a cada dois dias, e o GB4 também recebeu a membrana, porém passou pelas trocas de curativo a cada quatro dias. Foram realizadas análises macroscópicas no local das feridas cirúrgicas, assim como o dimensionamento das mesmas até sua completa regressão. Os grupos tratamento (GT) exibiram feridas com menor formação de crostas, menor quantidade de exsudato e presença de tecido de granulação mais intenso. As lesões dos GTs apresentaram taxas de regressão maiores do que o GC aos sete, 14 e 21 dias pós operatórios. O GB2 apresentou taxas de regressão maiores que o GB4, apresentando total cicatrização aos 19 dias de pós operatório. Desta forma, o biofilme de hidrogel com nanop prata mostra-se efetivo no tratamento de lesões cutâneas.

Palavras-chave Antimicrobiano. Biopolímero. Curativos. Desbridamento Autolítico. Reparo Tecidual.

ABSTRACT: Animals are exposed to various tissue lesions daily. As a result, has been stimulated the increasingly search for effective alternative treatments. In this situation, biomaterials appear as a means capable to provide improved tissue repair in a shorter period of time. Among the know biomaterials, the hydrogel with microsilver is highlighted, because it works increasing the healing factor besides inhibiting the contamination of the silver particles. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the hydrogel biofilm with microsilver in the regeneration of the skin of rabbits. For this, 10 animals were used, of which two cutaneous fragments with 1.5 cm² were removed on the back. The animals were divided into two groups: one group of biofilm2 (GB2) and one of biofilm4 (GB4), where each animal was its own control (CG). Each GC only went through cleaning and bandaging of their wounds: GB2 received the hydrogel membrane and their bandages were changed every two days, and the GB4 also received the membrane, but went through bandage changes every four days. Macroscopic analysis were performed over the site of the surgical wounds, as well as their measurement until complete regression. Treatment groups (GT) showed wounds with less crust formation, less exudate and the presence of more intense granulation tissue. The GT lesions presented higher regression rates than the CG at seven, 14 and 21 postoperative days. GB2 presented regression rates higher than GB4, with total healing at 19 postoperative days. In this way, the hidrogel biofilm with microsilver is effective in the treatment of cutaneous lesions.

Keywords: Antimicrobial. Biopolymer. Curatives. Autolytic Debridement. Tissue Repair.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Biofilme de hidrogel com nanop prata.....	18
Figura 2 – Coelhos alojados em gaiola durante período de adaptação.....	19
Figura 3 – (A) Pré-operatório imediato, campo cirúrgico após tricotomia. (B) Medição da dimensão das lesões cirúrgicas com paquímetro digital. (C) Retirada de fragmento cutâneo com 1,5 cm ² de extensão na região de dorso do animal	20
Figura 4 – Animal pertencente ao GB4 no P4 durante primeira troca de curativos. (A) Notar a presença de exsudato absorvido pela compressa sobre o GC (seta) quando comparado ao GT (*). (B) Biofilme intumescido sobre a lesão cirúrgica (*).....	22
Figura 5 – (A) Animal pertencente ao GB4 (*) no P7 – Notar diferença de coloração entre o GT (*) e o GC (seta). (B) Animal pertencente ao GB2 (*) no P7 – Notar diferença na coloração e na presença de crostas entre o GT (*) e o GC (seta).....	23
Figura 6 – Animal pertencente ao GB4 no P21, GT (*) e GC (seta).....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores médios e desvios padrão da taxa de redução das lesões cirúrgicas (%) aos sete (P7), 14 (P14) e 21 (P21) dias pós-operatórios, tratadas a cada dois dias (GB2), quatro dias (GB4) ou sem (GC) o biofilme de hidrogel com nanop prata..... 25

Tabela 2 – Valores médios e desvios padrão da taxa de redução das lesões cirúrgicas (%) aos 19 (P19), 23 (P23) e 25 (P25) dias pós-operatórios, tratadas a cada dois dias (GB2), quatro dias (GB4) ou sem (GC) o biofilme de hidrogel com nanop prata..... 25

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

% – Porcentagem

® – Marca registrada

CertBio – Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste

cm² – Centímetro quadrado

EGF – Fator de Crescimento Epidérmico

g – Grama

GB2 – Grupo Biofilme2

GB4 – Grupo Biofilme4

GC – Grupo Controle

GT – Grupos Tratamento

IM – Via de Administração Intramuscular

IV – Via de Administração Intravenosa

Kg – Quilograma

LTDA - Sociedade Empresarial de Responsabilidade Limitada

ml – Mililitro

mm – Milímetro

Nº – Número

P14 – Quatorze dias de pós operatório

P19 – Dezenove dias de pós operatório

P21 – 21 dias de pós operatório

P23 – 23 dias de pós operatório

P25 – 25 dias de pós operatório

P4 – Quatro dias de pós operatório

P7 – Sete dias de pós operatório

PDGF – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PVP – *N*-vinil-2-pirrolidona

S.A. – Sociedade Anônima

SC – Via de administração subcutânea

T – Tamanho

T13 – 13^a vértebra torácica

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

T4 – Quarta vértebra torácica

TGF- α – Fator de Crescimento Transformante Alfa

TGF- β - Fator de Crescimento Transformante Beta

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1. Fatores Deletérios à Cicatrização	12
2.2. Fases da Cicatrização	13
2.2.1. Fase Inflamatória	13
2.2.2. Fase Proliferativa	14
2.2.3. Fase de Maturação	15
2.3. Membrana de Hidrogel	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1. Aquisição das Membranas	18
3.2. Animais	18
3.3. Pré-operatório	19
3.4. Transoperatório	20
3.5. Grupos Experimentais	20
3.6. Pós-operatório	21
3.7. Avaliação Macroscópica	21
3.8. Análise dos Dados	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5. CONCLUSÕES	26
6. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do organismo animal e desempenha funções primordiais na proteção contra traumatismos e infecções por microrganismos, assim como termorregulação e manutenção dos fluidos corporais, eletrólitos e nutrientes (KLEIN, 2014). Por ser um órgão tão extenso e exposto, está sujeito a lesões teciduais, tanto em animais como em seres humanos.

A busca de alternativas mais eficazes de tratamento visa propiciar, em especial, uma melhor qualidade de vida aos pacientes, bem como auxiliar no tratamento de outras enfermidades que culminem com a cicatrização tecidual (PRISTO, 2013). Além disso, os altos custos com tratamentos de patologias relacionadas ao processo cicatricial da pele também demonstram a importância do avanço das pesquisas científicas acerca da utilização de biomateriais na regeneração tecidual (ARISTIZABAL et al., 2016).

Engenharia de tecidos é um ramo da Engenharia Biomédica que vem ganhando espaço nos últimos anos e se mostrando eficaz e revolucionária no tratamento de diversas enfermidades, já que os materiais desenvolvidos se apresentam como estruturas vivas capazes de promover um potencial de crescimento e regeneração tecidual (SOARES et al., 2017).

A cicatrização é um processo que envolve diversos mecanismos e células, durante este processo complexo existem vários fatores que podem interferir de forma negativa ou positiva. Neste contexto, destaca-se a engenharia de tecidos que vem ganhando importância devido a aplicação de biomateriais que podem proporcionar uma cicatrização mais rápida e eficaz.

Diversas etapas estão presentes na cicatrização de feridas interagindo de forma complexa de modo a proporcionar o retorno à integridade funcional e morfológica no menor período de tempo possível (KUMAR et al., 2008). Assim, busca-se um meio de assegurar um ambiente favorável e estimular este processo de cicatrização.

A membrana de hidrogel com nanop prata se apresenta como uma opção que pode ser eficaz no tratamento de feridas, já que é um biopolímero com características capazes de promover um ambiente mais favorável ao reparo tecidual, estimular o desenvolvimento do tecido de granulação e fornecer aos tecidos lesados proteção contra microrganismos externos (SOARES et al., 2017). Desta forma, objetivou-se com este estudo avaliar a eficácia do uso do biofilme de hidrogel com nanop prata no processo de regeneração da pele de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O processo de regeneração cutânea envolve uma série de estágios complexos e concomitantes, compostos por eventos celulares, bioquímicos e moleculares. Tais estágios visam promover o retorno à integridade estrutural e funcional do tecido lesado. Além disso, diversas alterações orgânicas podem interferir no processo, tais como: produção e resposta aos fatores de crescimento e proteínas sinalizadoras de insulina, produção de espécies reativas de oxigênio e produção de óxido nítrico (PAGNANO, 2009; LIMA & ARAUJO, 2013).

O tratamento de ferimentos complexos ainda é considerado um desafio para os especialistas e profissionais da saúde já que envolve mecanismos locais e sistêmicos e pode ser influenciado por inúmeros fatores, dentre eles: idade avançada, distúrbios endócrinos, presença de espaço morto e infecção local (PAGGIARO et al., 2010).

É primordial a presença de células mesenquimais no processo de regeneração tecidual, uma vez que estas células irão diferenciar-se em fibroblastos. Para tal, é necessário um arcabouço que proporcione uma matriz tridimensional e porosa para adesão, migração e multiplicação celular (PINTO et al., 2009; EVARISTO, 2011). Por este motivo, a escolha do biomaterial desempenha papel crucial na reparação tecidual já que a composição do arcabouço é determinante à agregação celular e capacidade de colonização (SILVA, 2014, OLIVEIRA et al, 2010).

Caso seja utilizado algum material como auxiliar no processo cicatricial, é imprescindível que este seja bioabsorvível, biocompatível, biofuncional, biodegradável, poroso, permeável à passagem de nutrientes e troca de gases, além de possuir uma rede tridimensional e tamanho de poros que possibilitem o transporte de substâncias e o crescimento e adesão celular. Devendo ser capaz de transportar sinais biomoleculares e promover produção da matriz extracelular (WOLFE et al., 2011; RECOUVREUX, 2008). Vários são os biomateriais passíveis de serem utilizados com o objetivo de fornecer aos pacientes um processo de recuperação mais rápido, eficiente e com minimização das complicações pós operatórias.

Existem muitas maneiras de se tratar uma ferida, assim como, diversos compostos que auxiliam no processo cicatricial. Segundo Fossum (2014), alguns desses são o alginato de cálcio, polietilenoglicol, película de poliuretano, hidrocoloides, hidrogel entre outros, todos possuem propriedades benéficas à cicatrização tecidual, em graus de capacitância diferentes.

O alginato de cálcio forma um gel para absorver exsudatos e aumentar a contração da ferida, porém, atrasa a reepitelização. O polietilenoglicol é indicado apenas em feridas

suturadas e lacerações menores por promover um tecido de granulação muito exuberante (FOSSUM, 2014).

Compostos como a película de poliuretano incrementa a reepitelização mas pode causar maceração tissular e proliferação bacteriana o que não é interessante. Os hidrocoloides, por sua vez, melhoram a reepitelização, mas podem reduzir as taxas de contração da ferida, promover hipergranulação local e não são indicados na presença de infecção local. De todos estes já citados, o hidrogel apresenta características bastante interessantes como a de absorver fluidos, manter a ferida úmida, promover um desbridamento autolítico, incrementar a atividade dos macrófagos, promover a contração da ferida e pode ser utilizado para administrar medicamentos tópicos, podendo entretanto estimular o desenvolvimento de um tecido de granulação muito exuberante (FOSSUM, 2014).

Azevedo et al. (2013) avaliaram o processo de regeneração óssea, a partir de lesões cirúrgicas no fêmur, em coelhos utilizando hidroxiapatita e quitosana isoladas e em conjunto e relata que ambos materiais estimularam o reparo. Garcez (2012) descreve o uso de células tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas associados ou não no tratamento de feridas cutâneas em coelhos e obteve cicatrizes esteticamente melhores com o uso de células tronco mesenquimais, não sendo observadas taxas de recuperação mais rápidas com o uso do plasma rico em plaquetas isolado. Pele de tilápia foi utilizada por Lima Junior et al. (2017) como curativo oclusivo temporário em queimaduras de segundo grau induzidas em ratos e teve boas taxas de recuperação, com boa adesão da pele de tilápia ao leito das feridas e uma formação mais intensa de tecido conjuntivo no local. Leite (2010) também testou o uso da pele de rã como curativo oclusivo em lesões cirúrgicas experimentais em cães, com pouca variação entre os grupos estudados e não observou um estímulo cicatricial promovido pela membrana.

2.1. Fatores Deletérios à Cicatrização

Alguns pacientes podem apresentar retardo cicatricial em decorrência de alterações locais e sistêmicas que podem atrapalhar o processo de regeneração da pele. Os fatores locais são aqueles relacionados ao próprio local de lesão, sem envolvimento de outros sistemas; enquanto fatores sistêmicos são alterações orgânicas com reflexo na cicatrização tecidual (ARAÚJO, 2017).

Dentre os fatores locais destacam-se: pressão sobre a ferida, hidratação local, processo inflamatório local e infecção. Dentre os fatores sistêmicos citam-se: idade, doenças associadas, distúrbios endócrinos e hemolíticos.

Uma pressão contínua sobre a lesão pode promover isquemia local e morte celular, assim como um meio seco no local do ferimento pode resultar em ressecamento, dor, exposição das terminações nervosas e morte celular (LAUAND et al., 2004).

A presença de tecido desvitalizado e intenso processo inflamatório, dando origem ao edema, também retardam o surgimento do tecido de granulação por dificultar a chegada de oxigênio e nutrição tecidual, assim como a presença de infecção local, falta de cuidados com a limpeza da ferida e confecção de curativos impedem a reepitelização e atrasam a deposição de colágeno no local (ARAÚJO, 2017; LAUAND et al., 2004).

Pacientes com idade avançada também apresentam um retardo na síntese de colágeno e angiogênese bem como aqueles que sofrem de distúrbios endócrinos como síndrome de *cushing*, pacientes hipoproteinêmicos ou anêmicos (BAFFA et al., 2005).

2.2. Fases da Cicatrização

A cicatrização de ferimentos é um processo complexo que envolve diferentes fases sequenciais e, por vezes, sobrepostas, formadas a partir da interação entre células com o objetivo de gerar um tecido morfofuncional semelhante ao tecido íntegro. Compreende as fases: inflamatória, proliferativa e de maturação (LAUREANO & RODRIGUES, 2011).

2.2.1. Fase Inflamatória

Após um dano tissular, a inflamação surge como uma resposta protetora aos tecidos lesados. Nesta fase, há um aumento significativo da permeabilidade vascular, liberação de fatores de crescimento, quimiotaxia e diferenciação celular (PRISTO, 2013). Tem duração média de 24 a 48 horas, podendo persistir até duas semanas (LAUREANO & RODRIGUES, 2011).

Imediatamente após a lesão há contração vascular, mediada por serotonina, catecolaminas, histamina e bradicinina, a fim de minimizar a perda sanguínea. Em seguida, inicia-se a vasodilatação (HATANAKA & CURI, 2007).

Diversas células estão envolvidas no processo de inflamação como os polimorfonucleados, mastócitos, monócitos, macrófagos, plaquetas, linfócitos, células endoteliais e fibroblastos. Além de imprescindíveis na formação do coágulo, as plaquetas também possuem importante função na liberação de fatores de crescimento: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), Fator de Crescimento Transformante alfa (TGF- α) e Fator de Crescimento Transformante beta (TGF- β) e quimiotaxia celular (MANDELBAUM et al., 2003).

Em média seis e 12 horas após a lesão chegam ao local os neutrófilos e monócitos, respectivamente, e tem início o desbridamento local. É produzido um exsudato formado pelos fluidos liberados pela ferida, tecido desvitalizado e leucócitos. Esta fase dura de dois a três dias, enquanto ocorre fagocitose de substâncias estranhas e material necrótico, destruição de microrganismos e liberação de enzimas (HATANAKA & CURI, 2007).

Neutrófilos são as primeira células fagocíticas a chegarem ao leito da ferida, estas células liberam citocinas que promovem um recrutamento de monócitos sanguíneos, os quais diferenciam-se em macrófagos ao atingirem os tecidos (PIVA et al., 2011).

Os monócitos, ao diferenciar-se em macrófagos, são as principais células envolvidas na reparação tecidual e quimiotaxia para outras células, produzindo citocinas, interleucinas e fatores de crescimento. Modulas a organização, remodelamento do tecido e formação do tecido de granulação. Também possuem ação fagocítica, contribuindo para desbridamento da ferida, eliminando material estranho, tecido necrótico e antígenos e fazem parte do recrutamento de células mesenquimais com posterior estímulo à diferenciação destas em fibroblastos e ativação de fibrócitos, além de estimular a angiogênese ((MANDELBAUM et al., 2003; PRISTO, 2013).

2.2.2. Fase Proliferativa

A fase proliferativa tem início, geralmente, um à dois dias após o dano tissular e perdura por cerca de três semanas (FÁTIMA et al., 2008). Os macrófagos estimulam a proliferação e ativação dos fibroblastos logo ao fim da fase inflamatória. Os fibroblastos atuam produzindo componentes da matriz extracelular, em especial, colágeno tipo III, elastina, fibronectina e proteoglicanos. Ao passo que aumenta a concentração de colágeno no local, há um incremento do colágeno tipo I em comparação ao tipo III e a síntese do colágeno é reduzida pela redução no número de fibroblastos (PRISTO, 2013).

2.2.2.1. Angiogênese

Durante a angiogênese há a invasão da ferida por capilares, cerca de três a quatro dias após o trauma (LAUREANO & RODRIGUES, 2011), influenciados especialmente por macrófagos, pela redução na tensão de oxigênio local e pelo aumento da concentração de ácido láctico. Com a angiogênese, ocorre uma elevação na tensão de oxigênio com conseqüente estímulo à fibroplasia. O tecido de granulação é a combinação do tecido fibroso neoformado e os novos capilares. Um tecido de granulação saudável deve ter cor vermelho vivo, indicativo de boa vascularização local (ROCHA JUNIOR et al., 2006).

2.2.2.2. Epitelização

O epitélio atua como uma barreira mecânica aos patógenos e evita a perda de líquidos. As células epiteliais possuem ainda um mecanismo de inibição por contato, presente no tecido íntegro; onde ao ocorrer a perda da continuidade tecidual há a liberação deste bloqueio por contato e tem início o estímulo à migração e multiplicação celular. Neste desenvolvimento epitelial ocorre uma série de eventos: mobilização, migração, proliferação e diferenciação celular (PIVA et al., 2011).

Em feridas com bom aporte sanguíneo, bordas regulares e aposicionadas, a epitelização se inicia quase imediatamente após a sutura. Em ferimentos tratados por segunda intenção, este processo ocorre após a formação do tecido de granulação saudável (FOSSUM, 2014). A epitelização é mais rápida em meio úmido, quando comparada a um meio seco e não é produzida em tecido inviável ou em anóxia (HATANAKA & CURI, 2007).

2.2.3. Fase de Maturação

A fase de maturação é a responsável pelo aumento de força tênsil da ferida. Esta fase tem início cerca de três semanas após a lesão ou a partir do momento em que o colágeno começa a ser depositado corretamente no local e pode durar por tempo indeterminado. A resistência aumenta progressivamente principalmente na três primeiras semanas após a lesão, ainda que, ao final, só se recupere cerca de 80% da resistência quando comparado ao tecido original (FOSSUM, 2014).

Ocorre morte celular de parte das células presentes no tecido de granulação e redução da concentração de colágeno no local. As fibras colágenas restantes se reorganizam, aumentam de espessura e há aumento do colágeno tipo I enquanto o colágeno tipo III diminui progressivamente, enquanto fibras desorganizadas são degradadas (MANDELBAUM et al., 2003).

2.2.3.1. Contração

Na fase de contração há a proliferação de um grupo especial de células, presentes apenas em tecido cutâneo em regeneração (com exceção de feridas incisadas e aproximadas): os miofibroblastos, fibroblastos especiais com filamentos de actina e miosina em sua composição, responsáveis pela contração da ferida (ROCHA JUNIOR, 2006).

Tal contração reduz as dimensões da ferida já que corre uma movimentação centrípeta a partir das bordas da ferida, ao passo que o tecido epitelial se multiplica, reduzindo o tempo necessário para a restauração da integridade do tecido. De forma que este mecanismo cessa quando as bordas da ferida se encontram (FOSSUM, 2014).

2.3. Membrana de Hidrogel

As membranas biosintéticas são utilizadas para substituir, em partes ou em sua totalidade, tecidos orgânicos perdidos e atuam protegendo as áreas lesionadas de infecções microbianas e agentes estranhos, além de auxiliar o processo de reparação tecidual (HORN et al., 2010). Apresentam ainda baixa toxicidade e baixa resposta inflamatória, podendo, inclusive, ser combinadas a outros biomateriais (PAGNANO, 2009).

A membrana de hidrogel tem atraído a atenção dos pesquisadores e sendo alvo de diversas pesquisas (ARAÚJO, 2017; NETO & CAVALCANTE, 2013; SOARES et al., 2017; BOLES et al., 2001; SOUZA, 2016). Apresenta propriedades adequadas à utilização na Medicina Humana, Odontologia e Medicina Veterinária por, entre outros fatores, dispor de uma estrutura tridimensional com alta capacidade de retenção de água, promover baixa reação tecidual sem reação inflamatória crônica e ser biocompatível com ótima integração com tecido vivo; possuindo, desta forma, potencial para ser utilizado como arcabouço nos tecidos orgânicos (HELENIUS et al., 2006; RECOUVREUX, 2008; BODIN et al., 2007).

Para regeneração cutânea de ferimentos crônicos são utilizados os hidrogéis, uma vez que são hidrofílicos e possuem alta capacidade de absorção de fluidos sem se dissolver, preservando a integridade de sua rede polimérica mesmo intumescidos (HORN et al., 2010). Este fator proporciona ao biofilme a porosidade necessária para permitir que sejam administrados medicamentos no local do ferimento e ainda assim funcionar como um fator de proteção ao formar uma barreira mecânica no local (CZAJA et al., 2006; CHAWLA et al., 2009).

Hidrogéis são biopolímeros de estrutura tridimensional, não cristalina, capazes de reter de 70% a 90% de água entre suas fibras através de pontes de hidrogênio com a água. Esta particularidade é vital para a manutenção da umidade necessária no meio; hidratando a ferida ao passo que possibilita o desbridamento autolítico, estimula a formação de tecido de granulação e angiogênese (MALMONGE & ZAVAGLIA, 1997; FRANCO & GONÇALVES, 2008). Podem ainda ser sintetizados em associação com outros componentes, entre estes, a prata, a qual atua como um agente antimicrobiano e é utilizado como o intuito de tratar ou prevenir possíveis infecções (CZAJA et al., 2006).

A associação com a prata oferece ação bactericida ao biofilme, uma vez que possui a capacidade de precipitar proteínas de membrana das células bacterianas. Recebendo, por este motivo, a denominação de curativo inteligente, já que é capaz de alterar o microambiente da ferida e induzir a liberação de pró-fatores que irão estimular a resposta celular local. Sendo assim, as trocas também podem ser menos frequentes (PAGNANO, 2009).

O uso de curativos impregnados com prata apresenta as vantagens de promover uma atividade bactericida no leito do ferimento mais duradoura e toxicidade menor às células locais. Além disso, é um meio de evitar o desenvolvimento de bactérias super-resistentes à antibióticos. O hidrogel ainda proporciona outras características que aumentam a efetividade da prata: baixa toxicidade, contato com a ferida e é efetivo mesmo na presença de exsudato (MOSER et al., 2013).

O uso do hidrogel é direcionado a feridas tratadas por cicatrização de segunda intenção, melhor atuando em ferimentos sem infecção local ou grande quantidade de exsudato. De acordo com o nível de contaminação da lesão, o biofilme pode ser trocado entre um período de um a quatro dias (PAVLETIC, 2010; FRANCO & GONÇALVES, 2008).

O biofilme possui ainda grande aplicabilidade em situações onde há a necessidade de ressecção de grandes segmentos cutâneos, em que o fechamento primário fica comprometido em decorrência da intensa tensão local, entre elas: remoção de tumores com ampla margem de segurança, mastectomias radicais, lacerações extensas, queimaduras graves com perda tecidual considerável (RODRIGUES, 2010; LIMA & GUERRA, 2011; ROGERO et al., 2002).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Aquisição das Membranas

As membranas de biofilme de hidrogel com nanop prata (Figura 1) foram cedidas pelo Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CertBio) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande – PB. O biofilme é um biopolímero composto por polímero de *N*-vinil-2-pirrolidona (PVP), polietilenoglicol, prata e ágar. Apresenta-se sob a forma de filmes com 3 mm de espessura, dimensões de 15x10 cm, esterilizados por radiação gama e selados a vácuo.

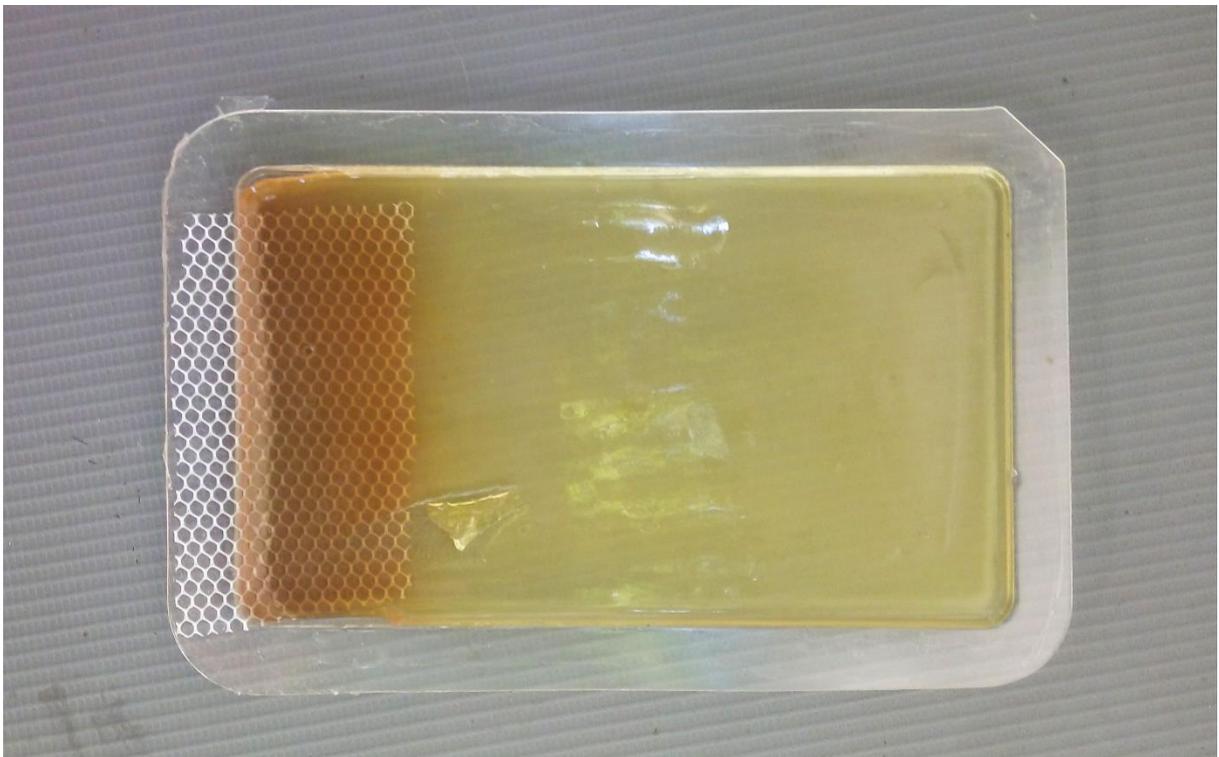


Figura 1 – Biofilme de hidrogel com nanop prata.

3.2. Animais

Foram utilizados 10 coelhos adultos, mestiços, machos e fêmeas, com peso médio de 2 Kg \pm 0,46. Os animais foram submetidos a exame clínico e hematológico a fim de constatar sua higidez, bem como foram vermifugados com ivermectina (Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A, Goiás, Brasil) na dose de 0,4 mg/kg via subcutânea (SC) . Os animais foram alocados em quatro gaiolas suspensas, sendo duas gaiolas com três machos em cada e duas gaiolas com duas fêmeas em cada. Os coelhos ficaram confinados recebendo água à vontade, ração comercial específica para coelhos, gramíneas (capim braquiária), frutas (acerola, banana,

caju) e legumes (cenoura). Todos os animais passaram por um período de adaptação de 15 dias (Figura 2).



Figura 2 – Coelhos alojados em gaiola durante período de adaptação.

3.3. Pré-operatório

Para o procedimento anestésico, os animais receberam neuroleptoanalgesia com acepromazina (Vetnil LTDA, São Paulo, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg associada ao tramadol (Brainfarma, Goiás, Brasil) na dose de 2 mg/kg via intramuscular (IM). Utilizou-se EMLA® (AstraZeneca LTDA, São Paulo, Brasil) via tópica 30 minutos antes do procedimento cirúrgico para viabilizar o bloqueio local, tal bloqueio foi realizado com anestesia local infiltrativa superficial com lidocaína à 2% (Novafarma LTDA, Goiás, Brasil), 1,5 ml/sítio de incisão. Como anti-inflamatório foi aplicado meloxicam (Eurofarma Laboratorios S.A., São Paulo, Brasil) por via SC na dose de 0,2 mg/kg. Também foi realizada antibioticoterapia profilática por via intravenosa (IV) com enrofloxacin (Biofarm Química e Farmacêutica LTDA, São Paulo, Brasil) na dose de 5 mg/kg.

Os animais passaram por tricotomia ampla na região dorsal (Figura 3 A), a antissepsia da pele foi feita com clorexidine 0,5% e foram posicionados os campos cirúrgicos.

3.4. Transoperatório

Com o auxílio de um bisturi, foram feitas as incisões na pele dos animais, de modo que o paquímetro foi posicionado sobre a pele, sem tocar a mesma, e foram realizadas as incisões de acordo com a medição expressa pelo aparelho (Figura 3 B). As incisões cutâneas foram seguidas por divulsão do tecido subcutâneo e exposição da fáscia muscular na região torácica dorsal dos animais, entre T4 (quarta vértebra torácica) e T13 (13ª vértebra torácica), de onde foram retirados dois fragmentos de pele com 1,5 cm² de extensão (Figura 3 C) em média a cinco cm de distância entre si, longitudinalmente.

3.5. Grupos Experimentais

Logo após a retirada dos fragmentos os animais foram divididos ao acaso, por meio de sorteio, para compor os grupos experimentais: Grupo Biofilme2 (GB2) que receberam a membrana de hidrogel a ser trocada a cada dois dias e Grupo Biofilme4 (GB4) no qual as membranas foram trocadas a cada quatro dias. Todos os animais foram o seu próprio controle (GC). Posteriormente foram realizados os curativos no local com compressas de gaze estéril, esparadrapo microporoso e bandagem compressiva.

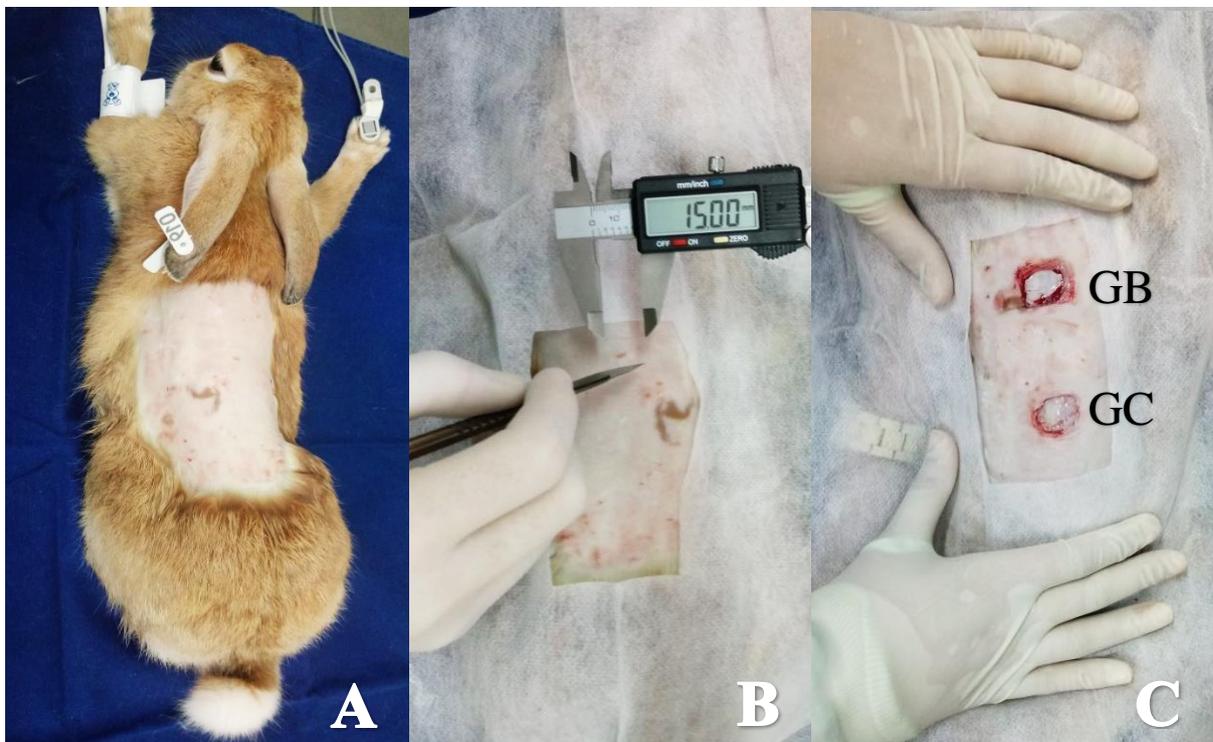


Figura 3 – (A) Pré-operatório imediato, campo cirúrgico após tricotomia. (B) Medição da dimensão das lesões cirúrgicas com paquímetro digital. (C) Retirada de fragmento cutâneo com 1,5 cm² de extensão na região de dorso do animal.

3.6. Pós-operatório

Os animais receberam o anti-inflamatório meloxicam (Eurofarma Laboratorios S.A., São Paulo, Brasil) na concentração de 0,2%, dose de 0,1 mg/kg, via SC, a cada 24 horas, durante os três primeiros dias de pós operatório.

As trocas de curativos foram realizadas de acordo com o grupo experimental: o grupo GC passou por limpeza diária das lesões com solução salina estéril 0,9%; no grupo GB2 foi realizada limpeza com solução salina estéril 0,9% e reaplicado o biofilme de hidrogel com nanoprata a cada dois dias e o grupo GB4 recebeu o mesmo tratamento do GB2, porém, a limpeza e troca do biomaterial foi realizada a cada quatro dias. Em todos os animais foi confeccionado o curativo com compressa de gaze estéril e esparadrapo microporoso após a limpeza e troca da membrana.

3.7. Avaliação Macroscópica

Foram realizadas avaliações macroscópicas a cada troca dos curativos, com mensuração das dimensões das feridas com auxílio de paquímetro inox 150mm digital até completa regressão das lesões. Além de avaliados fatores como: presença ou ausência de crostas, de tecido de granulação, de seroma e de hiperemia local. Foram escolhidos os períodos experimentais P7, P14 e P21 para avaliar o dimensionamento das lesões de todos os grupos experimentais com sete dias de intervalo entre si; assim como o P19, P23 e P25, dias em que houve completa regressão das feridas no GB2, GB4 e GC, respectivamente.

3.8. Análise dos Dados

Os dados obtidos a partir da observação dos grupos experimentais propostos foram tabulados, comparados entre si quanto às diferentes avaliações realizadas e prosseguiu-se com uma análise descritiva destes dados. Para análise dos dados quanto à taxa de regressão das lesões foram realizadas médias das feridas dos animais pertencentes a cada grupo experimental logo após o procedimento operatório e em cada período de avaliação. O valor inicial da média de dimensionamento das lesões foi compreendido como 100% e os valores, em porcentagem, obtidos nas diferentes avaliações, foram estabelecidos proporcionalmente tomando por base o valor inicial.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período transoperatório não houve nenhum tipo de falha asséptica nem intercorrências que comprometessem os resultados do estudo. Os animais se recuperaram espontaneamente do procedimento anestésico, não expressando sinais de dor pós operatória. Assim como observado por Franco & Gonçalves (2008) e Almeida (2014), os quais afirmam que a prata possui poder antimicrobiano imediato e residual, auxiliando no processo de cicatrização da pele por reduzir os riscos de infecção da ferida.

Em relação à exsudação local, à primeira troca de curativos, foi observado grande quantidade de seroma absorvido pela compressa de gaze posicionada sobre o ferimento do GC (Figura 4 A). Ao ser retirada a compressa, as lesões cirúrgicas do GC apresentavam-se secas enquanto as do GT exibiam a membrana de hidrogel intumescida (Figura 4 B) e local de lesão hidratado. Essa hidratação promovida pelo hidrogel proporciona um ambiente mais favorável à multiplicação celular, bem como um consequente estímulo à regeneração do tecido. Segundo Coli (2013), a característica mais marcante dos hidrogéis é a capacidade de absorção e retenção de água. Ocorre uma expansão da rede polimérica e a água transforma a membrana em um ambiente mais próximo do fisiológico e a torna mais biocompatível.



Figura 4 – Animal pertencente ao GB4 no P4 durante primeira troca de curativos. (A) Notar a presença de exsudato absorvido pela compressa sobre o GC (seta) quando comparado ao GT (*). (B) Biofilme intumescido sobre a lesão cirúrgica (*).

Ribeiro (2009) exemplifica em seu trabalho que, por apresentar uma estrutura porosa, o biofilme permite uma melhor drenagem local com a prevenção da formação de exsudato. Este também é um fator imprescindível para manutenção das trocas gasosas na ferida e estímulo à cicatrização.

O meio hidrofílico promovido a partir da absorção do exsudato transforma o leito da ferida em um ambiente ideal à restauração tecidual. Desta forma, o hidrogel possui a capacidade de alterar o microambiente da ferida e induzir a liberação de sinalizadores que irão estimular o reparo tecidual, sendo considerado um curativo inteligente (SMANIOTTO et al., 2010; STUCHI et al., 2010).

Houve uma maior formação de crostas no GC quando comparado aos GT, como observado na Figura 5 A. Isso deve-se ao fato do hidrogel promover um desbridamento autolítico no local, mantendo a ferida em contato com as enzimas produzidas pelas células inflamatórias, além auxiliar na remoção do tecido desvitalizado e crostas (POTT, 2012; FOSSUM, 2014). Não foram observadas diferenças quanto à formação de crostas entre o GB2 e o GB4. A menor formação de crostas associada ao uso do biomaterial é um fator interessante por promover melhor oxigenação local, pois as células em regeneração não precisam secretar enzimas para dissolver a base da crosta e a cicatriz formada é visualmente mais estética.

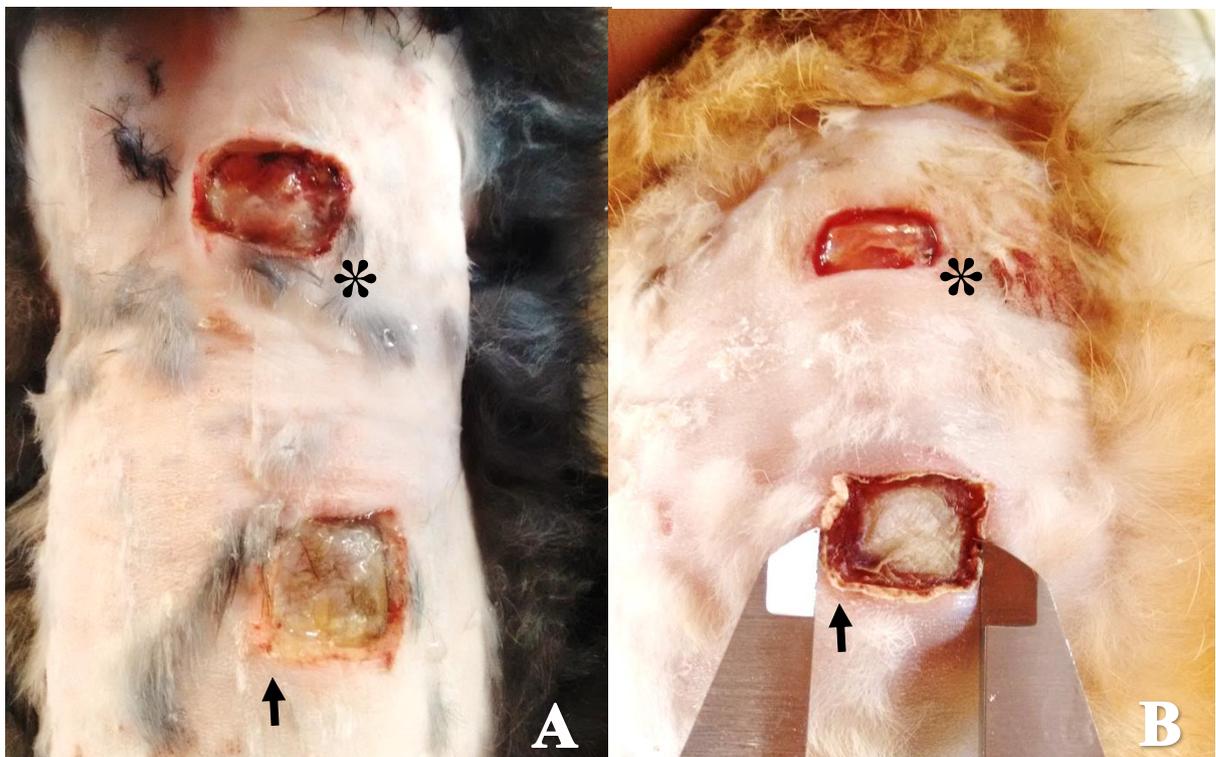


Figura 5 – (A) Animal pertencente ao GB4 no P7 – Notar diferença de coloração entre o GT (*) e o GC (seta). (B) Animal pertencente ao GB2 no P7 – Notar diferença na coloração e na presença de crostas entre o GT (*) e o GC (seta).

Clinicamente, houve uma formação de tecido de granulação em maior quantidade, mais avermelhado e brilhante nos GT quando comparados ao GC e no GB2 quando comparado ao GB4 (Figura 5 A e Figura 5 B). Fatos que corroboram com os estudos de Schencke (2013), o qual testou hidrogel em queimaduras cutâneas em cobaias e observou um percentual 16% maior de fibroblastos ativos na fase inicial de cicatrização, tecido de granulação abundante com intensa neoformação vascular e formação de fibras colágenas quando comparado ao grupo controle em que foi feita apenas limpeza com solução salina 0,9%; e de Garcia (2011) que utilizou hidrogel de quitosana em feridas crônicas em camundongos e descreve uma acentuada quantidade de tecido de granulação e uma moderada quantidade de vasos sanguíneos com o uso do hidrogel.

Em relação ao dimensionamento das lesões, os GT apresentaram taxas de redução mais rápidas quando comparados ao GC (Figura 6). Tais dados remetem à capacidade do biofilme de hidrogel em promover uma maior formação de tecido de granulação no local e maior contração da ferida (FOSSUM, 2014), não demonstrando diferenças significativas entre o GB2 e o GB4 no P7. As taxas de redução das lesões cirúrgicas, obtidas a partir da mensuração das dimensões das feridas aos sete, 14 e 21 dias de pós-operatório está exposto na Tabela 1.

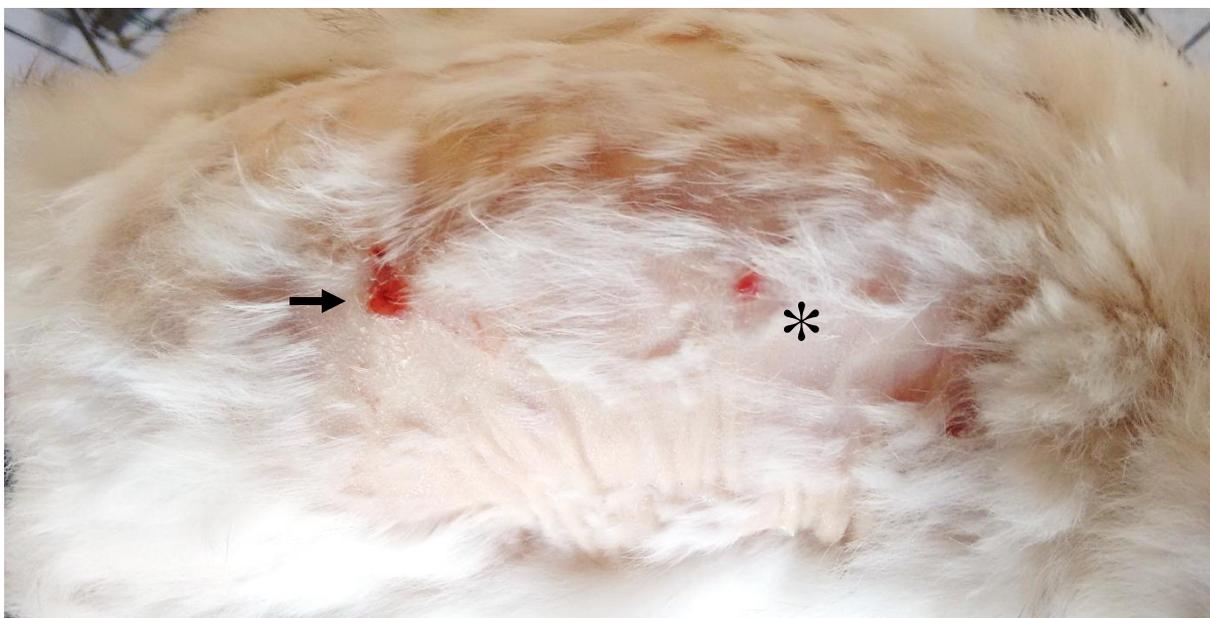


Figura 6 – Animal pertencente ao GB4 no P21, GT (*) e GC(seta).

Tabela 1 – Valores médios e desvios padrão da taxa de redução das lesões cirúrgicas (%) aos sete (P7), 14 (P14) e 21 (P21) dias pós-operatórios, tratadas a cada dois dias (GB2), quatro dias (GB4) ou sem o biofilme de hidrogel com nanop prata (GC).

GRUPOS	PERÍODO DE AVALIAÇÃO		
	P7	P14	P21
GB2	16,78% \pm 1,8	66,64% \pm 0,78	100% \pm 0
GB4	17,02% \pm 3,6	57,07% \pm 4,7	90,27% \pm 1,9
GC	8,22% \pm 1,8	54,22% \pm 1,7	86,12 \pm 2,5

O uso do biofilme de hidrogel, quando trocado a cada dois ou quatro dias, nas fases iniciais de regeneração provavelmente promove um estímulo maior à chegada dos macrófagos no local de lesão, com consequente proliferação e ativação de fibroblastos, bem como maior angiogênese também influenciada pelos macrófagos, dando origem ao tecido de granulação.

A contração e consequente fechamento das lesões ocorreu de forma mais rápida no GB2 quando comparado ao GB4 nos estágios finais da cicatrização (Tabela 2). Estas observações se deram possivelmente porque nas fases finais o biofilme, quando trocado a cada dois dias, é capaz de promover maior quantidade de miofibroblastos ativos e maior contração das bordas das lesões.

Tabela 2 – Valores médios e desvios padrão da taxa de redução das lesões cirúrgicas (%) aos 19 (P19), 23 (P23) e 25 (P25) dias pós-operatórios, tratadas a cada dois dias (GB2), quatro dias (GB4) ou sem (GC) o biofilme de hidrogel com nanop prata.

GRUPOS	PERÍODO DE AVALIAÇÃO		
	P19	P23	P25
GB2	100% \pm 0	100% \pm 0	100% \pm 0
GB4	78,47% \pm 4,3	100% \pm 0	100% \pm 0
GC	70,3 \pm 2,8	95,36% \pm 2,2	100% \pm 0

Não foi observada diferença clínica entre os sinais de inflamação local entre os grupos estudados nem efeitos adversos relacionados ao uso do biofilme de hidrogel com nanop prata como reações de hipersensibilidade local, inflamação ou retardo cicatricial.

5. CONCLUSÕES

A reepitelização completa em um período de tempo menor nas lesões tratadas com o biofilme de hidrogel com nanop prata demonstra a efetividade do biomaterial em acelerar o processo de regeneração da pele quando comparado ao grupo controle.

6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S. A. Pressure Ulcer Scale for Healing no acompanhamento da cicatrização em pacientes idosos com úlcera de perna. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. v.29, n.1, 2014.

ARAÚJO, J. G. **Eficácia do curativo de hidrogel com nanopartículas de prata na cicatrização de feridas crônicas: estudo clínico randomizado**. 2017. 91f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Uberlândia. Minas Gerais, Brasil.

ARISTIZABAL, A. S.; HAYASHI, A. M.; MATERA, J. M. Uso do mel orgânico tópico no tratamento de queimadura de terceiro grau em cão: relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.14, n.1, p.12-17, 2016.

AZEVEDO, A. S.; SÁ, M. J. C.; FOOK, M. V. L. et al. Hidroxiapatita e quitosana isoladas e associadas à medula óssea no reparo do tecido ósseo em coelhos. Estudo histológico e morfométrico. **Ciência Rural**, v.43, n.7, p.1265-1270, 2013.

BAFFA, L. P.; GARCIA, R. L. S.; CAMPOS, A. D. et al. Efeito da anemia aguda na cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. **Revista Brasileira Coloproctologia**, v.25, n.1, p.24-30, 2005.

BODIN, A.; CONCARO, S.; BRITTEBERG, M. et al. Bacterial cellulose as a potential meniscus implant. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine**, v.1, n.5, p.406-408, 2007.

BOLES, M. M.; LYRA, M. C.; ORGAES, F. A. F. S. et al. Curativo imediato com hidrogel à base de água, óleo de melaleuca *alternifolia* e emulsificantes após queimaduras. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v.23, n.4, p.328-331, 2001.

CHAWLA, P. R.; BAJAJ, I. B.; SURVASE, S. A. et al. Microbial cellulose: Fermentative production and applications (Review). **Food Technology and Biotechnology**, v.47, n.2, p.107-124, 2009.

COLI, M. **Síntese e caracterização de nanopartículas de prata em matrizes de hidrogéis Eletro-termossensíveis**. 2013. 101f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Itajubá. Minas Gerais, Brasil.

CZAJA, W.; KRYSZYNOWICZA, A.; BIELECKIA, S. et al. Microbial cellulose – the natural power to heal wounds. **Biomaterials**, v.27, n.2, p.145-151, 2006.

EVARISTO, T. C. **Modelo experimental de neotraqúeia em coelho utilizando técnicas de engenharia de tecidos**. 2011. 120f. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. São Paulo, Brasil.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 1614p.

FÁTIMA, G. S. M.; ANDRADE, Y. A. D. M. V.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 41, n. 3, p. 259-264, 2008.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. **Revista do colégio brasileiro de cirurgiões**. v.35, n.3, p. 44-55, 2008.

GARCEZ, T. N. A. **Células-tronco mesenquimais e plasma rico em plaquetas como adjuvantes da cicatrização de lesões cutâneas experimentais em coelhos Nova Zelândia**. 2012. 114f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, Brasil.

GARCIA, S. J. F. **Avaliação do efeito cicatrizante do hidrogel de quitosana a 2% no tratamento de lesões cutâneas em camundongos**. 2011. 116f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina. Santa Catarina, Brasil.

HATANAKA, E.; CURI, R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.88, n.2, p.53-8, 2007.

HELENIUS, G.; BACKDAHL, H.; BODIN, A. et al. In vivo biocompatibility of bacterial cellulose. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.76A, n.2, p.431-438. 2006.

HORN, M. M.; MARTINS, V. C. A.; PLEPIS, A. M. G. Determinação da energia de ativação em hidrogéis poliméricos a partir de dados termogravimétricos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.20, n.3, p.201-204, 2010.

KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5.ed. São Paulo: Elsevier, 2014. 624p.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins - Patologia Básica**. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. 928p.

LAUAND, F.; FÉRES, O.; ROCHA, J. J. R. et al. Efeito da hipovolemia sobre a cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. **Revista Brasileira Coloproctologia**, v.24, n.4, p.317-21, 2004.

LAUREANO, A.; RODRIGUES, A. M. Cicatrização de feridas. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v.69, n.3, p.355-365, 2011.

LEITE, A. R. A. **Avaliação da pele de rã (*Rana catesbeiana*) como curativo biológico oclusivo no tratamento de feridas cutâneas experimentais em cães (*Canis familiaris*)**. 2010. 48f. Monografia. Universidade Federal de Campina Grande. Paraíba, Brasil.

LIMA JUNIOR, E. M.; PICOLLO, N. S.; MIRANDA, M. J. B. et al. Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.16, n.1, p.10-7, 2017.

LIMA, A. C. B.; GUERRA, D. G. Avaliação do custo do tratamento de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados usando curativos industrializados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, 2011.

LIMA, M. H. M.; ARAUJO, E. P. Diabetes mellitus e o processo de cicatrização cutânea. **Cogitare Enfermagem**, v.18, n.1, p.170-172, 2013.

MALMONGE, S. M.; ZAVAGLIA, C. A. C. Hidrogéis de poliheivina para reparo de defeitos da cartilagem articular. 1-Síntese e caracterização mecânica. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.2, n.2, p. 22-29, 1997.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrization: current concepts and auxiliary resources-Part I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.78, n.4, p.393-408, 2003.

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.60-7, 2013.

NETO, A.; CAVALCANTI, A. **Avaliação da cicatrização de feridas cutâneas tratadas com hidrogel de policaçu e quitosana associado a laser terapêutico**. 2013. 69f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Pernambuco, Brasil.

OLIVEIRA, L. S. D. A. F.; OLIVEIRA, C. S.; MACHADO, A. P. L. et al. Biomateriais com aplicação na regeneração óssea—método de análise e perspectivas futuras. **Revista de Ciências Médicas e biológicas**, v.9, n.1, p.37-44, 2010.

PAGGIARO, A. O.; NETO, N. T.; FERREIRA, M. C. Princípios gerais do tratamento de feridas. **Revista de Medicina**, v.89, n.3-4, p.132-136, 2010.

PAGNANO, L. O. **Análise da cicatrização na pele de coelhos após tratamentos de feridas com biomateriais associados à fração de proteína do látex natural da seringueira (Hevea brasiliensis)**. 2009. 78f. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista. São Paulo, Brasil.

PAVLETIC, M. M. **Atlas of small animal wound management and reconstructive surgery**. 3.ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010.

PINTO, M. R. F.; MARIANO, E. C.; ALBERTO-RINCON, M. C. et al. Análise histológica da Blenda PLLA/PCL como prótese de menisco. **Revista Matéria**, v.14, n.4, p.1162-1171, 2009.

PIVA, J. A. D. A. C.; ABREU, E. M. D. C.; SILVA, V. D. S. et al. Effect of low-level laser therapy on the initial stages of tissue repair: basic principles. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 6, n.5, p.947-954, 2011.

POTT, F. S. **Uso de hidrogel e hidrocolóide em úlcera por pressão**. 2012. 101f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná. Paraná, Brasil.

PRISTO, I. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. **Acta Veterinária Brasílica**, v.6, n.4, p.267-271, 2013.

RECOUVREUX, D. O. S. **Desenvolvimento de novos biomateriais baseados em celulose bacteriana para aplicações biomédicas e de engenharia de tecidos**. 2008. 145f. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina. Santa Catarina, Brasil.

RIBEIRO, M. J. P. **Desenvolvimento de um novo hidrogel de quitosano para futura aplicação como substituto de pele**. 2009. 60f. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior. Covilhã, Portugal.

ROCHA JUNIOR, A. M.; OLIVEIRA, R. D.; FARIAS, R. E. et al. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.81, n.2, p.150-6, 2006.

RODRIGUES, L. M. **Avaliação do custo e da efetividade do hidrogel a 2% no tratamento de úlceras de perna**. 2010. 133f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Fluminense. Rio de Janeiro, Brasil.

ROGERO, S. O.; LORENZETTI, S. G.; CHIN, G et al. Hidrogel de poli (1-vinil-2-pirrolidona)(PVP) como matriz polimérica para sistema de liberação de fármaco. **Revista Brasileira de Pesquisa e Desenvolvimento**, v. 4, n. 3, p. 1447-1449, 2002.

SCHENCKE, C.; SALVO, J.; VASCONCELLOS, A. et al. Estudio Comparativo de la Cicatrización en Quemaduras con Tratamiento en Base a Miel de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) y Vitamina C oral versus Hidrogel en Cobayos (*Cavia porcellus*). **International Journal of Morphology**, v.31, n.3, p.839-844, 2013.

SILVA, R. S. C. **AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA DA REGENERAÇÃO ÓSSEO EM COELHOS, ATRAVÉS DO USO DE QUITOSANA, HIDROXIAPATITA E GELATINA**. 2014. 28f. Trabalho de conclusão de curso (Monografia). Universidade Federal de Campina Grande

SMANIOTTO, P. H. S.; DALLI, R.; CARVALHO, V. F. et al. Tratamento clínico das feridas-curativos. **Revista de Medicina**, v.89, n.3-4, p.137-141, 2010.

SOARES, A. A.; VICENTE, J. D.; POSSAMAI, M. C. F. et al. Avaliação da peroxidação lipídica no plasma de ratos submetidos à lesão tecidual e tratados com hidrogel de poliamido de mandioca. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.19, n.3, 2017.

SOUZA, T. A. D. **Hidrogel de quitosana em diferentes graus de desacetilação na cicatrização de feridas cutâneas de ratas diabéticas**. 2016. 97f. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Goiás. Goiás, Brasil.

STUCHI, L. A. R.; MENEZEZ, M. A.; GONÇALVES, N. et al. Cuidados locais com as feridas das queimaduras. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.9, n.2, p.54-59, 2010.

WOLFE, P. S.; SELL, S. A.; ERICKSEN, J. J. et al. The creation of electrospun nanofibers from platelet rich plasma. **Journal of Tissue Science & Engineering**, v.2, n.2, 2011.