DESENVOLVIMENTO DE FILMES POLIMÉRICOS Á BASE DE CARRAGENANA PARA VEICULAÇÃO DE ATIVOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS.

Antônia Marília Sales Souza[1]
Maria Guadalupe De Sousa Fernandes[2]
Francisca Graziely Peixoto Nunes[3]
Giselly Amorim Dias[4]
Raquel Petrilli Eloy[5]

RESUMO

De acordo com Razdan *et al*., 2022 lesões que comprometem a estrutura da pele são conhecidas como feridas. Essas lesões podem ser causadas por fatores físicos, químicos a doenças que estejam diretamente relacionados à contribuição do surgimento delas, como o diabetes. Estas lesões, em respostas fisiológicas normais, seguem o curso para cicatrização, porém, em situações de perturbações fisiológicas, o reparo tecidual não ocorre de maneira eficaz, levando ao desenvolvimento de feridas crônicas. A ferida crônica é caracterizada por um estado de hiper-inflamação no tecido, gerando a degradação da matriz extracelular e a redução da produção de componentes essenciais para o reparo do tecido, perpetuando o ciclo falho das feridas crônicas. Atualmente, as metodologias convencionais de tratamento, como gazes e bandagens, muitas vezes causam lesões secundárias. Além disso, as terapias alternativas como o desbridamento também acabam sendo ineficientes. Nesse contexto, o uso de filmes poliméricos surge como uma alternativa promissora, devido às suas características biocompatíveis e biodegradáveis com a pele. A carragenana é um polissacarídeo natural extraído da alga vermelha, vastamente encontrada no litoral cearense. Combinada ao uso de demais polissacarídeos e insumos, forma uma solução viscosa que, posteriormente seca, produz um filme. As características do filme dependem diretamente do tipo de carragenana, a do tipo Iota é capaz de produzir géis elásticos, impermeáveis a bactérias, permeáveis a gases e termoreversíveis, formando um sistema matriz in situ que em contato com a pele libera o fármaco no local da lesão. Sua flexibilidade facilita a aplicação em áreas não convencionais e de difícil acesso como joelho, tornozelos e dedos. Além disso, suas características promovem a redução da formação exsudativa da ferida e diminui o avanço da inflamação, tal qual permite a visualização sem a remoção do filme, e reduzindo as trocas de curativo melhorando a adesão do paciente e o uso pelos profissionais da saúde.

Palavras-chave: Carragenana; Feridas; Saúde; Polímeros.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS- Instituto de Ciências da Saúde, Discente, mariliasallesuser1@gmail.com[1]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS- Instituto de Ciências da Saúde, Discente, guadalupefernandes2002@gmail.com[2]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS- Instituto de Ciências da Saúde, Discente, grazielynunes100@aluno.unilab.edu.br[3]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS- Instituto de Ciências da Saúde, Discente, amorimgiselly6@gmail.com[4]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, ICS- Instituto de Ciências da Saúde, Docente, petrilliraquel@unilab.edu.br[5]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

Feridas são representadas por danos que causam a ruptura da pele, podendo ser classificadas de acordo com sua complexidade e etiologia. Além disso, outras condições, como queimaduras e úlceras de pressão também podem lesionar o tecido (Smaniotto, *et al*., 2012). De acordo com Araújo *et. al*., 2020, a ferida crônica é caracterizada pelo desequilíbrio entre os processos inflamatórios e de cicatrização, prolongando o tempo de cura. O ciclo da ferida crônica decorre da hiper inflamação, estimulando o excesso de neutrófilos e a superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS), danificando a matriz extracelular (MEC) e, consequentemente, causando morte prematura das células (Razdan *et al*. 2022).

Atualmente, as metodologias para o tratamento das feridas incluem métodos cirúrgicos, tratamentos clínicos e o uso de curativos com gazes, algodões e bandagens. Dessa forma, existe a necessidade de procedimentos que viabilizem de maneira rápida, eficaz e a um custo razoável o tratamento dessas lesões crônicas. Em contrapartida, há comprovações de que o uso de filmes biocompatíveis podem auxiliar na cicatrização, de maneira mais rápida em ambiente ligeiramente úmido e, principalmente, estéril, possibilitando a migração celular e reepitelização das feridas (Yegappan, *et al*., 2018).

Nesse contexto, as algas possuem diversas aplicabilidades biomédicas pró-cicatrizantes (Pinheiro, 2021), antiinflamatórias, antialérgicas entre outras. Nessa perspectiva, as algas vermelhas possuem polissacarídeos que preenchem as estruturas da celulose da alga, entre eles encontramos a carragenana. Idem, estruturalmente, possui 2 cadeias com unidades de repetições compostas por dímeros de galactose com graus de sulfatação variáveis (Webber, 2010).

A carragenana é extraída de algas vermelhas, que podem ser usadas individualmentes, ou combinadas com outros componentes (Imeson, 2000). A funcionalidade das carragenanas em várias aplicações dependem de suas propriedades físicas. Como são polímeros lineares e solúveis em água, formam soluções tipicamente viscosas. Essas características estão relacionadas aos grupamentos éster sulfato, portanto, estes grupamentos quando em relação de proporção, se em baixas quantidades apresentam géis de pouca gelificação e baixa temperatura de gelificação. Atualmente, dentre os subgrupos de carragenana, a Iota surge como promissora, pois é capaz de produzir géis com características elásticas, termorreversíveis e capacidade tixotrópica (Morris, 1998).

Portanto, o uso de filmes a base de carragenana surge como uma metodologia aplicável para uso tópico e associado a ativos. A utilização de um filme formado através de um polímero que age como matriz ou um filme líquido residual que é absorvido pelo estrato córneo é uma opção promissora, já que permite a administração direta de fármacos na região da ferida, que por sua flexibilidade favorece uma melhor aplicação ao corpo do indivíduo, ajudando na redução da dor e fornecendo uma importante barreira contra a contaminação de agentes patológicos, como as bactérias (Savencu et al., 2021). Além disso, o filme demonstra a capacidade de reduzir a produção excessiva do exsudato da ferida, bem como de diminuir o avanço da infecção instalada na ferida, permitir analisar a evolução clínica através da transparência, sem que seja necessário removê-lo, estes melhoram a adesão do paciente e facilitam o procedimento, devido a menor frequência nas trocas do curativo (Hafezi *et al*., 2019).

METODOLOGIA

A metodologia de estudo dos filmes foi baseada no método fatorial, o qual consiste na análise fatorial de uma grande relação de padrões, variáveis e informações, que por meio do mesmo permite uma análise resumida dos fatores usados (Urbina, 2007, p. 176). Para a presente pesquisa, o método foi baseado no

ISSN: 2447-6161

trabalho de Martiny *et al.*, 2020, através de uma solução formadora de filme posteriormente desidratada, partindo do uso de diferentes concentrações dos compostos usados para otimizar os resultados, onde foram estudadas concentrações para a carragenana, o glicerol e a água em volume constante, gerando ao todo 9 formulações com diferentes aspectos a serem analisados e selecionados.

Tabela 1 – Concentrações de carragenana, glicerina e água do protocolo fatorial.



Fonte: Autoria própria, 2024.

Os filmes foram preparados com carragenana e plastificante, como segue: 1% (p/v) de carragenana, 37,5% (p/p) de glicerol (com base na massa de carragenana) e água qsp. A fórmula foi dissolvida sob agitação constante (110 rpm) em placa aquecedora e agitador magnético à temperatura de 70ºC até dissolução completa. Por fim, a solução filmogênica foi despejada em placas de Petri (150 mm de diâmetro) e os filmes biodegradáveis foram obtidos por evaporação do solvente em estufa a 40ºC por 24h. Após a secagem, os filmes foram destacados das placas de Petri e acondicionados em temperatura ambiente por 48h (De Lima Barizão et al., 2020; Martiny *et al.*, 2020).

Seguidamente, os filmes foram pesados antes da secagem e após a secagem em balança analítica. Posterior a estes, com os filmes secos, foram avaliadas as características qualitativas dos filmes através da análise visual e tátil da presença de bolhas, flexibilidade, transparência e medição da espessura com auxílio de paquímetro digital. A partir da inspeção, os filmes são selecionados para avaliação de intumescimento. Para o ensaio de intumescimento, as amostras de filmes secos de massa conhecida (Mo) foram ser imersas em solução tampão fosfato salino (PBS pH = 7,4) a 37ºC por diferentes intervalos de tempo (15 min a 24 h). A massa de amostras intumescidas (Ma) serão pesadas, em balança analítica, após remover o excesso de PBS da superfície, pressionando suavemente com papel filtro (Poonguzhal *et al.*, 2018; Duan et al., 2020).

Ilustração 1: Metodologia para preparo e caracterização.



Fonte: Autoria própria, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em uma análise de desempenho quanto suas características estruturais e propriedades mecânicas os filmes demostram que, a formulação F1 apresentou ausência de desprendimento nas 42hrs subsequentes a secagem, esse comportamento não se adequa as características buscadas, pois durante o desprendimento o filme perde sua integridade, mantendo áreas aderidas a placa. Quanto ao F2, apresentou forte resistência a tração manual, sugerindo uma robustez maior. Por outro lado, o F3 apresentou características instáveis, sendo um filme de aspecto fluido e úmido, gerando deformações e dobraduras ao encostar em si mesmo. Quanto ao F5, demonstrou aparência endurecida e rigidez ao tensionar manualmente. Além disso, o filme F7 apresentou alta capacidade frente a tração mecânica, porém sem flexibilidade. Os filmes F4, F6, F8 e F9 foram desqualificados pois possuíam ausência completa de desprendimento da placa.

Essas características observadas na avaliação tátil e visual, demonstram que o filme F1 apesar do tempo necessário para o desprendimento, possui características boas para se manter aderido em superfícies.

ISSN: 2447-6161

Enquanto o filme F2, com características semelhantes ao F1 também possui boa adesão superficial, caracterizando bons aspectos para aplicação em locais de difícil acesso como dedos dos pés. Além disso, o filme F3 apesar de sua instabilidade possui boas características adesivas. O filme F7, até então se apresentou entre os melhores padrões de destacamento assim como os F2 e F3, além disso, o F5 e F7 apresentaram padrão de rigidez maior, sendo viáveis para aplicação em locais de exposição mecânica, como joelhos e tornozelo.

Quanto a espessura os filmes, os que foram passíveis de destacamento obtiveram médias entre 0,001 mm-0,004mm, os caracterizando como uniformes, a análise espessura é importante pois direciona a capacidade em garantir que o fármaco incorporado seja distribuído igualmente na placa, garantindo um equilíbrio de absorção nos locais da ferida.

O filme F7 foi selecionado para análise de intumescimento, onde fora feito em triplicata, onde obtivemos valores entre 88% e 90%. O estudo do intumescimento permite analisar a capacidade de absorção dos sistemas, este é importante para o entendimento da capacidade de difusão da água para o interior do polímero, dessa forma os valores representados para o filme, destacam excelente capacidade de absorção de água por meio do filme, o que permite entender sobre a sua capacidade frente as condições úmidas e de produção de exsudato de uma ferida.

Ilustração 2: Segue filmes F1, F2, F3, F5 e F7 respectivamente.



Fonte: Autoria própria, 2024.

CONCLUSÕES

Em suma, o projeto desenvolvido demonstrou grande relevância e resultados promissores, evidenciando que com os estudos bases de caracterização desenvolvidos e demais metodologias aplicadas, junto a incorporação de ativos, o filme se torne um importante tratamento alternativo para tratar feridas. Em conclusão, destacou o potencial dos biofilmes poliméricos à base de carragenana como uma solução inovadora e eficaz, os resultados mostraram que as diferentes formulações apresentaram características variadas de aderência, flexibilidade e resistência, sendo o filme F7 o mais promissor, com alta capacidade de absorção de água e resistência mecânica. Essas propriedades sugerem que, com a incorporação de fármacos, esses filmes podem oferecer um tratamento alternativo, promovendo cicatrização em áreas de difícil acesso e melhorando a adesão dos pacientes ao tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao PIBIC-UNILAB e ao PIBIC-CNPq pelas bolsas de iniciação científica (PVS1879-2023) e ao CNPq pelo financiamento e apoio às pesquisas. Manifesto também minha gratidão à minha professora e orientadora, Raquel Petrilli Eloy, pelo incentivo, conhecimento transmitido e pela oportunidade de participar deste projeto.

REFERÊNCIAS

Araújo WA; Assis WC; Vilela ABA, Boery RNSO; Rodrigues VP; Rocha RM. Significados de viver com ferida

ISSN: 2447-6161

crônica: estudo de metassíntese. ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther., 2020, 18: e2420. Disponível em: https://doi. org/10.30886/estima.v18.936_PT.

De Lima Barizão, C. et al. Filmes biodegradáveis à base de κ -carragenina comercial e amido de mandioca para atingir baixos custos de produção. International Journal of Biological Macromolecules, v. 165, p. 582–590, 2020. Disponível em: .

Duan Y, Li K, Wang H, Wu T, Zhao Y, Li H, Tang H, Yang W. Preparação e avaliação de polímeros de pululano modificados com ácido hialurônico enxertados com curcumina como material de curativo funcional. Carboidrato Polímero. 2020 Jun 15;238:116195. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116195. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32299553.

Hafezi, F. et al. Curativo de quitosana impresso em 3D reticulado com genipina para potencial cura de feridas crônicas. Revista Internacional de Farmácia, v. 560, n. Fevereiro, p. 406–415, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.020.

Imeson, A. P. Carragenana. In G. O. Phillips, & P. A. Williams (Eds.), Manual de hidrocolóides (pp. 87-102). Cambridge: Woodhead Publishing Ltda, 2000.

Martiny, Thamiris Renata et al (ed.). FILMES BIODEGRADÁVEIS PREPARADOS COM CARRAGENANA E EXTRATO DE FOLHAS DE OLIVEIRA. Congrega: Urcamp, Rio Grande do Sul, v. 15, n. 15, p. 179-193, out. 2018.

Morris, V.J. 1998. Gelificação de polissacarídeos. In: Hill SE, Edward DA, Mitchell JR.
(eds.). Propriedades Funcionais de Moléculas Alimentares (2ª edição). Editora Aspen, Inglaterra.
143-168

Pinheiro, A. A. Efeito pró-cicatrizante da lectina isolada da alga marinha vermelha Bryothamnion Triquetrum no tratamento de feridas induzidas em modelos experimentais in vitro e in vivo. 2021. 53 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/61241. Acesso em: 06 out. 2024.

Poonguzhali, R.; Khaleel Basha, S.; Sugantha Kumari, V. Fabricação de membrana de quitosana / PVP reforçada com nanoamido assimétrico e sua avaliação como um
adesivo antibacteriano para aplicação na cicatrização de feridas in vivo. Jornal Internacional de Macromoléculas Biológicas, v. 114, p. 204–213, 15 jul. 2018.

Razdan, K., Garcia-Lara, J., Sinha, VR, Singh, KK, & Pharm, B. (2022). Estratégias farmacêuticas para o tratamento de biofilmes bacterianos em feridas crónicas. NOTA BÁSICA DE REVISÕES, 27.

Savencu, I. et al. Revisão dos avanços em filmes poliméricos para curativos. Polímeros Reativos e Funcionais, v. 168, n. Outubro de 2021.

Smaniotto, P. H. DE S. et al. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, v. 27, n. 4, p. 623–626, 2012. DOI: https://doi.org/10.1590/S1983-51752012000400026

Urbina, S. Fundamentos da testagem Psicológica. Porto Alegre, RS: Artmed, 2007.

ISSN: 2447-6161

Webber. V. Extração e caracterização de carragenana de Kappaphycus alvarezii. 2010. (Mestrado em Ciência dos alimentos) – Ciência dos Alimentos do Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, Fortaleza, 2010.

Yegappan, R., Selvaprithiviraj, V., Amirthalingam, S., & Jayakumar, R. (2018). Carboidrato Polímero, 198, 385–400.

ISSN: 2447-6161