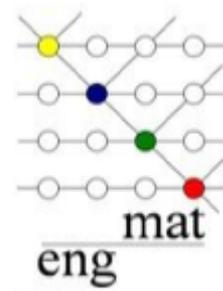




**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE TECNOLOGIA  
COORDENAÇÃO DO CURSO DE  
ENGENHARIA DE MATERIAIS**



**HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO), QUITOSANA E ÓLEO DE  
MELALEUCA VISANDO A APLICAÇÃO COMO CURATIVO CUTÂNEO**

Amanda Maria Cunha Severo

João Pessoa – PB  
Setembro/2019

S498h Severo, Amanda Maria Cunha.

HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO), QUITOSANA E ÓLEO DE  
MELALEUCA VISANDO A APLICAÇÃO COMO CURATIVO CUTÂNEO /  
Amanda Maria Cunha Severo. - João Pessoa, 2019.  
57 f. : il.

Orientação: ITAMARA FARIAS LEITE LEITE.  
Monografia (Graduação) - UFPB/CT.

1. PVA. 2. QUITOSANA. 3. ÓLEO ESSENCIAL. 4. PROPRIEDADE  
ANTIMICROBIANA. 5. CICATRIZAÇÃO. I. LEITE, ITAMARA  
FARIAS LEITE. II. Título.

UFPB/BC

Amanda Maria Cunha Severo

**HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO), QUITOSANA E ÓLEO DE  
MELALEUCA VISANDO A APLICAÇÃO COMO CURATIVO CUTÂNEO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do curso de Engenharia de Materiais, do Centro de Tecnologia, da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para a obtenção do grau de bacharel em Engenharia de Materiais.

**Orientador (a):** Profa. Dra. Itamara Farias Leite

João Pessoa – PB  
Setembro/2019

---

Amanda Maria Cunha Severo

**HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO), QUITOSANA E ÓLEO DE MELALEUCA VISANDO A APLICAÇÃO COMO CURATIVO CUTÂNEO**

**Data de defesa:** 13/09/2019      **Período:** 2019.1

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora:

Itamara Farias Leite

**Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Itamara Farias Leite**  
**DEMAT/ CT/ UFPB**

Renate Maria Ramos Wellen

**Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Renate Maria Ramos Wellen**  
**DEMAT/ CT/ UFPB**

Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães

**Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães**  
**DEMEC/UNINASSAU**

Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.

**Isaías** (41:10-13).

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ser o mestre da minha vida, pelo seu amor e zelo, iluminando meu caminho e me fortalecendo a cada dia, sou grata a ele por todas as bênçãos derramadas em minha vida.

Toda minha gratidão aos meus avós Zélia Luzia e José Bonifácio e meus pais Verônica Maria e Manoel João, por todo amor, incentivo e apoio incondicional, que não mediram esforços para proporcionar uma boa educação a mim e ao meu irmão.

Ao meu namorado Walter Ferreira por ter me acompanhado desde o início desta jornada, por todo amor, ajuda, paciência, compreensão e por sempre me incentivar e não me deixar desistir.

A toda minha família: Irmão, tias, tios, primos e primas, por partilharem de muitos momentos, e acreditarem na minha capacidade.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Itamara Farias Leite, minha orientadora por todo apoio, dedicação, comprometimento e ensinamentos passados, minha profunda gratidão e respeito.

Aos professores membros da banca examinadora pela disponibilidade de estarem presentes neste momento.

A todos os meus queridos professores do DEMAT que contribuíram de forma direta para minha formação e crescimento profissional.

A Pedro Henrique pela amizade, motivação, assistência e ajuda neste trabalho.

Aos amigos e amigas que fiz no decorrer do curso, pelo companheirismo, motivação, ajuda, troca de conhecimentos e pela alegria de compartilhar a realização de um sonho. Em especial a Débora Evelyn, Kellyanne, Débora Eloy, Emanuella, André e Ingrid que tornaram essa caminhada mais leve.

As amigas e companheiras de apartamento, Vitória, Dayane, Eva, Rayane e Ana Clara, pelos momentos de descontrações, apoio e motivação. A Deyse pela amizade, motivação e por estar presente em minha vida há oito anos. A vocês meninas, muito obrigada.

Aos laboratórios de materiais poliméricos e cerâmicos do Departamento de Engenharia de Materiais da UFPB.

Ao Laboratório de Solidificação Rápida (LSR) do Departamento de Engenharia Mecânica da UFPB e ao laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO) da Universidade Federal de Campina Grande, pelas realizações das caracterizações para essa pesquisa.

Enfim, nenhum trabalho é resultado apenas de um esforço individual, mas é o efeito de uma ação conjunta de pessoas que, direta ou indiretamente, contribuem para a sua realização. Portanto sou grata a cada um dos que passaram pela minha vida agregando valores e conhecimentos que resultaram não só neste trabalho como também na pessoa que sou.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Representação esquemática simplificada da estrutura da pele .....	17
<b>Figura 2:</b> Estrutura molecular da quitina e quitosana .....	22
<b>Figura 3:</b> Estruturas químicas do acetate de polivinila e do poli(vinil acetato) .....	25
<b>Figura 4:</b> Representação esquemática da medida de espessurados hidrogéis.....	31
<b>Figura 5:</b> Equipamento utilizada para medição do ângulo de contato dos hidrogéis.....	32
<b>Figura 6:</b> Aspecto visual dos hidrogéis de CS + 3% OM , PVA/CS 1:1 + 3% OM, PVA/CS 1:2 + 3% OM e PVA + 3% OM .....	34
<b>Figura 7:</b> Micrografias de MEV das membranas biodegradáveis com aumentos de 3000x e 1000x, respectivamente. A) CS + 3% OM-3000x, B) CS + 3% OM-1000x, C) PVA/CS 1:1 + 3% OM-3000x, D) PVA/CS 1:1 + 3% OM- 1000x, E) PVA/CS 1:2 + 3% OM-3000x, F) PVA/CS 1:2 + 3% OM-1000x, G) PVA + 3% OM-3000x, H) PVA + 3% OM-1000x.....	41
<b>Figura 8:</b> Difratoogramas de raio x dos hidrogéis de CS + 3% OM , PVA/CS 1:1 + 3% OM, PVA/CS 1:2 + 3% OM e PVA + 3% OM .....	43

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> : Resumo dos principais campos de emprego da quitosana.....	23
<b>Tabela 2:</b> Exemplos de curativos à base de quitosana disponíveis comercialmente .....	24
<b>Tabela 3:</b> Valores médios de espessura para as diferentes composições dos hidrogéis .....	36
<b>Tabela 4:</b> Valores de molhabilidade por ângulo de contato dos hidrogéis em água destilada (pH = 5,5) .....	38
<b>Tabela 5:</b> Valores de molhabilidade por ângulo de contato dos hidrogéis em PBS (pH = 7,2) .....	38
<b>Tabela 6:</b> Intumescimento das membranas puras de PVA e CS e das misturas PVA/CS + 3% OM, em água destilada (pH = 5,5) .....	40
<b>Tabela 7:</b> Intumescimento das membranas puras de PVA e CS e das misturas PVA/CS +3% OM, em solução PBS (pH = 7,2) .....	40

## RESUMO

A investigação de biomateriais para o tratamento terapêutico de feridas da pele, representa um importante avanço tecnológico na área de engenharia de tecidos, o que vem proporcionando uma melhora a qualidade de vida das vítimas. Os hidrogéis compreendem uma importante classe de materiais poliméricos adequados à aplicação como curativos em queimaduras. A quitosana é um polímero natural que tem sido amplamente estudado para aplicações biomédicas, por ser biocompatível, biodegradável e atóxico. Este polímero apresenta uma grande capacidade de interação com substâncias orgânicas e inorgânicas. Dentre as substâncias orgânicas, tem-se os óleos essenciais que são amplamente conhecidos por suas propriedades antimicrobianas. O óleo essencial de melaleuca ou *Tea tree oil* (TTO) é um dos produtos com maior interesse científico e comercial. Devido às suas conhecidas propriedades bioativas, como atividade antimicrobiana, antifúngica, antiinflamatória e cicatrizante, o TTO vêm sendo amplamente incorporado em produtos e formulações tópicas. Diante disto, na presente pesquisa foi feito a produção e caracterização de hidrogéis contendo PVA, quitosana (CS) e óleo de melaleuca (OM), visando a aplicação como curativo. A primeira etapa deste estudo consistiu em preparar os hidrogéis de PVA + 3% OM, CS + 3% OM e PVA/CS nas proporções de 1:1 e 1:2 com a adição de 3% OM. Em seguida, realizada as caracterizações dos hidrogéis e avaliação de seus potenciais na aplicação como curativos cutâneos. Foram caracterizados qualitativamente pelo aspecto visual, espessuras, microscopia eletrônica de varredura (MEV), grau de intumescimento e difratometria de raios-X (DRX). Mediante a inspeção visual, os hidrogéis apresentaram-se translúcidos à luz visível, com exceção dos formulados com quitosana, onde apresentaram um tom caramelo. Nas composições CS + 3% OM e PVA/CS + 3 % OM foram observadas regiões com segregações de fases. Os hidrogéis também apresentaram caráter superhidrofílico quando analisados por molhabilidade. Essa característica se deve em parte a rugosidade nas superfícies dos hidrogéis podendo ser observadas nas micrografias obtidas. Apresentaram bom grau de intumescimento na presença dos fluidos de água destilada e PBS, indicando que esses são hidrogéis promissores para aplicação como curativos na regeneração de tecidos lesionados.

**Palavras-chave:** PVA, quitosana, óleo essencial, propriedade antimicrobiana, cicatrização.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>16</b>
2.1.Objetivo geral.....	16
2.2.Objetivos específicos .....	16
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>17</b>
3.1.Lesões da Pele .....	17
3.2.Curativos .....	19
3.3.Hidrogéis .....	20
3.4.Quitosana .....	22
3.5.Poli(álcool vinílico) .....	25
3.6.Óleo essencial de melaleuca .....	26
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
4.1.Materiais .....	28
4.2.Metodologia .....	29
4.2.1. Preparação da solução de poli (álcool vinílico) (PVA) com adição de 3% de óleo de melaleuca .....	29
4.2.2. Preparação da solução de quitosana (CS) com adição de 3% de óleo de melaleuca .....	29
4.2.3. Preparação dos hidrogéis biodegradáveis PVA/CS com adição de 3% de óleo de melaleuca .....	29
4.3.Caracterizações .....	30
4.3.1. Avaliação qualitativa .....	30
4.3.2. Espessura .....	30
4.3.3. Molhabilidade por ângulo de contato .....	31
4.3.4. Grau de intumescimento .....	32
4.3.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	33
4.3.6. Difratomia de raios-X (DRX) .....	33
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>33</b>
5.1.Avaliação qualitativa .....	33
5.2.Espessura .....	35
5.3.Molhabilidade por ângulo de contato .....	36

5.4.Grau de intumescimento .....	38
5.5.Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	40
5.6.Difratometria de raios-X .....	42
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>46</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As queimaduras são feridas traumáticas que são causadas por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos que atuam nos tecidos de revestimento do corpo humano, ocasionando a destruição parcial ou total da pele e de seus anexos, podendo atingir camadas mais profundas como o tecido celular subcutâneo, músculos e ossos [1]. No Brasil, a estimativa é que ocorram aproximadamente 1 milhão de acidentes com queimaduras por ano, sendo que 100 mil pacientes procuram atendimento hospitalar e destes, cerca de 2,5 mil morrem por razão direta ou indireta de suas lesões [2].

Dentre os procedimentos terapêuticos utilizados para o tratamento de queimaduras e potencialização no processo de cicatrização, destacam-se o uso de formulações farmacêuticas e dependendo da situação, opta-se também por cirurgias e outras técnicas de tratamentos, como o “*laser* terapêutico” [3;4;5].

No entanto, esses procedimentos são muito demorados, de alto custo e muitas vezes resultam em cicatrizes e danos à pele que tendem a ser tratados através de novas terapias após esses métodos. Diante disso, a busca por novas alternativas para o desenvolvimento de formulações com ação anti-inflamatória, antimicrobiana e cicatrizante, tornou-se crescente entre pesquisadores em todo o mundo [5].

Uma dessas alternativas é o uso de biopolímeros como a quitosana, que surge como uma ferramenta promissora para o tratamento de lesões causadas por queimaduras, pois apresentam diversas vantagens, como: biodegradabilidade, biocompatibilidade, atoxicidade e podem ser utilizados em tecidos biológicos para avaliar, aumentar ou substituir tecidos ou exercer uma determinada função no organismo [6].

A quitosana é um polissacarídeo atóxico composto por cadeias em que predominam unidades de 2-amino-2-deoxi-D-glicopirranose, derivado da quitina pela desacetilação parcial. Este polímero linear por ser biodegradável e biocompatível tem sido um dos mais investigados nos mais diversos campos da ciência [7]. O grau de desacetilação e a massa molar são importantes fatores a serem determinados na caracterização deste polímero [8]. Estes fatores acabam influenciando na solubilidade da quitosana [9].

As diversas atividades biológicas da quitosana incluem capacidade antioxidante, anti-hipertensiva, anticoagulante, antidiabética, antiobesidade, antialérgica, anti-inflamatória, antimicrobiana, anticancerígena, neuroprotetora e efeitos inibitórios das metaloproteinases da

matriz [10]. Tem papel de destaque devido a suas inúmeras aplicações, que são de extrema importância no desenvolvimento de biomateriais [11]. Entre as suas propriedades funcionais destaca-se a atividade antibacteriana, atoxicidade, facilidade de modificação e biodegradabilidade [12].

Este polímero ainda pode ser utilizado em outras diversas aplicações como no tratamento de água, agindo na remoção de íons metálicos através da quelação; na medicina e biomedicina, na produção de membranas para diálise, na produção de curativos, na liberação controlada de fármacos e de bioativos naturais, na engenharia de tecidos; cosméticos, em cremes de limpeza e compostos de tratamento de pele e cabelo; na agricultura, no tratamento de sementes para inibição de fungos; no processamento de alimentos, etc [12; 13;14]. Além de atrair a atenção como potencial conservante alimentar de origem natural [14].

Yuan et al. (2016) [14] observou que em termos gerais, os filmes de quitosana incorporados com óleo essencial de melaleuca, bergamota, laranja amarga, canela, cravo, *Eucalyptus globulus*, limão, capim-limão, tangerina, orégano, alecrim, tomilho e *Zataria multiflora* Boiss, exibem maior eficiência contra bactérias Gram-positivas do que Gram-negativas, visto que a membrana externa das bactérias Gram negativas restringe a difusão de compostos hidrofóbicos através da sua camada de lipopolissacarídeos.

Contudo, a quitosana apresenta algumas limitações em relação a sua maleabilidade e resistência mecânica. Com o intuito de melhorar as propriedades mecânicas, tem-se utilizado a mistura da mesma com outros hidrogéis poliméricos sintéticos, como o poli(álcool vinílico) (PVA). O PVA é um polímero sintético obtido através da polimerização do acetato de vinila seguida de reação de hidrólise do poli(acetato de vinila) em PVA. Apresenta diversas propriedades relevantes, tais como consistência macia quando na forma de membrana, atoxicidade, biodegradabilidade, biocompatibilidade, excelente transparência e resistência química, se revelando como forte candidato para uso em curativos [15;16]. Desse modo, a combinação de PVA/quitosana (PVA/CS) contendo óleo essencial do tipo melaleuca pode ser promissora para o tratamento de feridas cutâneas uma vez que a quitosana assim como o referido óleo apresentam propriedades biológicas essenciais para o reparo e cicatrização desse tipo de lesão.

Os óleos essenciais são utilizados há séculos como flavorizantes em alimentos, na fabricação de cosméticos e perfumarias, e farmacologicamente com fins medicinais, o que tem

estimulado a procura por substâncias biologicamente ativas e eficazes, especialmente sobre micro-organismos; além de serem naturais e biodegradáveis [17].

São representados por compostos voláteis de baixa massa molar, responsáveis por um amplo espectro de atividades antimicrobianas e outras propriedades medicinais [18]. São normalmente líquidos aromáticos e voláteis, extraídos de componentes das plantas como raízes, flores, caules, folhas, sementes, frutos e da planta inteira [19].

Dentre os óleos essenciais, a melaleuca vem ganhando destaque, a *Melaleuca albertifolia* também conhecida como “*tea tree*” é uma árvore de origem australiana. Historicamente as folhas da *M. albertifolia* eram comumente utilizadas pela população local com finalidades antissépticas, cicatrizante, contra micoses e picadas de insetos. A obtenção do óleo essencial de melaleuca também conhecido por *tea tree oil* (TTO) foi primeiramente realizada em 1925, através do curandeiro Athur Penforld que também avaliou as possíveis propriedades do óleo. Muitos estudos utilizando o TTO estão relacionados com a sua atividade antimicrobiana e anti-inflamatória [20].

É tradicionalmente utilizado por suas propriedades aromáticas e medicinais, em formulações cosméticas e farmacêuticas [21]. Possui efeito antimicrobiano e anti-inflamatório já conhecido [22], sendo muito utilizado em indústrias de cosméticos, farmacêuticas, de higiene, entre outras [23].

Falci (2015) [24] em sua pesquisa utilizou óleo de melaleuca como agente antimicrobiano em feridas contaminadas por *Staphylococcus aureus* em ratas, onde apresentou um bom potencial bactericida n teste *in vitro*. O curativo Gaze de Rayon Pielsana® Sachet já encontrado comercialmente, é constituído de uma gaze rayon embebida em óleo, a base de AGE (Ácidos Graxos Essenciais), TCM (triglicerídios de cadeia média), Vitamina A e E, óleos de Copaíba e Melaleuca que previnem e tratam feridas agudas e crônicas superficiais e profundas, acelerando sua cicatrização e agindo no controle da infecção local e melhora da dor.

Diante do exposto, existe um crescente interesse em estudos, que buscam alternativas viáveis, naturais, funcionais, biodegradáveis além de biocompatíveis para uso como curativos no tratamento de queimaduras. Então, hidrogéis à base de PVA/CS incorporados com óleo essencial do tipo melaleuca pode ser um biomaterial com amplo espectro de ação biológica possível de acelerar e ser eficiente no reparo e cicatrização de tecidos lesionados.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Este trabalho tem como finalidade preparar e caracterizar hidrogéis à base de PVA/quitosana contendo óleo de melaleuca, de modo a obter uma matriz dérmica com amplo espectro de ação biológica, para ser testada e aplicada como curativos no tratamento de queimaduras.

### **2.2 Objetivos Específicos**

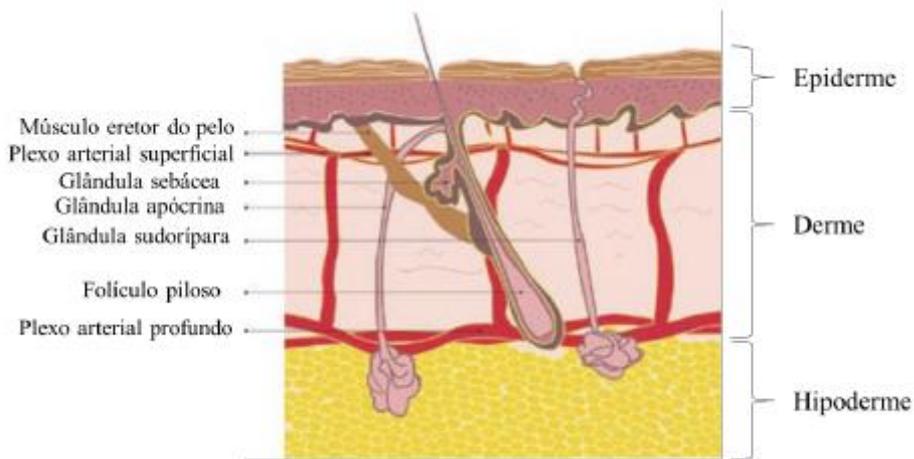
- ❖ Preparar hidrogéis de poli(álcool vinílico) (PVA) e quitosana (CS) puros assim como hidrogéis nas proporções 1:1 e 1:2 m/V, respectivamente, com adição de 3% V/V de óleo de melaleuca;
- ❖ Analisar o aspecto visual e medir a espessura dos hidrogéis;
- ❖ Caracterizar os hidrogéis por difratometria de raios-X e microscopia eletrônica de varredura;
- ❖ Analisar a molhabilidade dos hidrogéis através de medidas de ângulo de contato bem como o grau de intumescimento dos hidrogéis;

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 LESÕES DE PELE

Considerada o maior órgão do corpo humano, a pele possui diferentes funções como promover proteção contra micro-organismos, agentes físicos e químicos; regula a temperatura corpórea pelo ajuste do fluxo sanguíneo e da transpiração; previne a desidratação e fornece suporte a vasos sanguíneos e nervos responsáveis pelas funções sensoriais (calor, frio, pressão, dor e tato). Este órgão corresponde a 16% do peso corpóreo e possui área superficial de 1,5 a 2,0 m<sup>2</sup>. Sua espessura pode variar de acordo com a idade e localização no corpo [25].

A constituição da pele é dividida em três camadas interdependentes conforme a Figura 1, a hipoderme ou tecido subcutâneo (camada mais interna), a derme (camada intermediária) e a epiderme (camada mais externa) [26].



**Figura 1:** Representação esquemática simplificada da estrutura da pele.

**Fonte:** Adaptado de Zaidi e Lanigan (2010) [27].

A epiderme é a camada mais externa e é composta principalmente de queratinócitos. Essa camada também apresenta, intercaladas entre os queratinócitos, células com ações na produção de melanina (melanócitos), percepção sensorial (células de Merkel) e função imunológica (Langerhans e outras células). As principais funções da epiderme são proteção contra impactos externos, atuar como barreira contra micro-organismos e a manutenção da hidratação da pele [27,28].

A derme é localizada abaixo da epiderme e é separada dessa camada pela membrana

basal, sendo constituída por matriz extracelular, a qual é rica em colágeno, elastina, hialuronano e proteoglicanos. Nessa camada há também vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos incorporados em uma densa rede de tecido conjuntivo. Os fibroblastos, principal tipo celular presente na derme, são responsáveis pela maior parte da síntese dos componentes da matriz extracelular. Esta camada fornece principalmente força física e elasticidade para a pele, além de suportar a extensa vasculatura, sistema linfático e feixes nervosos [25,29,30]

A hipoderme, localizada abaixo da derme, é composta basicamente por tecido adiposo e, além de ser suporte para a epiderme e derme, auxilia no processo de termorregulação do corpo, sendo a principal responsável pelo isolamento e absorção de choque [25;28].

Além disso, a pele apresenta subestruturas anexas essenciais para a proteção e manutenção da homeostasia, tais como: a glândula sebácea e sudorípara responsáveis pela produção de sebo e sudorese, respectivamente e os pêlos e unhas que apresentam funções de proteção [31,32].

Uma lesão de pele é um defeito ou rompimento da sua estrutura e sua gravidade varia de acordo com as camadas envolvidas: Lesões superficiais atingem a derme, lesões profundas superficiais atingem o tecido subcutâneo (hipoderme), e lesões profundas totais atingem os músculos e as suas estruturas adjacentes [33].

Traumatismos, queimaduras, úlceras por pressão, úlceras por hipertensão venosa, feridas em membros inferiores de indivíduos diabéticos e feridas por radioterapia são exemplos de algumas das etiologias de feridas encontradas na prática clínica [34].

Compreender o processo cicatricial é de grande importância para a avaliação evolutiva da ferida porque os produtos para o tratamento de uma ferida podem variar de acordo com a fase do processo cicatricial [35].

A cicatrização pode ser entendida como um conjunto de processos que se iniciam logo após a ocorrência de uma lesão, em perfeita e coordenada cascata de eventos celulares, moleculares e bioquímicos que interagem para que ocorra a reconstituição epitelial [36]. Ela é uma resposta inflamatória aguda, com edema e formação de exsudado seroso, provocando morte celular, ruptura dos vasos sanguíneos, seguidos por coagulação e alteração da vascularização [37].

A cicatrização é um processo complexo composto por quatro fases: homeostase (coagulação), inflamação, granulação (proliferação celular, formação de tecido) e reepitelização (remodelação do tecido), as quais coincidem no decorrer do tempo. O mecanismo envolve vários tipos celulares, fatores bioquímicos e moléculas extracelulares. Depois que um tecido é

danificado, a coagulação minimiza a perda de fluido corpóreo, além de formar uma barreira que protege a ferida e serve de suporte ao crescimento celular. Ao mesmo tempo, as plaquetas presentes no coágulo iniciam a cascata de cicatrização por meio da liberação de compostos quimioatrativos e fatores de crescimento. Células inflamatórias, como os granulócitos e os macrófagos, penetram na ferida, protegendo o tecido de partículas estranhas. Os macrófagos também liberam citocinas pró-inflamatórias que possuem papel importante no processo de cicatrização, pois induzem a migração celular, assim como a proliferação de fibroblastos e queratinócitos, além de estimular a síntese de componentes da matriz extracelular. Na fase de granulação, o tecido da derme se reconstitui e, por fim, na fase de re-epitelização, a epiderme é restaurada [38].

A etapa de cicatrização é prejudicada tanto pelo excesso de exsudação, o qual aumenta a chance de colonização bacteriana, quanto pelo leito ressecado. Uma ferida seca favorece a desvitalização dos tecidos e exige maior atividade metabólica, sendo necessário mais tempo para cura, por causa da necessidade de umidade para a ação das enzimas. Colagenases e proteinases possibilitam a migração de células, epitelização, para as áreas úmidas da ferida, onde está presente a fibrina. Ou seja, quando uma ferida está seca, as células epiteliais necessitam de uma penetração maior na lesão, aumentando o tempo de cicatrização. A crosta também dificulta a visualização do processo de cicatrização e pode impedir o diagnóstico precoce de infecções [37].

### **3.2 CURATIVOS**

A escolha do curativo ideal é importantíssima, pois a seleção inadequada de um curativo ou seu manuseio errado ou até mesmo a alergia a algum componente do produto podem retardar o processo de cicatrização [39].

Algumas características, descritas por Malagutti e Kakhiara (2010) [40], são analisadas como critério de escolha do curativo ideal, tais como: custo e acessibilidade, capacidade de absorção, proteção contra contaminação, manutenção do ambiente úmido, frequência de troca, capacidade de aliviar a dor, se são isolantes térmicos, filtro de odores, se são termolábeis, se podem se desnaturar, maleabilidade, transparência, entre outros.

A busca por formulações que atuem acelerando a dinâmica cicatricial e possibilitando um tratamento eficaz que possam trazer maior conforto e breve retorno a qualidade de vida do paciente, tem sido cada vez maior. Vários materiais como o alginato, quitosana, colágeno,

celulose, gelatina e formulações como os hidrogéis, hidrocolóides e películas transparentes são recomendadas como curativos passivos para feridas e queimaduras, devido à sua influência na resposta celular local [41,42,43].

### 3.3 HIDROGÉIS

O desenvolvimento de novos dispositivos que possam ser utilizados como curativos para o tratamento de feridas cutâneas tem se tornado um campo de vasta exploração científica. Para conferir tratamento adequado aos diferentes tipos de lesões, os materiais utilizados devem oferecer condições para a manutenção de ambiente adequado no leito da cicatrização [43]. Dessa forma, surgem os hidrogéis que cumprem de maneira satisfatória com as exigências requeridas no tratamento das diversas lesões.

Os hidrogéis podem ser definidos como estruturas poliméricas tridimensionais, altamente hidrofílicas, cuja principal propriedade é a de absorverem grandes quantidades de água ou fluidos biológicos [44]. Podem ser quimicamente estáveis ou degradarem-se com o tempo, podendo, no limite, desintegrar-se [45].

A propriedade elástica proporciona fácil aplicação e remoção da ferida, favorecendo a cicatrização sem qualquer dano. Têm a capacidade de diminuir a temperatura de feridas cutâneas, proporcionando um efeito calmante e de resfriamento [46].

A aplicação de matrizes poliméricas - hidrogéis - tem sido amplamente estudada nos últimos anos. Polímeros biodegradáveis sintéticos ou naturais, como a quitosana, amido e o ácido polilático-co-glicólico (PLGA), apresentam propriedades que permitem o desenvolvimento de sistemas biodegradáveis [47].

As principais ações do hidrogel são: hidratação de feridas secas; promoção da autodestruição celular (autólise); mantém a ferida úmida, absorvendo o exsudato; alívio da dor, pelo seu elevado índice de umidade e hidratação das terminações nervosas [46]. E apresenta características tais como biodegradabilidade, biocompatibilidade, hidrofiliabilidade, estabilidade química, capacidade de sorção e desorção de diferentes solutos [48].

Os hidrogéis são usualmente constituídos de moléculas hidrofílicas que são reticuladas por ligações químicas ou outras forças coesivas como interações iônicas, ligações secundárias por ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas [49].

A natureza macia e elastomérica dos hidrogéis minimiza as irritações mecânicas e de

fricção com tecidos das vizinhanças, não causando dor e nenhum dano a membranas mucosas ou ao íntimo dos vasos sanguíneos, sem infecção [50].

Atualmente, existe um vasto leque de materiais que podem ser utilizados como base para um hidrogel para aplicação como biomaterial. Deste modo, podem existir hidrogéis preparados a partir de polímeros sintéticos, como por exemplo, poli(álcool vinílico) ou poli(metacrilato de hidroxietila) [51]. Podendo também ter hidrogéis de base natural, ou seja, cujo material de preparação-base seja um polímero de origem natural, como os polissacarídeos ou as proteínas [52].

Desde os primeiros estudos sobre os usos biomédicos dos hidrogéis, muitos tipos foram preparados. Estes podem ser desenvolvidos para responder a mudanças de condições ambientais e a extensão desta resposta pode ser controlada. São fundamentados em polímeros hidrofílicos entrelaçados para impedir a sua dissolução em água podendo, assim, ser empregados para guardar células, fármacos ou proteínas além de bioativos naturais como os óleos essenciais. Muitas composições poliméricas têm sido utilizadas na fabricação de hidrogéis. Estas composições podem ser divididas entre hidrogéis de polímeros naturais, hidrogéis de polímeros sintéticos e combinação das duas classes. Os sistemas poliméricos mais usuais são à base de polissacarídeos e/ou poliésteres [49,53].

O emprego de polímeros sintéticos em formulações com quitosana para obtenção de hidrogéis permite melhorias no desempenho destes materiais quanto à resposta a estímulos do meio e aprimoramento das propriedades mecânicas [49].

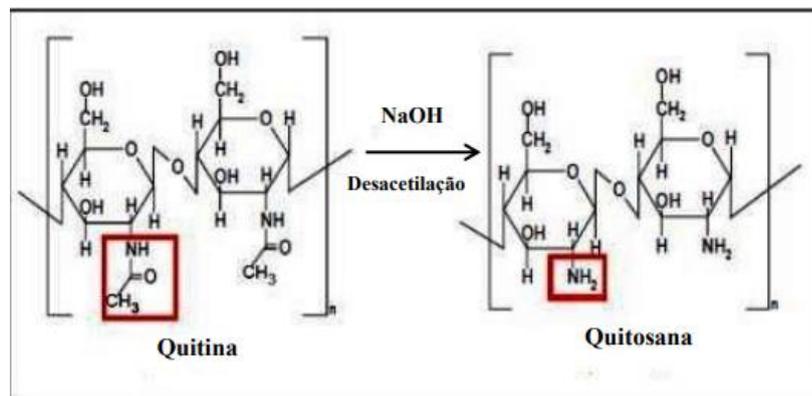
Gonzalez et al. (2014) [54], produziram hidrogéis nanocompósitos de poli(álcool vinílico)/nanofibras de celulose e investigaram a utilização destes como curativo em feridas. Os autores observaram que a incorporação de nanofibras melhorou as propriedades mecânicas e de barreiras contra bactérias, o que impossibilitou a penetração de bactérias na pele durante 15 dias. Já Yuvaraja et al. (2017) [55] desenvolveram esferas de quitosana/poli(vinil esferas de álcool)/óxido de zinco (CS/PVA/ZnO), como novo agente antibacteriano em ferida com propriedades curativas. Silva et al. (2016) [56] prepararam blendas de amido fosforilado com quitosana e PVA visando o uso em bandagens, filmes agrícolas e também como fonte de matéria orgânica no solo, onde foi observado que os filmes podem ser utilizados como curativos, por apresentarem boas características de permeabilidade ao vapor d'água, flexibilidade, alta capacidade de absorção e biodegradabilidade. O que atesta a importância do uso de hidrogéis contendo os mais variados bioativos no tratamento de feridas.

### 3.4 QUITOSANA

A quitosana é um polissacarídeo natural que, juntamente com seu precursor, a quitina, está se tornando cada vez mais importante no campo da biomedicina, engenharia de alimentos, biotecnologia, agricultura, cosméticos, entre outros [57].

O pesquisador Rouget obteve pela primeira vez a quitosana em 1859, ao submeter a quitina a um tratamento com uma solução de hidróxido de potássio aquecido [58].

É um polissacarídeo linear, de grande abundância na natureza, encontrada no exoesqueleto de artrópodes (compreendendo crustáceos, insetos), algas e paredes celulares de alguns fungos. Quando em soluções alcalinas através da desacetilação da quitina, produz a quitosana, onde os grupamentos acetamida ( $-\text{NHCOCH}_3$ ) presente na quitina são transformados em grupos amino ( $-\text{NH}_2$ ) em graus variados, conforme ilustradas na Figura 2 [13, 59].



**Figura 2:** Estrutura molecular da quitina e quitosana, respectivamente.

**Fonte:** Kumar (2000) [13].

O grau de desacetilação (GD) ou grau de acetilação (GA) é uma das mais importantes propriedades da quitosana, sendo fundamental o seu conhecimento. Enquanto o GD relaciona a quantidade de unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose ao número total de unidades da cadeia polimérica, o GA determina a proporção de grupos acetamido presentes no biopolímero [13,60].

Dependendo do processo de desacetilação ao qual a quitosana é submetida, uma grande variedade no grau de acetilação pode acontecer, gerando alterações nas propriedades físico-químicas como  $\text{pK}_a$ , solubilidade e viscosidade do polímero [61]. O que pode determinar o seu tipo de aplicação.

Os vários campos de emprego da quitosana estão apresentados na Tabela 1.

	<b>Atuação/ação</b>
<b>Indústria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Purificação de águas residuárias de indústrias</li> <li>✓ Estabilizantes de gorduras em preparações de alimentos</li> <li>✓ Estabilizante de aromas</li> <li>✓ Meio de troca iônica</li> </ul>
<b>Cosméticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Encapsulação de fragrâncias, pigmentos e ingredientes ativos.</li> <li>✓ Loções e cremes protetores; Umectantes</li> <li>✓ Produtos dentários; Agentes cicatrizantes</li> <li>✓ Xampus e condicionadores</li> </ul>
<b>Saúde/nutrição</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Agente absorvedor de gorduras; Redução de colesterol LDL</li> <li>✓ Regeneração de ferimentos</li> <li>✓ Auxiliar no controle da pressão arterial</li> <li>✓ Regenerador de estrutura óssea</li> <li>✓ Redução do nível de ácido úrico</li> <li>✓ Promoção da perda de peso; Auxilia na redução do colesterol</li> <li>✓ Bactericida/antiviral</li> <li>✓ Inibe a formação de placas dentárias</li> <li>✓ Aumenta a absorção de cálcio</li> <li>✓ Membranas artificiais</li> </ul>
<b>Agroindústria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Absorvente na remoção de metais pesados</li> <li>✓ Proteção bactericida de sementes</li> <li>✓ Estabilizante de frutas e verduras perecíveis</li> </ul>
<b>Biotecnologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Suporte de imobilização de enzimas e células microbianas</li> </ul>

**Tabela 1:** Resumo dos principais campos de emprego da quitosana.

**Fonte:** Mendes et al., 2011 [62].

Sua utilização como um biomaterial é devido as suas variadas características, das quais se destacam: biodegradabilidade, biocompatibilidade e atoxicidade, propriedades curativas, antimicrobianas e hemostáticas. Potencialidade na formação de complexos com polieletrólitos como proteínas e polímeros, sendo susceptíveis a modificações químicas. Pode ser utilizada sob a formação de géis, esponjas, filmes e soluções [26,63].

Na engenharia tecidual, a quitosana possui atividades biológicas que aceleram a recuperação de lesões, estimulam os efeitos do sistema imunológico, além de atuar como um composto bacteriostático e fungistático, inibindo a proliferação dos micro-organismos através da formação de uma ligação entre os grupos amínicos protonados e os micro-organismos, ocasionando uma aglutinação das células microbianas, propriedades muito desejáveis no tratamento de ferimentos de pele [64-66].

Archana et al. (2015) [67] prepararam em seus estudos filmes à base de quitosana, poli(vinil pirrolidona) (PVP) e nanopartículas de óxido de prata observaram-se excelentes resultados para aplicação em processos de cicatrização de feridas. Além de uma boa capacidade de dilatação que é um dos fatores importantes para a redução do risco de desidratação de feridas, também apresentaram boa atividade antibacteriana.

De acordo com Muzzarelli (2009) [48], testes feitos em feridas tratadas com quitosana indicaram que as fibras de colágeno formadas eram finas e mais maduras em relação às provenientes da cicatrização normal e seu arranjo era mais próximo ao encontrado na pele. Em sete dias, as feridas estavam completamente re-epitelizadas, os tecidos de granulação haviam sido quase completamente substituídos por fibroses e os folículos capilares estavam quase cicatrizados. Vários curativos obtidos a partir da quitosana estão disponíveis comercialmente na forma de não-tecidos, nanofibrilas, compósitos, filmes e esponjas. Alguns deles estão listados na Tabela 2 a seguir.

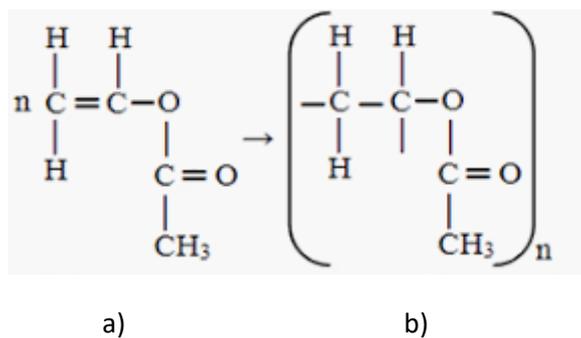
<b>Nome e Fabricação do Curativo</b>	<b>Descrição</b>
<b>Chitodine* - IMS</b>	Pó de quitosana com iodo elementar.
<b>Chitoflex* - HemCon</b>	Bandagem à base de quitosana.
<b>Chitopack C* - Eisai</b>	Quitosana em forma de fibras finas semelhantes ao algodão.
<b>Chito-Seal* - Abbott</b>	Material não-tecido recoberto com gel de quitosana.
<b>HemCon* - HemCon</b>	Aceito de quitosana liofilizado.

<b>Tegasorb* - 3M</b>	Curativo contendo partículas de quitosana com alta capacidade de absorção.
<b>TraumaStat* - Ore-Medix</b>	Quitosana liofilizada contendo sílica altamente porosa.
<b>Vulnosorb* - Tesla-Phama</b>	Esponja liofilizada de colágeno e quitosana.
<b>KytoCel* - Aspen Medical</b>	Fibras de quitosana compactadas em forma de não-tecido.
<b>Aquanova* - Medtrade</b>	Fibras de quitosana e derivadas de quitosana não especificados compactadas em forma de não-tecido.
<b>Celox™ Granules – Celox Medical</b>	Grânulo de quitosana.
<b>Celox™ Grauze – Celox Medical</b>	Gaze de alta densidade impregnada com grânulos de quitosana.

**Tabela 2:** Exemplos de curativos à base de quitosana disponíveis comercialmente [68-70].

### 3.5 Poli (álcool vinílico) – PVA

O PVA foi obtido pela primeira vez em 1924, por Herrman e Haehnel, pela hidrólise do acetato de polivinila, que é a forma de obtenção comercial utilizada até hoje [71]. É um polímero de estrutura química simples que contém grupamentos hidroxila pendentes como ilustrado na Figura 3 [72].



**Figura 3:** Estruturas químicas: a) do acetato de vinila, b) do poli(vinil acetato).

As propriedades básicas do álcool polivinílico dependem do grau de polimerização e do grau de hidrólise. Por suas excelentes propriedades, o PVA tem sido utilizado em um grande número de aplicações industriais [71].

Os hidrogéis de PVA têm sido muito utilizados na confecção de arcabouço, para

aplicação na engenharia de tecidos, por sua alta absorção de água e similaridade ao tecido. Esses materiais têm sido utilizados por ter boa compatibilidade *in vivo* [73], estabilidade química adequada, boa permeabilidade, serem atóxico e possuírem boa resistência mecânica.

A alta porosidade permite que o PVA absorva alto conteúdo de fluido propiciando uma boa troca de nutrientes e resíduos produzidos pelas células. Além disso, os hidrogéis de PVA possuem elasticidade compatível com os tecidos, por exemplo a pele, ajudando na sua integração ao organismo [74]. Pode-se ainda citar a reconstrução e regeneração de cartilagens e produção de órgãos artificiais, para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de medicamentos, e também de curativos, pois proporciona ambiente favorável à cicatrização de feridas [75].

Observou-se que o poli(álcool vinílico)(PVA) exibe baixa adesão celular quando empregado isoladamente, o que desfavorece seu emprego como biomaterial, especialmente no caso de curativos [76]. Entretanto, diversos estudos recentes mostram que membranas à base de quitosana e seus derivados, como a carboximetilquitosana (CMQ), e de PVA apresentam significativa melhora da adesão celular e das propriedades mecânicas quando comparadas às membranas de PVA (76-78).

Misturas de polímeros naturais e sintéticos com potencial uso como hidrogéis em biomateriais representam uma nova classe de materiais que vêm atraindo a atenção de pesquisadores [63].

### **3.6 ÓLEO ESSENCIAL DE MELALEUCA**

As plantas medicinais despertam cada vez mais o interesse de pesquisadores que buscam estudar seu uso terapêutico. Nos últimos anos, ocorreu um aumento significativo na busca por medicamentos alternativos, o que propiciou um avanço nas pesquisas relacionadas com o uso farmacológico das plantas medicinais para a cura dos mais variados tipos de doenças [79].

Os óleos essenciais (OEs) são substâncias naturais voláteis de origem vegetal classificados como GRAS (*Generally Regarded As Safe*), o que os torna atrativos ao consumidor por não apresentarem efeito tóxico, mesmo quando empregados em concentrações relativamente elevadas [80].

São representados por compostos voláteis, de baixa massa molar, responsáveis por um amplo espectro de atividades antimicrobianas e outras propriedades medicinais [18]. Sendo representados por líquidos aromáticos e voláteis extraídos de componentes das plantas como raízes, flores, caules, folhas, sementes, frutos e da planta inteira [19].

Na constituição dos óleos essenciais pode-se encontrar cetonas, hidrocarbonetos, alcoóis, aldeídos, éteres, ésteres, fenóis entre outros, mas predomina uma mistura de derivados fenilpropanóides ou de terpenóides [81].

Os óleos essenciais são utilizados há séculos como flavorizantes em alimentos, na fabricação de cosméticos e perfumarias, e farmacologicamente com fins medicinais, o que tem estimulado a procura por substâncias biologicamente ativas e eficazes, especialmente sobre micro-organismos. Outro aspecto é que pelo fato de serem naturais e biodegradáveis, geralmente apresentam baixa toxicidade aos mamíferos e podem atuar sobre várias moléculas alvo ao mesmo tempo, quando comparado a fármacos sintéticos. Assim, tornam-se substâncias chave para a pesquisa de novos medicamentos [17].

As pesquisas sobre a ação dos óleos essenciais de algumas plantas têm ficado mais populares, porque muitas drogas sintéticas são relacionadas a efeitos colaterais desagradáveis, como a nefrotoxicidade e a ototoxicidade [82].

Assim como o fato de muitos micro-organismos causarem diversas enfermidades e terem se mostrado resistentes aos tratamentos convencionais também tem impulsionado a busca por tratamentos baseados na medicina natural [83].

Dentre os óleos essenciais, destaca-se o de melaleuca, já utilizada há algum tempo por sua ação antifúngica. De acordo com Silberto Azevedo (2010) [84], a melaleuca é uma planta nativa da Austrália. Essa planta pertence à família *Myrtaceae*, que é composta por vários gêneros e cerca de 3500 espécies distribuídas por todo o mundo, preferencialmente, nas zonas tropicais e subtropicais da América e da Austrália. Estão amplamente distribuídas pelas florestas brasileiras e muitas de suas espécies são cultivadas por conta de seus frutos comestíveis, com finalidade ornamental, como fonte de madeira, ou ainda como fonte de essências de valor comercial. É considerada potente agente anti-séptico, antifúngico e parasiticida natural, não tóxica e não irritante para os tecidos, sendo largamente testado em clínicas e laboratórios [85,86].

O óleo essencial de melaleuca foi obtido pela primeira vez em 1925 por Arthur Penfold, curador do Museu Australiano de Artes e Ciências Aplicadas, que o destilou e também avaliou suas propriedades germicidas com ampla ação bacteriana e antifúngica. Possui a capacidade de impedir a resistência de bactérias quanto a sua ação. Seus principais componentes

são:  $\alpha$  - Terpineol (6,7%); Terpineol-4-ol (40%);  $\alpha$  - Terpinene (10,8%);  $\gamma$  - Terpinene (22,3%);  $\rho$  - Cymene (5,7%); 1,8 - Cineol (3%). O óleo de melaleuca é considerado 12 vezes mais forte que alguns desinfetantes químicos como o ácido carbólico, ou o fenol, o que comprova que é um antisséptico muito poderoso. A cor do óleo pode variar de verde pálido até incolor como água [83,85].

Atualmente, existe O Burnshield® (*United Medical*, Brasil), hidrogel à base de melaleuca alternifolia. É um novo curativo comercial concebido para tratamento agudo de queimaduras [87,88]. Apresenta em sua composição 96% de água, 1,03% de óleo de melaleuca alternifolia, e agentes emulsificantes, possuindo um pH de 5,5–7,0 [89,90].

Para tanto, sugere-se que o hidrogel à base de PVA/CS em conjunto com bioativos naturais do tipo melaleuca possa apresentar potencial de uso no tratamento de lesões cutâneas, especialmente, para queimaduras, em virtude do amplo espectro de ação biológica e cicatrizante dos materiais envolvidos na mistura.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. Materiais**

Os materiais utilizados na preparação dos hidrogéis foram: o poli(álcool vinílico) (PVA) com grau de hidrólise de 80% e massa molar ponderal média (Mw) de 9.000 a 10.000 g/mol, fornecida pela Sigma-Aldrich, (São Paulo – SP), o ácido láctico empregado como solvente, oriundo da Casa da Química Indústria e Comércio Ltda (São Paulo – SP), a quitosana (CS), sob a forma de pó, com grau de desacetilação de 85%, proveniente da Polymar (Fortaleza – CE), o óleo essencial de melaleuca, em frascos de 10ml, 100% puro e natural da Phytoterápica, foram adquiridos no Mundo Verde/Rio de Janeiro-RJ e usados como recebidos. E apresenta-se incolor e com odor forte e característico do próprio óleo. Também foi utilizado o tensoativo Praepagem HY adquirido pela Oxiteno S.A. Indústria e Comércio de São Paulo.

## **4. 2. Metodologia**

### **4.2.1. Preparação da solução de poli (álcool vinílico) (PVA) com adição de 3% de óleo de melaleuca**

A solução de PVA a 1% (m/v) de concentração foi preparada através da dissolução de 0,5g de pó do polímero em 50mL de água destilada, sob agitação magnética à 70°C por 2h. Em seguida, foi adicionado 3% v/v de óleo de melaleuca e 1,5% v/v de tensoativo Praepagem HY em relação ao volume da solução, onde toda a solução permaneceu sob agitação magnética por mais 3h. Por fim, foi vertida numa placa de Teflon com diâmetro de 10 cm e submetida à evaporação do solvente em estufa com circulação e renovação forçada de ar à 40°C por 48h para a formação de hidrogéis biodegradáveis sob forma de filme.

### **4.2.2. Preparação da solução de quitosana (CS) com adição de 3% de óleo de melaleuca**

A solução de CS foi preparada a partir da dissolução de 0,5g de quitosana em 50mL de ácido láctico. Para a solubilização e homogeneização, a solução foi submetida a agitação magneticamente à 45°C por 2h. Em seguida, a solução de CS passou pelo processo de filtração através de uma peneira recoberta por uma camada de algodão, para a retirada dos contaminantes. Logo após, foi adicionado 3% v/v de óleo de melaleuca e 1,5% v/v de tensoativo Praepagem HY em relação ao volume da solução de CS que ficou sob agitação magnética por mais 3h. Por fim, a solução foi vertida numa placa de Teflon com diâmetro de 10 cm e submetida à evaporação do solvente em estufa com circulação e renovação forçada de ar à 40°C por 48h para a formação do hidrogel sob forma de filme.

### **4.2.3. Preparação dos hidrogéis biodegradáveis PVA/CS com adição de 3% de óleo de melaleuca**

Após a preparação da solução de PVA, como descrito anteriormente, foi adicionado um teor em massa de CS à solução de PVA, para obter a composição 1:1 m/V de PVA/CS, sendo, então, submetida à agitação magnética à 45°C por 30min. Posteriormente, incorporado

3% v/v do óleo de melaleuca e 1,5% v/v de tensoativo Praepagem HY em relação ao volume da solução, deixando sob agitação magnética à 45°C por 3h. Em seguida, a solução foi vertida numa placa de Teflon e secas em estufa com circulação e renovação forçada de ar à 40°C por 48h para formação do hidrogel sob forma de filme. O mesmo procedimento foi adotado na preparação do hidrogel PVA/CS na concentração 1:2 m/V, respectivamente.

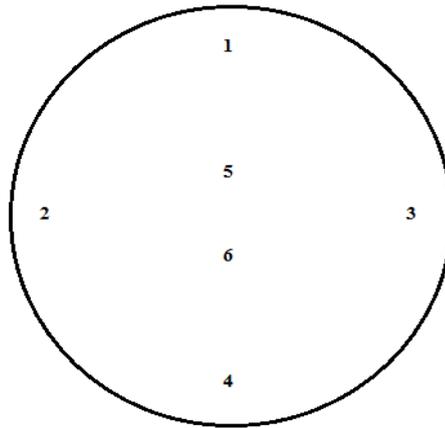
### **4.3. Caracterização**

#### **4.3.1. Avaliação Qualitativa**

A análise qualitativa dos hidrogéis PVA e CS assim como das composições PVA/CS contendo óleo de melaleuca foi realizada levando-se em consideração a coloração, solubilidade, miscibilidade, segregação de fase, presença de poros, fissuras, adesão e flexibilidade ao tato. A preparação dessas amostras assim como a inspeção visual foi avaliada no decorrer do tempo no Laboratório de Materiais Poliméricos da Universidade Federal da Paraíba.

#### **4.3.2 Espessura dos Hidrogéis**

A espessura dos hidrogéis foi avaliada com o auxílio de um micrômetro eletrônico da marca DIGIMESS, com precisão de 0,01mm. O valor de espessura dos hidrogéis foi obtido através de uma média de 6 pontos para cada composição conforme Figura 4. A medição da espessura foi também realizada no Laboratório de Materiais Poliméricos da Universidade Federal da Paraíba.



**Figura 4:** Representação esquemática dos pontos usados nos hidrogéis para determinação dos valores médios de espessura.

### 4.3.3 Molhabilidade por Ângulo de Contato

A medida do ângulo de contato foi feita para avaliar a hidrofiliabilidade dos hidrogéis com diferentes tipos de fluidos (água destilada e PBS); importante parâmetro para cicatrização de feridas.

A determinação da molhabilidade por ângulo de contato foi realizada usando um equipamento adaptado, construído por professores e alunos do Departamento de Engenharia de Materiais da UFPB, ilustrado na Figura 5. A análise foi feita em triplicata com o auxílio de uma micropipeta. Uma gota com volume de 10  $\mu\text{L}$  de solução foi gotejada sobre o hidrogel e fotografada, no intervalo de 5 segundos, devido à rápida variação do ângulo com o tempo. Em seguida, as fotografias foram importadas para o software SURFTENS 4.5 e em cada gota eram demarcados sete pontos sobre sua superfície e seus valores médios computados. Este procedimento foi realizado 5 vezes para cada composição de hidrogel.

As análises foram realizadas à temperatura de  $(20 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ , umidade relativa do ar de 60%, usando como fluidos a água destilada com pH de 5,5 e PBS com pH de 7,2.



**Figura 5:** Equipamento utilizada para medição do ângulo de contato dos hidrogéis.

#### 4.3.4 Grau de Intumescimento

O grau de intumescimento dos hidrogéis nas diferentes proporções foi avaliado através da imersão das referidas amostras em meio tampão de PBS (pH = 7,2) e em água destilada (pH = 5,5) seguindo a norma ASTM D 570–98. As amostras nas dimensões 2x2 cm foram levadas a estufa por 24h na temperatura de 100°C, em seguida foram imersas em 10 ml de PBS e água destilada e analisadas por 1, 2 e 3h. Após cada intervalo, as amostras foram previamente secas com papel absorvente e pesadas, com o intuito de obter o peso úmido. Esse ensaio foi realizado no Laboratório de Materiais Poliméricos da Universidade Federal da Paraíba.

O cálculo de intumescimento foi realizado em triplicata de acordo com a Equação 1 (PAL et al., 2006):

$$Gi = \left[ \frac{M_f - M_i}{M_i} \right] * 100 \quad (1)$$

Sendo:  $G_i$  é o grau de intumescimento em porcentagem (%),

$M_i$  é a massa inicial determinada antes do intumescimento (g) e

$M_f$  é a massa final determinada após o intumescimento (g).

#### **4.3.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

A superfície dos hidrogéis de PVA e CS puros assim como das misturas PVA/CS nas diferentes proporções, foram analisados num microscópio eletrônico de varredura, modelo FEI Quanta 450, usando um detector de elétrons secundários sob vácuo, com corrente de 25 mA, tensão de aceleração de 10 kV. A superfície das membrans foi recoberta com uma fina camada de ouro, de 22,5 nm de espessura, utilizando um metalizador Emitech K550X. Esta análise foi realizada no Laboratório de Solidificações Rápidas (LSR) da Universidade Federal da Paraíba.

#### **4.3.6 Difractometria de Raios-X (DRX)**

As medidas de DRX foram conduzidas à temperatura ambiente em um equipamento Shimadzu XDR-6000, utilizando radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ), tensão de 40kV e uma corrente de 30 mA, numa faixa de 5 à 50°. A velocidade de varredura empregada foi de 1°/min. Esta análise foi realizada no CERTBIO da Universidade Federal de Campina Grande.

### **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **5.1 Avaliação Qualitativa**

O aspecto visual dos hidrogéis biodegradáveis de PVA e CS puros, bem como de suas diferentes composições com adição óleo de melaleuca, está ilustrado na Figura 6. Observa-se que a coloração do hidrogel de CS + 3% OM apresenta-se com tom caramelo sendo notável também uma má dispersão, ocorrendo segregação de fases. De acordo com o Certificado de Análises do fornecedor Polymar (2013), a quitosana usada nesse trabalho tem 85% de grau de desacetilação e apresenta cor bege clara sob a forma de pó, o que justifica o tom caramelo obtivo pelo hidrogel. Essa tonalidade foi observada durante a preparação da solução polimérica até a formação do hidrogel sob a forma de filme.

Observando o hidrogel PVA+3% OM constatou uma excelente propriedade óptica de transparência à luz visível, sendo assim, incolor. Tal propriedade é inerente ao PVA conforme reportado na literatura [91]. Também foi observado que dentre os outros filmes, o de PVA + 3% OM obteve a maior flexibilidade, miscibilidade, homogeneidade e aderência, quando

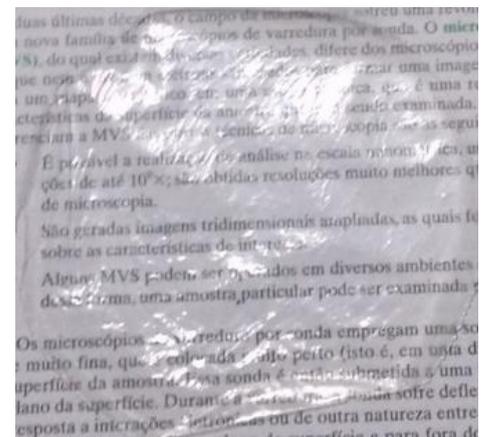
observados macroscopicamente.

As composições de PVA/CS 1:1 + 3% OM e PVA/CS 1:2 + 3% OM, mesmo que misturadas com PVA e OM apresentaram-se com tonalidades também caramelo, tal aspecto pode ser atribuído a própria coloração da quitosana, apresentando tom semelhante ao do CS + 3% OM, tornando a cor mais acentuada à medida que o teor de quitosana foi aumentado na mistura PVA/CS. É notório que a composição PVA/CS 1:1 + 3% OM ainda apresentou regiões de heterogeneidade e com aparência opaca, sendo observado que apesar do uso de tensoativo que garante uma melhor interação entre esses componentes, houve a presença de pequenos aglomerados de gotículas do óleo. Enquanto que a composição PVA/CS 1:2 + 3% OM apresentou uma boa dispersão e distribuição dos componentes na mistura PVA/CS, apresentando uma boa solubilidade, homogeneidade no sistema e uma boa estrutura física. Pode-se dizer que a adição de PVA provocou uma melhora na homogeneização dos hidrogéis, devido a interação PVA+ 3% OM tornando os hidrogéis mais homogêneos quando comparados com o CS + 3% OM.

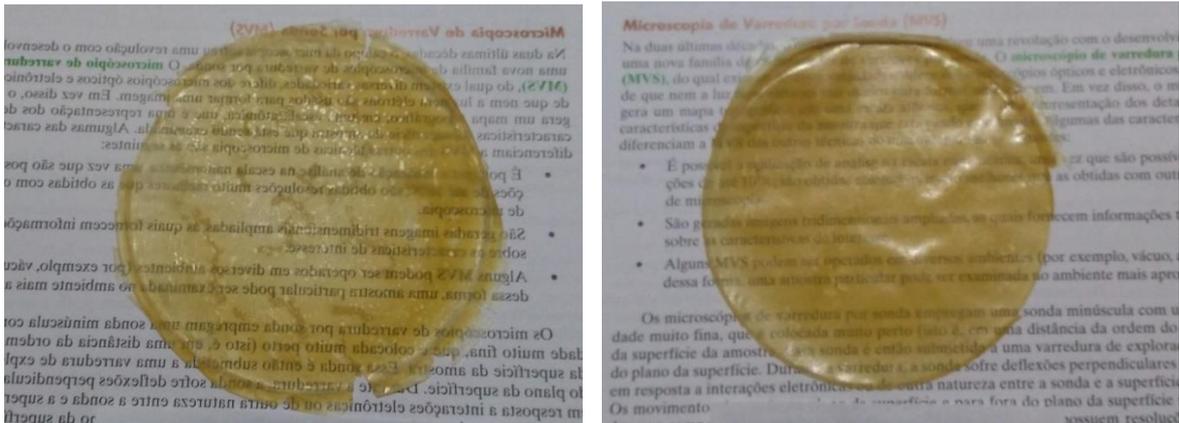
De modo geral, todos os hidrogéis PVA/CS + 3% OM nas proporções 1:1 e 1:2, respectivamente, apresentaram-se translúcidas à luz visível. Por fim, foi observado em todos os hidrogéis contendo CS e OM, um aspecto ressecado que é uma característica desse óleo essencial. Comportamento semelhante também foi reportado por Santos (2018), onde os filmes de CS incorporados também com o óleo de melaleuca mostraram-se menos aderentes e flexíveis assim como ressecados [92].



CS + 3% OM



PVA + 3% OM



PVA/CS 1:1 + 3% OM

PVA/CS 1:2 + 3% OM

**Figura 6:** Aspecto visual dos hidrogéis de CS + 3% OM , PVA/CS 1:1 + 3% OM, PVA/CS 1:2 + 3% OM e PVA + 3% OM.

## 5.2 Espessura dos Hidrogéis

Os materiais candidatos a curativos devem apresentar espessuras que sejam compatíveis à da pele. E com o intuito de investigar esse importante parâmetro, as medidas de espessura dos hidrogéis biodegradáveis de PVA e CS puros, bem como de suas diferentes composições com adição óleo de melaleuca estão apresentadas na Tabela 3.

No geral, os hidrogéis apresentaram-se com espessuras variando entre 20,0 e 83,35 $\mu$ m. Esta variação estar relacionada à concentração da solução polimérica e com o número de componentes envolvidos na formação dos hidrogéis. Arce (2011), ao estudar películas comestíveis a base de quitosana contendo óleos essenciais de tomilho e alecrim, encontrou valores de espessuras semelhantes aos hidrogéis da presente pesquisa [93]. O hidrogel CS+3% OM apresentou espessura de 53,00 $\pm$  25,74  $\mu$ m e o de PVA+3% OM obteve espessura de 20,66  $\pm$  14,32 $\mu$ m.

Ao misturar o PVA com a quitosana na proporção 1:1 contendo óleo de melaleuca (PVA/CS 1:1 + 3% OM) observou-se um aumento no valor médio de espessura para 67,16  $\mu$ m em relação aos hidrogéis PVA e CS puros contendo óleo melaleuca. O mesmo ocorreu para o hidrogel PVA/CS 1:2+3% OM, que obteve um valor médio de espessura de 83,50  $\pm$  11,77 $\mu$ m, maior do que o observado para a composição PVA/CS 1:1 + 3% OM, o que já era esperado, uma vez que o teor de quitosana nessa composição foi maior. Comportamento similar também foi observado por Silva et al. (2015) [34].

De acordo com os resultados conclui-se que o teor dos componentes, a concentração e volume da solução polimérica usada na formação dos filmes e bioativos incorporados influenciam no aspecto físico das membranas, alterando inclusive, seus valores de espessura.

Verifica-se que as membranas produzidas nesta pesquisa, exibiram espessuras com valores aproximados aos reportados pelo curativo Biofill que tinha como espessura média 36  $\mu\text{m}$ , que em 2011 era o único curativo biosintético produzido no mundo. O Biofill, trata-se de uma película de celulose pura micro fibrilar Biosintética, obtida por biossíntese de bactérias do gênero *Acetobacter* [95].

Constatou-se que todos os hidrogéis preparados nesse estudo possuem espessuras menores que a pele, como pode ser observado na Tabela 3. A pele contém espessuras variáveis ao longo do corpo, podendo ser menor que 100  $\mu\text{m}$  nas pálpebras e chegar até 1000  $\mu\text{m}$  nas palmas das mãos [96].

<b>Amostras</b>	<b>Espessura (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>CS+3% OM</b>	53,00 $\pm$ 25,74
<b>PVA/CS 1:1+3% OM</b>	67,16 $\pm$ 25,26
<b>PVA/CS 1:2+3% OM</b>	83,50 $\pm$ 11,77
<b>PVA+3% OM</b>	20,66 $\pm$ 14,32

**Tabela 3:** Valores médios de espessura para as diferentes composições de hidrogéis.

### 5.3 Molhabilidade por Ângulo de Contato

Segundo Silva et al. (2007) [97] o ângulo de contato ou ângulo de molhabilidade, representa o valor em graus que uma determinada substância líquida forma com a superfície. O ângulo de contato está correlacionado com a rugosidade da superfície dos biofilmes, e aumenta com o aumento da rugosidade. É obtida por meio das tensões superficiais associadas à sua energia superficial, pois são elas que produzem um maior espalhamento ou aderência da gota na superfície [98].

Os estados de molhabilidade podem ser classificados como superhidrofílico com ângulos de contato menores que  $40^\circ$ , hidrofílico entre  $40$  e  $90^\circ$ , hidrofóbico entre  $90$  e  $120^\circ$ , e superhidrofóbico com ângulos maiores que  $120^\circ$  [99].

As medidas de ângulo de contato para a análise do caráter hidrofílico/hidrofóbico das membranas de PVA, CS incorporadas com óleo de melaleuca em água destilada (pH= 5,5) e PBS (pH= 7,2) estão apresentadas nas Tabela 4 e 5.

O ângulo de contato para o hidrogel de quitosana pura apresenta valores muito variáveis. Shi *et al.* (2008) [100] e Zheng *et al.* (2009) [101], obtiveram valores próximos de  $70^\circ$ , para quitosana com grau de desacetilação em 71% e 83,7% respectivamente, relativo ao pH 5,5 (água destilada). Para o hidrogel CS+3% OM desta pesquisa relatou um ângulo de contato de  $23,16 \pm 2,52$  em água destilada que estava em pH 5,5, sendo a quitosana com grau de desacetilação de 85%. Atribui-se a hidrofiliabilidade da quitosana aos grupos hidroxila e amino presentes em sua estrutura [102]. As cargas positivas, que surgem quando os grupos amino encontram-se protonados, diminuem a energia livre da superfície, melhorando a molhabilidade dos filmes [101]. Então, tem-se que quanto maior o grau de desacetilação da quitosana menor será o ângulo de contato.

Enquanto que a mistura PVA/CS 1:1+3% OM apresentou resultado de  $30,06 \pm 3,69$ , sendo o maior ângulo de contato em água destilada, e no hidrogel PVA/CS 1:2+3% OM, alcançou o resultado de  $24,01 \pm 1,72$ . Por fim o PVA + 3% OM com medida de  $22,56 \pm 1,72$ . No geral não houve resultados com diferenças discrepantes.

Quando em PBS os hidrogéis se apresentaram da seguinte forma, CS+3% OM com  $34,85 \pm 4,87$ , PVA/CS 1:1+3% OM com  $32,49 \pm 1,12$ , PVA/CS 1:2+3% OM com  $22,80 \pm 1,81$  e PVA + 3% OM com  $27,89 \pm 1,25$ . Os hidrogéis apresentaram valores semelhantes de molhabilidade para os dois fluidos com um discreto aumento quando em PBS para os hidrogéis CS+3% OM e PVA/CS 1:1, onde deve-se ressaltar que a quitosana não possui uma boa interação em meios básicos.

Pode-se notar que de uma forma geral, a incorporação do óleo de melaleuca nos hidrogéis de CS, PVA e em suas respectivas misturas proporcionou um melhoramento na molhabilidade dos hidrogéis em ambos os fluidos.

Outro aspecto a ser observado nos hidrogéis através do MEV e que afeta diretamente a molhabilidade é a presença de superfícies rugosas, ou seja, a rugosidade está relacionada diretamente com o caráter hidrofílico, pois significa maior superfície de contato e por

consequência maior interação com o líquido, resultando em um menor ângulo de contato. Tal comportamento foi observado em geral para todas as amostras em estudo.

Os ângulos de contato obtidos, para os hidrogéis desta pesquisa, indicam um caráter superhidrofílico, uma vez que todas as composições apresentaram valores de ângulos de contato inferiores à 40°. Tal resultado mostra que os hidrogéis encontram-se adequados para uso em lesões da pele, pois permitem uma umidade quando em contato com exsudato da ferida, fator esse que colabora na cicatrização.

<b>Amostras</b>	<b>Ângulo de Contato (°)</b>
<b>CS+3% OM</b>	23,16 ± 2,52
<b>PVA/CS 1:1+3% OM</b>	30,06 ± 3,69
<b>PVA/CS 1:2+3% OM</b>	24,01 ± 1,72
<b>PVA+3% OM</b>	22,56 ± 1,72

**Tabela 4:** Valores médios de molhabilidade por ângulo de contato dos hidrogéis em água destilada (pH =5,5).

<b>Amostras</b>	<b>Ângulo de Contato (°)</b>
<b>CS+3% OM</b>	34,85 ± 4,87
<b>PVA/CS 1:1+3% OM</b>	32,49 ± 1,12
<b>PVA/CS 1:2+3% OM</b>	22,80 ± 1,81
<b>PVA+3% OM</b>	27,89 ± 1,25

**Tabela 5:** Valores médios de molhabilidade por ângulo de contato dos hidrogéis em PBS (pH = 7,2)

#### 5.4 Grau de Intumescimento

O intumescimento de membranas biodegradáveis pode ser relatado como o aumento do volume do polímero que as constitui, devido a sua imersão em um determinado fluido. Esse processo estar relacionado com a entrada de fluido na matriz por capilaridade e/ou difusão. A medida que uma membrana é imersa em um fluido, o intumescimento ocorre até que a força osmótica que fortalece a reticulação da rede polimérica seja balanceada [99].

Essa habilidade em absorver e reter fluido é um fator importante em materiais implantáveis, pois ela permite a absorção de fluidos corpóreos e a transferência de nutrientes e metabólitos que favorece num melhor processo de cicatrização [104].

Os resultados de intumescimento em água destilada (pH 5,5) e PBS (pH 7,2) para os hidrogéis contendo óleo, estão exibidos nas Tabelas 6 e 7.

Na primeira hora pode-se observar uma rápida absorção dos fluidos para todas as amostras. Pode-se verificar que a CS + 3% de OM quando em água destilada apresentou um decréscimo em 2h, o que pode ser explicado pela perda do óleo, e em seguida voltou a intumescer. O que se verifica é que na quitosana, há predominância dos grupos amino caracterizados por ligações covalentes (N-H), onde a eletronegatividade das ligações gera sítios de alta polaridade, tornando, assim, favorável o rearranjo das moléculas de água em torno desses sítios. Essa característica estrutural, associada aos grupos acetamido caracterizam um material com alto grau de afinidade e retenção de água [105].

Já o PVA + 3% OM apresentou dissolução completa em menos de uma hora, tanto em água destilada quanto em PBS. Por ser um polímero hidrofílico, a absorção de fluidos pelo hidrogel pode resultar em uma troca de interações entre a cadeia do PVA e do fluido, promovendo a perda de massa pela dissolução do PVA durante o processo de intumescimento [106].

A composição PVA/CS 1:1+3% OM, apresentou um decréscimo do grau de intumescimento ao longo do tempo quando submersa nas duas soluções, por conter 50% de PVA, acelerando o processo de perda de massa, devido a solubilização do PVA. Entretanto, PVA/CS 1:2+3% OM, obtendo resultados crescentes em função do tempo e maior grau de intumescimento ao fim do ensaio em ambos os fluidos utilizados, onde pode-se explicar através da combinação e interação das estruturas do PVA e CS, no qual promovem um rearranjo mais estável na estrutura do material.

Kim et al. (2005) [107] e Oliveira (2013) [108] comprovaram em seus estudos que a aplicação das membranas de quitosana é limitada na regeneração tecidual guiada (RTG), pelo fato de apresentarem alta afinidade com água. Podendo concluir que a incorporação do óleo de melaleuca melhorou os resultados de intumescimento nos hidrogéis contendo quitosana.

<b>Grau de Intumescimento (%)</b>			
<b>Amostras</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>3 h</b>
<b>CS+3% OM</b>	841,80±205,02	653,67±38,96	889,17±48,42
<b>PVA/CS 1:1+3% OM</b>	813,35±34,16	625,49±63,22	587,05±132,27
<b>PVA/CS 1:2+3% OM</b>	594,72±112,22	715,47±116,36	1050,65±474,07
<b>PVA+3% OM</b>	--	--	--

**Tabela 6:** Intumescimento das membranas puras de PVA e CS assim como as misturas PVA/CS contendo 3% OM, em água destilada (pH = 5,5).

<b>Grau de Intumescimento (%)</b>			
<b>Amostras</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>3 h</b>
<b>CS+3% de OM</b>	510,77±50,98	666,19±215,21	747,97±84,74
<b>PVA/CS 1:1+3% de OM</b>	410,67±17,43	433,81±6,12	223,31±42,59
<b>PVA/CS 1:2+3% de OM</b>	573,61±3,79	532,37±9,89	326,72 ± 46,15
<b>PVA+3% de OM</b>	--	--	--

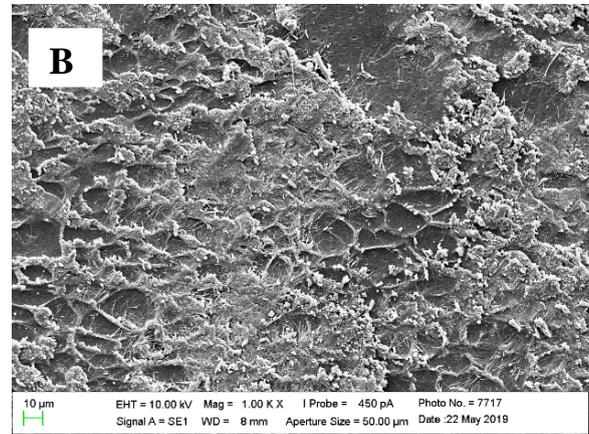
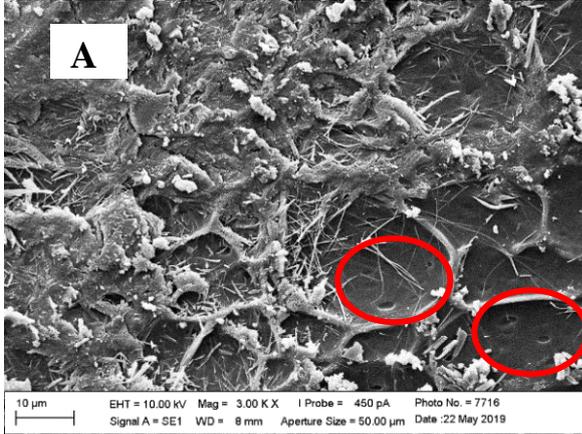
**Tabela 7:** Intumescimento das membranas puras de PVA e CS assim como as misturas PVA/CS contendo 3% OM, em solução PBS (pH = 7,2).

## 5.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

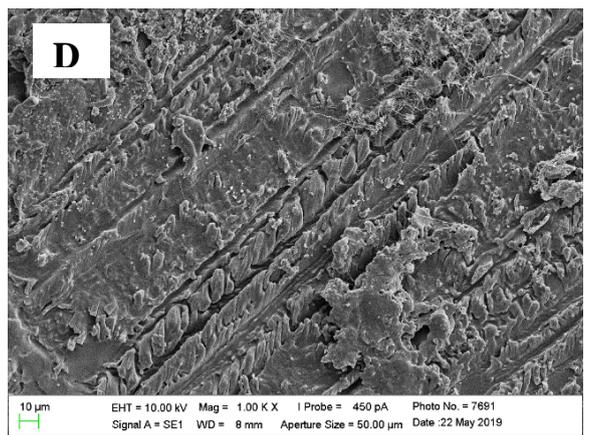
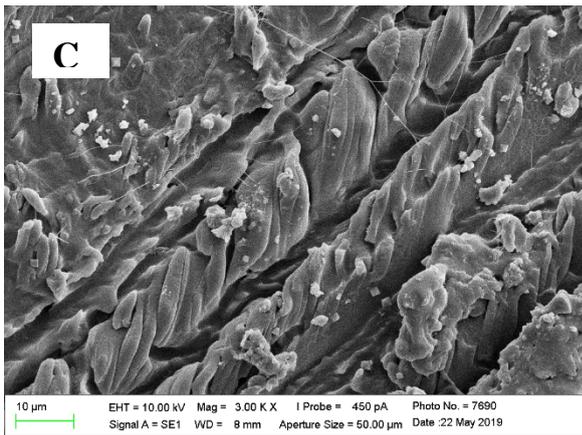
As micrografias obtidas por MEV da superfície dos hidrogéis contendo óleo de melaleuca foram registradas com aumentos de 3000 e 1000 vezes e estão exibidas na Figura 7.

As Figuras 7 A e B, mostram as superfícies da membrana de CS+3%OM. Apresentando superfície com aspecto bastante rugoso, presença de aglomerados pontuais atribuídos possivelmente aos cristais de tensoativo, regiões com acúmulo de óleo (marcado na micrografia, Figura 7A) devido sua imiscibilidade e a presença de filetes caracterizados possivelmente como fibras de algodão oriundas do processo de filtração da solução polimérica. Essas fibras estão presentes em todas as micrografias das composições com quitosana. As micrografias C e D (PVA/CS 1:1 + 3% OM) assim como as micrografias E e F (PVA/CS 1:2 + 3% OM) apresentam morfologia bastante semelhantes entre si, possuindo uma superfície rugosa e heterogênea com presença de grânulos e poucas fibras, porém nas micrografias E e F é possível observar uma melhor interação entre os componentes da mistura, resultando numa melhor homogeneidade.

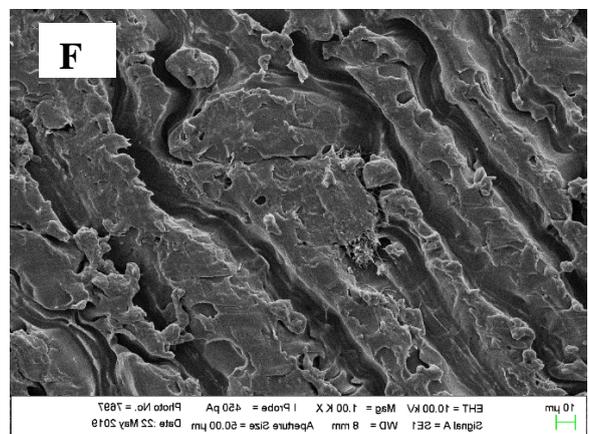
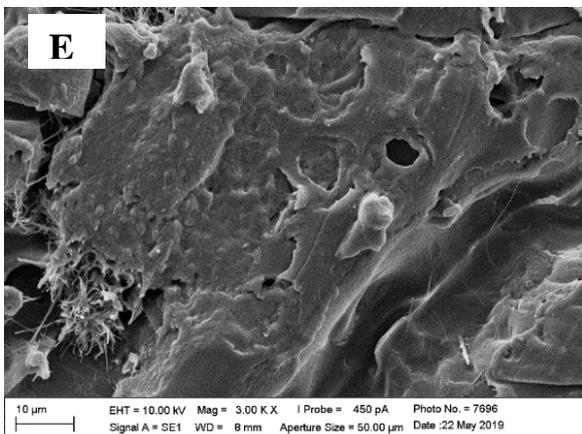
Já as micrografias G e H referentes ao PVA + 3% OM apresentam uma superfície lisa, homogênea, com a presença de pequenos aglomerados de partículas podendo ser atribuídos a presença de cristais de tensoativo no hidrogel.



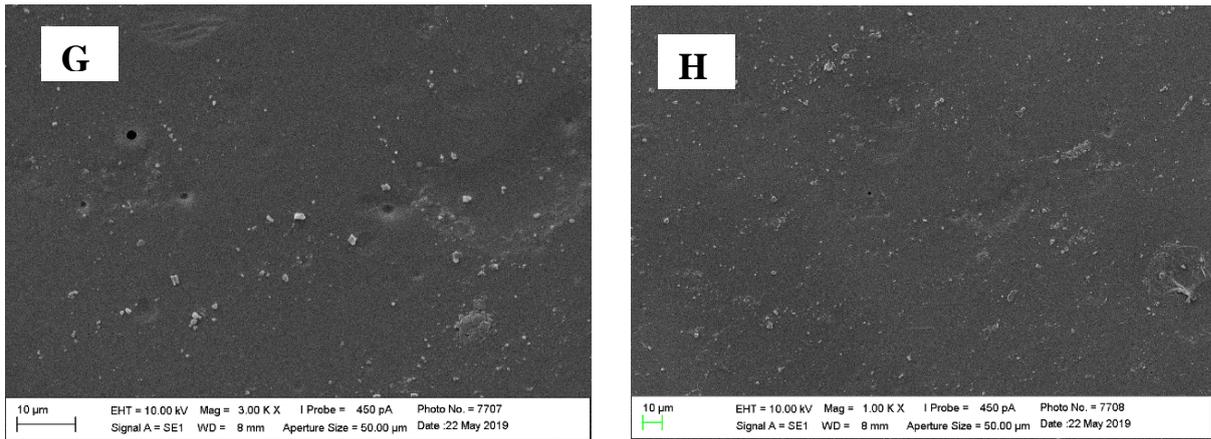
### CS+3% OM



### PVA/CS 1:1+3% OM



### PVA/CS 1:2+3% OM



### PVA+3% OM

**Figura 7:** Micrografias de MEV dos hidrogéis com aumentos de 3000x e 1000x, respectivamente.

## 5.6 Difratometria de Raios-X (DRX)

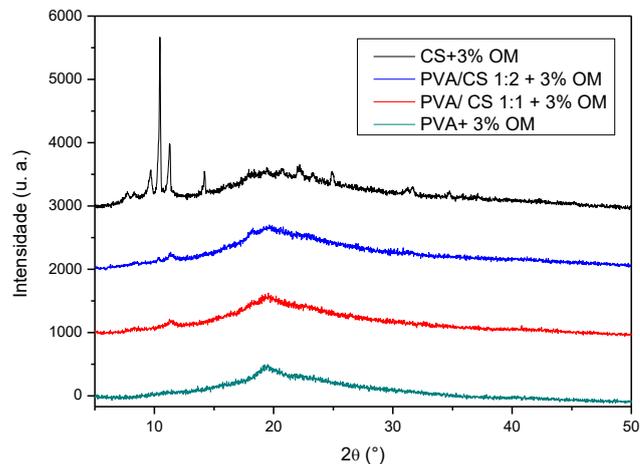
Os difratogramas de raios X para os hidrogéis PVA e CS puros, bem como para suas diferentes composições PVA/CS com adição óleo de melaleuca estão apresentados na Figura 8.

O difratograma da amostra CS + 3 % OM apresentou discretos picos; um com  $2\theta$  próximo de  $9^\circ$  e outro pico bastante alargado e de baixa intensidade com máximo em  $2\theta \sim 20^\circ$ , característicos da fase cristalina da quitosana o que também foi verificado por Lima (2010) em seus estudos com desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos à base de Quitosana/Insulina e Sousa (2012) no desenvolvimento de filmes híbridos de Quitosana/Fosfato de Cálcio com incorporação de vitamina E [109,110]. Segundo Oliveira (2011), a quitosana possui um perfil semicristalino devido às fortes interações intra e intermolecular, caracterizado pelas ligações de hidrogênio formadas entre os grupamentos amino, hidroxila, amida e outros grupos funcionais presentes na molécula de quitosana, fornecendo certa organização à estrutura cristalina da quitosana [79]. Neste difratograma também estão presentes outros picos de maiores intensidades com  $2\theta \sim 10^\circ$ ,  $11^\circ$  e  $14^\circ$ , sendo assim a parte mais cristalina no hidrogel, podendo ser atribuídos aos cristais de tensoativo usado na solução polimérica. Os picos em  $2\theta \sim 19^\circ$ ,  $22^\circ$  e  $31^\circ$ , todos de baixa intensidade podem indicar a presença da celulose com estrutura semicristalina no hidrogel. Tal fato pode ser justificado pelo método de filtração utilizado na solução de quitosana, deixando alguns resíduos

de algodão, o que foi semelhante ao encontrado por Teixeira et al. (2010) [111] que obteve picos em  $2\theta \sim 15^\circ, 17^\circ, 23^\circ$  e  $34,5^\circ$  onde foi evidenciado a presença de celulose no material.

Observando os difratogramas de raios-X das amostras PVA/CS 1:1 +3% OM e PVA/CS 1:2 + 3% OM, pode-se verificar um comportamento semelhante, apresentando picos em torno de  $2\theta$  em  $11^\circ$  e  $19^\circ$ , característicos da quitosana e do PVA, respectivamente, representando a parte cristalina do material e logo em seguida uma ampla faixa que caracteriza a fase amorfa do material. Evidenciando que a mistura não alterou a estrutura dos polímeros.

Já o difratograma do PVA+ 3% OM apresentou um pico em  $2\theta \sim 19^\circ$  e também uma ampla faixa abaixo desse pico, alargada e de baixa intensidade, caracterizando a fase amorfa do material.



**Figura 8:** Difratogramas de raios x dos hidrogéis de CS + 3% OM , PVA/CS 1:1 + 3% OM, PVA/CS 1:2 + 3% OM e PVA + 3% OM.

Observação: As caracterizações por FTIR e Atividade Antimicrobiana do óleo de melaleuca assim como das diferentes composições de hidrogéis também foram encaminhadas para análise. Sendo que ainda não recebemos tais resultados e, por esta razão, não estão presentes neste trabalho.

## 6. CONCLUSÃO

Nesta pesquisa, hidrogéis de PVA, CS, PVA/CS 1:1 e 1:2, todos incorporados com bioativo natural, o óleo de melaleuca, apresentaram potencial para serem utilizados como curativos transdérmicos, sendo desenvolvidos através de uma metodologia simples.

Os hidrogéis contendo quitosana apresentaram-se translúcidos à luz visível, com regiões heterogêneas devido a imiscibilidade do óleo. Quando analisado o hidrogel de PVA + 3% OM constatou uma excelente propriedade óptica de transparência à luz visível, sendo assim, incolor. Tendo em vista que a propriedade de transparência permite o monitoramento do processo de cicatrização sem a necessidade de remover o curativo. No geral, os hidrogéis apresentaram-se com espessuras variando entre 20,60 e 83,35 $\mu$ m, mesmo que possuam espessuras menores que os curativos comerciais, existe um curativo mencionado na literatura que apresenta um valor médio de espessura aproximado, trata-se do Biofill, cujo valor médio é de 0,036 mm (36  $\mu$ m).

Os ângulos de contato obtidos indicaram que os hidrogéis apresentam caráter superhidrofílico, uma vez que são menores do que 40°, tanto em água destilada quanto em PBS, mostrando uma elevada molhabilidade que é importante para os candidatos à curativos.

No ensaio de intumescimento os hidrogéis apresentaram, na primeira hora uma rápida absorção dos fluidos para todas as amostras. Pode-se verificar que a CS + 3% OM houve um decréscimo em 2h, sendo justificado pela perda do óleo e em seguida voltou a intumecer. Enquanto o PVA + 3% OM apresentou dissolução completa em menos de uma hora, nos dois fluidos. A composição PVA/CS 1:1+3% OM, observou-se um decréscimo do grau de intumescimento ao longo do tempo, por conter 50% de PVA, acelerando o processo de perda de massa, devido a solubilização do PVA. Entretanto, PVA/CS 1:2+3% OM, obtendo resultados crescentes em função do tempo e maior grau de intumescimento ao fim do ensaio em ambos os fluidos utilizados, onde pode-se explicar através da combinação e interação das estruturas do PVA e CS, no qual promovem um rearranjo mais estável na estrutura do material.

Nas micrografias das membranas contendo quitosana foi possível a visualização de aglomerados e fibras de possíveis impurezas, sugerindo um método de filtração mais adequado, pois a quitosana utilizada no trabalho tem 85% de desacetilação. No geral foi possível observar

também superfícies rugosas, a presença de pontos com acúmulo do óleo de melaleuca e cristais possivelmente de tensoativo.

Nos difratogramas de raio X, na composição de CS+3% OM foi detectado picos que não condizem com os polímeros utilizados, sugerindo-se a presença de celulose, devido ao método de filtração utilizado na preparação da solução de quitosana. Enquanto os demais difratogramas mostraram picos característicos apenas dos polímeros em uso.

Diante do exposto nas caracterizações os hidrogéis apresentam potencial para utilização como curativos.

## 7. REFERÊNCIAS

- [1]- LIMA JÚNIOR, E. M.; NOVAES, F. N.; PICCOLO N. S. Tratado de Queimaduras no Paciente Agudo. 2ª Ed. Atheneu, Rio de Janeiro, 2008
- [2]- RICCI, F. P. F. M.; GONÇALVES, A. C.; ZAMPAR, A. C.; GOMES, A. D.; GUIRRO, E. C. O.; FONSECA, M. C. R. Perfil epidemiológico dos pacientes com queimadura em membros superiores atendidos em uma Unidade de Queimados terciária. Rev Bras Queimaduras, v. 14, n. 1, p. 10-13, 2015
- [3]- HERMANS, M. H. Results of an internet survey on the treatment of partial thickness burns, full thickness burns, and donor sites. J Burn Care Res, v. 28, n. 6, p. 835- 847, 2007.
- [4]- SERAFINI, M. R.; GUIMARÃES, A. G.; QUINTANS, L. J.; NUNES, P. S.; MATOS, I. G.; SARAVANAN, S. SOUZA, A. A. Recent Patents on Medicinal Plants/Natural Products as a Therapeutic Approach to Wounds and Burns Healing. Recent Pat Biotechnol, v. 8, n. 3, p. 231-239, 2014.
- [5]- ONO, S.; RYUTRO, I; YUKIKO I.; DAI S.; TAKAKO K.; HAJIME M. Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns. Burns, v. 41, n. 4, p. 820-824, 2015.
- [6]- ANDRADE, A. G.; LIMA, C. F.; ALBUQUERQUE, A. K. B. Efeitos do laser terapêutico no processo de cicatrização das queimaduras: uma revisão bibliográfica. Rev Bras Queimaduras, v. 9, n. 1, p. 21-30, 2010.
- [7]- CAETANO, G. F. Biomembrana de quitosana-alginato na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, 2012.
- [8]- MUZZARELLI, R. A. A. Human enzymatic activities related to the therapeutic administration of chitin derivatives. Cellular and Molecular Life Sciences, v.53, p.131-140, 1997.
- [9]- SANTOS, C. A. N. S. Propriedades de filmes de quitosano – influência do grau de acetilação e da massa molecular do biopolímero. Dissertação (Mestrado em Química e Qualidade dos Alimentos) – Universidade de Aveiro, Aveiro – Pt, 2006.

[10]- NGO, D. H.; VO, T. S.; NGO, D. N.; KANG, K. H.; JE, J. Y.; PHAM, N. D. H.; BYUN, H. G.; KIM, S. K. Biological effects of chitosan and its derivatives. *Food Hydrocolloids*, v. 51, p. 200–216, 2015.

[11]- YASSUE-CORDEIRO, P. H.; ZANDONAI, C. H.; SILVA, C. F.; FERNANDESMACHADO, N. R. C. Desenvolvimento e caracterização de filmes compósitos de quitosana e zeólitas com prata. *Polímeros*, v. 25, n. 5, p. 492–502, 2015.

[12]- MUXIKA, A.; ETXABIDE, A.; URANGA, J.; GUERRERO, P.; DE LA CABA, K. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules* v. 105, p. 1358–1368, 2017.

[13]- KUMAR, M. N. V. R. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*, v. 46 ,p. 1–27, 2000.

[14]- YUAN, G.; CHEN, X, LI, D. Chitosan films and coatings containing essential oils: The antioxidant and antimicrobial activity, and application in food systems. *Food Research International*, v. 89, p.117–128, 2016.

[15]- ARANHA, I. B.; LUCAS, E. F. Poli(álcool vínlico) modificado com cadeias hidrocarbônicas: Avaliação do balanço hidrófilo/lipófilo. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 11, n. 4, p. 174–181, 2001.

[16]- JUVENCIO, L. R. F. Preparação e caracterização de filme de PVA/QUITOSANA/COLÁGENO visando a aplicação como curativo Cutâneo. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais. Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2017.

[17]- FIGUEIREDO, A. C.; BARROSO, J. G.; PEDRO, L. G.; SCHEFFER, J. J. C. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile 47omponentes and essential oils. *Flavour and Fragrance Journal*, v.23, n.4, p. 213-26, 2008.

[18]- RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products*, v. 62, p. 250-264, 2014.

[19]- BURT, S. Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods - A review. *International Journal of Food Microbiology*, v. 94, n.3, p. 223–253, 2004.

[20]- HAMMER., CARSON., RILEY. Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Journal of Applied Microbiology*, v. 95, n. 4, p. 853-860, 2003.

[21]- MONTEIRO M. H. D. A.; MACEDO, H. W.; JUNIOR, A. S.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Óleos essenciais terapêuticos obtidos de espécies de *Melaleuca* L. (Myrtaceae Juss.). *Revista Fitos*, Rio de Janeiro, Vol. 8(1): 1-72, Jan-Mar 2013.

[22]- BENELLI, G.; CANALE, A.; FLAMINI, G.; CIONI, P. L.; DEMI, F.; CECCARINI, L.; MACCHIA, M.; CONTI, B. Biototoxicity of *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae) essential oil against Mediterranean fruit fly, *Ceratitis capitata* (Diptera: Tephritidae), the its parasitoid *Psytalia concolor* (Hymenoptera: Braconidae). *Industrial Crops and Products*, Pisa, n. 1, v. 50, p. 596- 603, ago. 2013.

[23]- Castro C, Silva ML, Pinheiro AL, Jacovine LAG. Análise econômica do cultivo e extração do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel. *Revista Árvore*, 2005;29(2):241-9.

[24]- FALCI S. P. P. Óleo de *melaleuca* sp. como agente antimicrobiano em feridas contaminadas por *staphylococcus aureus* em ratas. Pouso Alegre – MG, 2015.

[25]- PAUL, W.; SHARMA, C. P. Chitosan and alginate wound dressings: a short review. *Trends in Biomaterials & Artificial Organs*, v. 18, p. 18-23, 2004.

[26]- NETO, A. C. A. Summary for Policymakers. In: INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE (Ed.). *Climate Change 2013 - The Physical Science Basis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. p. 1–30.

[27]- ZAIDI, Z.; LANIGAN, S. W. Skin: Structure and Function. In: *Dermatology in Clinical Practice*. London: Springer London, 2010. p. 1–15.

[28]- TCHEMTCHOUA, V. T. et al. Development of a Chitosan Nanofibrillar Scaffold for Skin Repair and Regeneration. *Biomacromolecules*, v. 12, n. 9, p. 3194–3204, 2011.

[29]- ZHONG, S. P.; ZHANG, Y. Z.; LIM, C. T. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, v. 2, n. 5, p. 510–525, 2010.

[30]- PROW, T. W. et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 63, n. 6, p. 470–491, 2011.

- [31]- COUTURAUD, V. Biophysical characteristics of the skin in relation to race, sex, age, and site. 3<sup>a</sup> Ed. Informa Healthcare, New York, 2009.
- [32]- RHEIN, L. D.; PEOPLES, C.; WOLF, B. Skin, hair and nail structure and function. 4<sup>a</sup> Ed. Allured Books, Carol Stream-Illinois, 2009.
- [33]- BORGES, E. L.; SAAR, S. R. C.; LIMA, V. L. A. N.; GOMES, F. S. L.; MAGALHÃES, M. B. B. *Feridas: Como tratar*. 2.ed. Belo Horizonte: Editora Coopmed, 2007.
- [34]- ISAAC, C, LADEIRA, P. R. S.; RÊGO, F. M. P.; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. F. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Rev Med*, v. 89, n. 3/4, p.125-31, 2010.
- [35]- BATISTA E. S. T. S. Protocolo de Prevenção e Tratamento de Feridas. Hospital Geral de Salvador, HGES, Salvador, 2009.
- [36]- CAMPOS, A.C.L., BRANCO, A.B., GROTH, A.K. Cicatrização de feridas. *ABCD Arq. Cir. Dig.*, 20(1), p.51-58, 2007.
- [37]- ALVES, H.; MACHADO, M.T.; NORONHA, A.N.W. Análise quantitativa do Processo de reparo em Cicatriz Cirúrgica de ratos Tratados com Extrato de *Musa sapientum*, Aloe Vera, Colagenase e Placebo. *Revista Ciências em Saúde*, v.1, n. 2, jul. 2011.
- [38]- WIEGAND, C.; HIPLER, U. C. Polymer-based biomaterials as dressings for chronic stagnating wounds. *Macromolecular Symposia*, v. 294-II, p. 1-13, 2010.
- [39]- MALAGUTTI, W.; KAKIHARA C. T. (Orgs.). *Curativos, estomias e dermatologia: uma abordagem multiprofissional*. São Paulo, SP: Martinari, 2010.
- [40]- WANG, X.; LI, G.; HU, X.; MA, L.; VOCÊ, C.; ZHENG, Y.; SUN, H.; HAN, C.; GAO, C. Fabrication and characterization of poly(Llactide- co-glycolide) knitted mesh-reinforced collagen-chitosanscaffolds for dermal tissue engineering. *J Mech Behav Biomed Mater*, v. 8, p. 204-215, 2012.
- [41]- JIN, G.; PRABHAKARAN, M. P.; KAI, D.; ANNAMALAI, S. K.; ARUNACHALAM, K. D.; RAMAKRISHNA, S. Tissue engineered plant extracts as nanofibrous wound dressing. *Biomaterials*, v. 34, n. 3, p. 724-734, 2013.
- [42]- MOGOSANU, G. D.; GRUMEZESCU, A. M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *Int J Pharm*, v. 463, n. 2, p. 127-136, 2014.

[43]- WANG W, LIN S, XIAO Y, HUANG U, TAN Y, CAI L, Li X. Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-crosslinked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats. *Life Sci* 82(3-4):190-204, 2008.

[44]- PEPPAS, N.A., BURES, P. LEOBANDUNG, W. ICHIKAWA, H. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000,50, 27-46.

[45]- Hoffman, Allan S., “Hydrogels for Biomedical Applications”, *Advance Drug Delivery Reviews*, 2002, 43, 3-12.

[46]- SAMPAIO W. C., CARVALHO L. A. N., CARNEIRO M. L. B. 2018. Avanços no desenvolvimento de biomateriais visando tratamento de feridas crônicas. *Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos, Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro*, v.25, 2018, pp. 70-105.

[47]- FONSCESA A, C. M.; LUGÃO, A. B. Hidrogéis poliméricos como sistema de liberação. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, Cuiabá-MT, 2014.

[48]- FERNANDES R. S.; MOURA M. R.; AOUDA F. A. Otimização da síntese de hidrogéis nanocompósitos intercalados para possível aplicação na área médica, Ilha Solteira- São Paulo.

[49]- RODRIGUES I. R. Síntese e Caracterização de Redes Poliméricas a base de Quitosana com PVP e PVA para aplicação na liberação controlada de fármacos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.

[50]- JEEVANANDA, T., SIDDARAMAIAH, Synthesis and characterization of polyaniline filled PU/PMMA interpenetrating polymer networks. *European Polymer Journal*, v. 39, p. 569-78, 2003.

[51]- LEE, K.Y., MOONEY, D.J. Hydrogels for tissue engineering, *Chemical Reviews*, 2001, 101, 1869-1879.

[52]- ALMEIDA J. F. S. L. Preparação e Caracterização de Hidrogéis para Aplicações Biomédicas. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, 2010.

[53]- Rafique A, Mahmood Zia K, Zuber M, Tabasum S, Rehman S. Chitosan functionalized poly(vinyl alcohol) for prospects biomedical and industrial applications: a review. *Int J Biol Macromol*. 2016 June; 87:141-54.

- [54]- Gonzales, J. S.; Ludeña, L. N.; Ponce, A.; Alvarez, V. A.; *Mater. Sci. Eng.* 2014, 34, 61.
- [55]- Yuvaraja, G.; PATHAK, J. L.; WEIJANG, Z.; YAPING, Z.; XU, J. Antibacterial and wound healing properties of chitosan/poly(vinylalcohol)/zinc oxide beads (CS/PVA/ZnO), *International Journal of Biological Macromolecules* 103 (2017) 234–241.
- [56]- SILVA, P. L.; GOMES, A. M. M.; RICARDO, N. M. P. S; MACHADO, T. F. Elaboração e caracterização de blendas de amido fosforilado com quitosana e PVA, *Quím. Nova* [online]. 2016, vol.39, n.4, pp.450-455.
- [57]- ARANAZ, I.; MENGÍBAR, M.; HARRIS, R.; PAÑOS, I.; MIRALLES, B.; ACOSTA, N.; GALED, G.; HERAS, A. Functional characterization of chitin and chitosan. *Current Chemical Biology*, v. 3, p. 203-230, 2009.
- [58]- DALLAN, P. R. M. Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração de pele. 2005. 194 f. Tese – (Doutorado em Engenharia Química), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.
- [59]- MATHUR, N. K.; NARANG, K. Chitin and chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. *J. Chem. Edu.* 1990.
- [60]- CARVALHO, T. V. Biomateriais à base de quitosana de camarão e bactérias para remoção de metais traços e petróleo. 2006. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Marinhas Tropicais) – Instituto de Ciências do Mar, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.
- [61]- PERES, F. DE O. Estudo da dissociação de ibuprofeno utilizando matrizes de quitosana e montmorilonita/quitosana. 2014. 78f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica). Universidade de São Carlos. São Carlos - SP.
- [62]- MENDES, A. A.; OLIVEIRA, P. C.; CASTRO, H. F; GIORDANO, R. L. C. Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial. *Química Nova*, São Paulo, v. 34, n. 5, pp. 831-840, 2011.
- [63]- HORN, M. M. Obtenção e Caracterização de Hidrogéis de Quitosana, Xantana e Colágeno Aniônico. [s.l.] UFSCAR, 2008.
- [64]- ALEMDAROĞLU, C.; DEĞİM, Z.; CELEBI, N.; ZOR, F.; OZTURK, S.; ERDOĞAN D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns*, v. 32, n. 3, p. 319–327, maio 2006.

[65]- BANO, I.; ARSHAD, M.; YASIN, T.; GHAURI, MA.; YOUNUS, M. Chitosan: A potential biopolymer for wound management. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 102, p. 380–383, set. 2017.

[66]- KEONG, L. C.; HALIM, A. S. In Vitro Models in Biocompatibility Assessment for Biomedical-Grade Chitosan Derivatives in Wound Management. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 10, n. 3, p. 1300–1313, 18 mar. 2009.

[67]- ARCHANA, D.; SINGH BK.; DUTTA J.; DUTTA P.K. Chitosan-PVP-nano silver oxide wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 73, p. 49-57, 2015.

[68]- MUZZARELLI, R. A. A. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydrate Polymers*, v. 76, p. 167–182, 2009.

[69]- STEPHEN-HAYNES, J.; GIBSON, E.; GREENWOOD, M. Chitosan: a natural solution for wound healing. *Journal of Community Nursing*, v. 28, n. 1, p. 48-53, 2014.

[70]- RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. *Biomaterials science – An introduction to materials in medicine*. 3a ed. Oxford: Elsevier, 2013.

[71]- Zhang, M. and Singh, R. (2004). Mechanical Reinforcement of Unsaturated Polyester by AL<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanoparticles, *Materials Letters*, 58: 408-412.

[72]- Costa D. R. HIDROGÉIS DE PVA-nacmc PARA APLICAÇÃO EM CURATIVOS. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012.

[73]- HONGIGER, H.; BALLADUR, P.; MARIANI, P.; CALMUS, Y.; VAUBOURDOLLE, M.; DELELO, R.; CAPEAU, J.; B. NORDLINGER, B. Permeability and biocompatibility of a new hydrogel used for encapsulation of hepatocytes, *Biomaterials*, v. 16, p 753- 757, 1995.

[74]- NUTTELMAN, C.R.; MORTISEN, D.J. HENRY, S.M.; ANSETH, K.S. Attachment of fibronectin to poly(vinyl alcohol) hydrogels promotes NIH3T3 cell adhesion, proliferation, and migration. *J. Biomed. Mater. Res.*, v. 57, p. 217–223, 2001.

[75]- SABAA, M. W.; ABDALLAH H. M.; MOHAMED N. A.; MOHAMED. R. R. Synthesis, characterization and application of biodegradable crosslinked carboxymethyl chitosan/poly(vinyl alcohol) clay nanocomposites. *Materials Science and Engineering: C*, v. 56, p. 363–373, 2015.

[76]- LEE, S.-Y.; KAMARUL, T. NO, carboxymethyl chitosan enhanced scaffold porosity and biocompatibility under e-beam irradiation at 50kGy. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 64, p. 115–122, 2014.

[77]- KAMARUL, T.; KRISHNAMURITHY, G.; SALIH, ND.; IBRAHIM, NS.; RAGHAVENDRAN, HR.; SUHAEB, AR.; CHOON, DS. Biocompatibility and Toxicity of Poly(vinyl alcohol)/N,O- Carboxymethyl Chitosan Scaffold. *The Scientific World Journal*, v. 2014, p. 1–7, 2014.

[78]- WANG, L. C.; CHEN, XG.; ZHONG, DY.; XU, QC. Study on poly(vinyl alcohol)/carboxymethyl-chitosan blend film as local drug delivery system. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 18, n. 6, p. 1125–1133, 2007.

[79]- OLIVEIRA, A. C. M.; FONTANA, A.; NEGRINI, T.C.; NOGUEIRA, M.N.M.; BEDRAN, T.B.L.; ANDRADE, C.R.; SPOLIDORIO, L.C.; SPOLIDORIO, D.M.P. Emprego do óleo de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, Botucatu, n. 4, v. 13, p. 492-499, jul. 2011.

[80]- PEREIRA, M.C.; VILELA, G.R. COSTA, L.M.A.S.; SILVA, R.F.; FERNANDES, A.F.; FONSECA, E.W.N.; PICOLLI, R.H. Inibição do desenvolvimento fúngico através da utilização de óleos essenciais de condimentos. *Ciências e Agrotecnologia*, vol. 30, n. 4, p. 731-738, 2006.

[81]- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P. Farmacognosia da planta ao medicamento. Porto Alegre, Ed. Da Universidade UFRGS, 1999.

[82]- LANG G, BUCHBAUER G. A review on recent research results (2008–2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. *A review Flavour Fragr. J.* 2012 Jan (1); 27: 13-39.

[83]- CARSON CF, HAMMER KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jan; 19(1): 50-62.

[84]- AZEVEDO, Silberto, Óleo de Melaleuca ou Tea tree oil – Um poderoso antisséptico, germicida e fungicida natural. LEMINIS. Disponível em: <http://www.lemnisfarmacia.com.br/oleo-de-melaleuca-tea-tree-oil-um-poderoso-antisseptico-germicida-e-fungicida-natural/>, Acessado em 02/08/2019.

[85]- PRICE, S. Aromaterapia para doenças comuns. São Paulo: Manole, 1999.

[86]- SIANI A C, SAMPAIOS ALF, SOUSA M, HENRIQUES MGMO, SOUSA R. MD. Óleos essenciais: potencial antiinflamatório. Biotecnologia Ciência e desenvolvimento, Rio de Janeiro, ano 3: 16, 38-43, 2000.

[87]- ALTMAN PW. Australian tea-tree oil. Aust J Pharm. 1988;69:276-8.

[88]- SOUTHWELL IA. Australian tea-tree oil of melaleuca terpinen 4-ol type. Chem Austr. 1988;11(55):400-2.

[89]- OSTI E, OSTI F. Treatment with burnshield in patients with cutaneous burns: definitive data. Ann Burns Fire Disasters. 2003;16:151-4.

[90]- OSTI E. Cutaneous burns treated with hydrogel (Burnshield) and a semipermeable adhesive film. Arch Surg. 2006;141(1):39-42.

[91]- COSTA JR, E. S., PEREIRA, M. M., MANSUR, H. S. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PVA and chemically crosslinked. Journal of Materials Science, v. 20, p. 553-561, 2008.

[92]- SANTOS E. P. Membranas de quitosana/bioativos naturais com atividade antimicrobiana para tratamento de lesões cutâneas, Universidade Federal da Paraíba, 2018.

[93]- ARCE, C.C.A. Caracterización de películas comestibles de quitosano y la afectación de las propiedades por aplicación de aceites esenciales. Trabajo de grado (Especialista 127 en Ciencia y Tecnología de Alimentos) – Departamento de Química – Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2011. 33 p.

[94]- SILVA, M. G.; SILVA, S. B.; SILVA, J.; SANTIN, C. K.; SOUZA, D.; FROTA JR, M. Caracterização de filmes à base de quitosana. Universidade do Vale do Rio dos Sinos, 2015.

[95]- DE PAOLA, D. Q.; SOUZA, M. G. P. P. Película celulósica - novo curativo biológico para melhora de leito receptor para enxertia cutânea. Revista Brasileira de Cirurgia, v. 77, p. 135-138, 1987.

[96]- VAN DE GRAAFF. Anatomia humana. 6ª edição, 2013.

[97]- SILVA, W. A.; PEREIRA, J; CARVALHO, C. W. P. F.; QUEIROZ, F. Determinação da cor, imagem superficial topográfica e ângulo de contato de biofilmes de diferentes fontes de amido. *Ciênc. Agrotec.*, Lavras, v. 31, n. 1, p. 154-163, jan./fev. 2007.

[98]- MA, M.; HILL, R. M. Current opinion in colloid & interface Science. *Science Direct*, v. 11, n. 4, p. 193-202, 2006.

[99]- COSTA, J. R. A influência da temperatura na estrutura e molhabilidade de filmes finos. 2016. 61 p. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Joinville, 2016.

[100]- SHI, G. et al. Study on the preparation of chitosan-alginate complex membrane and the effects on adhesion and activation of endothelial cells. **Applied Surface Science**, v. 255, n. 2, p. 422–425, 2008.

[101]- ZHENG, Z. et al. Surface properties of chitosan films modified with polycations and their effects on the behavior of PC12 cells. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 24, n. 1, p. 63–82, 2009.

[102]- TSAI, H. S.; WANG, Y. Z. Properties of hydrophilic chitosan network membranes by introducing binary crosslink agents. **Polymer Bulletin**, v. 60, p. 103-113, 2008.

[103]- ZHANG, Y. Preparation of electrospun chitosan/poly(vinyl alcohol membranes. *Colloid Polym Sci*, v. 285, p. 855 – 863, 2007.

[104]- THEIN-HAN, W. W.; KITIYANANT, Y. Chitosan scaffolds for in vitro buffalo embryonic stem-like cell culture: An approach to tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 80, n. 1, p. 92-101, 2007.

[105]- ASSIS, O. B .G., SILVA, V. L., 2003, “Caracterização estrutural e da capacidade de absorção de água em filmes finos de quitosana processados em diversas concentrações”, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 13, n. 4, pp. 223-228.

[106]- SIMÕES, M. M. S. G. Filmes sólidos de PVA eluidores de GSNO para aplicações tópicas e para o revestimento de stents. UNICAMP, 2011.

[107]- KIM, S.; NIMNI, ME.; YANG, Z.; HAN, B. Chitosan/gelatina-based films crosslinked by proanthocyanidin. *J. Biomed Mater Res Part B.*, v.75, p.442-450, 2005.

[108]- OLIVEIRA, A. P. R. Desenvolvimento de membranas de gelatina/quitosana e o estudo do processo de reticulação. 2013. 70f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos, São Carlos, 2013.

[109]- LIMA, R. S. C. Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos: Quitosana/Insulina. 2010. 112f. Tese (Doutorado em Engenharia de Processos). Curso de Engenharia de Processos da Universidade Federal de Campina Grande. 2010.

[110]- SOUSA, W. J. B., Desenvolvimento de Filmes Híbridos de Quitosana/Fosfato de Cálcio com Incorporação de Vitamina E. 2012, 100f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais), Programa de Pós Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG. 2012.

[111]- TEIXEIRA E. M. et al. Nanofibras de algodão obtidas sob diferentes condições de hidrólise ácida. *Polímeros* vol.20 no.4 São Carlos 2010. Epub Nov 12, 2010.

