

**EFICÁCIA DO CURATIVO DE QUITOSANA NA CICATRIZAÇÃO:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**Bárbara Brito de Queiroz<sup>1</sup>  
Alecsandra Ferreira Tomaz<sup>2</sup>

Artigo

**Resumo**

A pele é o maior órgão do corpo humano e, quando submetida a danos, pode desenvolver uma solução de continuidade denominada ferida. O corpo, por sua vez, vai reagir para restaurar o tecido, atuando no processo de cicatrização. No entanto, existem fatores que podem influenciar negativamente nesse processo. A área de biomateriais vem atuando na busca de novos tratamentos/produtos, à exemplo da quitosana, que é um dos polímeros mais versáteis pelas suas propriedades, tais como a biocompatibilidade, não toxicidade, bioadesividade, biodegradabilidade, bactericida, fungicida e virucida. O presente estudo teve o objetivo de avaliar a eficácia do curativo à base de quitosana na aceleração e na qualidade da cicatrização. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando os descritores “Chitosan” “Wound Healing” e “Biocompatible Materials”, realizada nas bases de dados: Medline, Pubmed, Scielo, Lilacs, PEDro, Embase, Cinahl, Science Direct e Google acadêmico. Foram incluídos artigos em inglês e português, entre os anos de 2010 a 2020, que utilizassem apenas a quitosana como análise. Foram incluídos 9 artigos. Observou-se dentre os estudos selecionados que houve uma variabilidade do tipo de curativo, frequência e o objeto de estudo, porém foram unânimes em mencionar que a quitosana tem o papel de acelerar a cicatrização e melhorar a qualidade do neotecido formado. Conclui-se que a quitosana com suas diferentes formas de apresentação, otimiza o processo cicatricial, reduzindo o tempo e melhorando o aspecto da ferida. Ademais, torna-se necessário mais estudos em seres humanos, a fim de se comprovar e tornar seu uso seguro.

**Palavras-Chaves:** Quitosana. Ferida. Biomaterial.**EFFECTIVENESS OF CHITOSAN IN WOUND HEALING:  
AN INTEGRATIVE REVIEW****Abstract**

The skin is the largest organ in the human body, and when subjected to damage, can develop a solution of continuity called wound. The body, in turn, will react to restore the tissue, acting on the healing process. However, there are factors that can negatively influence this process. The biomaterials area has been acting in search of new treatments, such as: the chitosan, which is one of the most versatile polymers for its properties, such as biocompatibility, non-toxicity,

<sup>1</sup> Fisioterapeuta pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: [barbara.bq@hotmail.com](mailto:barbara.bq@hotmail.com).

<sup>2</sup> Doutora em Engenharia de Processos. Professora da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: [alecsandratomaz@hotmail.com.br](mailto:alecsandratomaz@hotmail.com.br)

bioadhesivity, biodegradability, bactericide, fungicide and virucide. This study aims to evaluate the efficacy of the chitosan-based dressing in the acceleration and quality of healing. It is an integrative review of the literature, using the descriptors "Chitosan" "Wound Healing" and "Biocompatible Materials", carried out in the databases: Medline, Pubmed, Scielo, Lilacs, PEDro, Embase, Cinahl, Science Direct and Academic Google, including English and Portuguese articles, from 2010 to 2020, using only chitosan as analysis. Nine articles were included. Among the selected studies there was a variability in the type of the wound dressing, frequency and object of study, but they were unanimous in mentioning that chitosan has a role in accelerating healing and improvement of the quality of the new tissue formed. It is concluded that chitosan with its different forms of presentation, improves the healing process, reducing time and improving the appearance of the wound. Moreover, it becomes necessary more studies in humans in order to prove and make its use safe.

**Keywords:** Chitosan. Wound. Biomaterial

## 1 INTRODUÇÃO

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

O corpo, por sua vez, vai reagir para reparar essa situação, fenômeno este chamado de cicatrização, passando pelas fases inflamatória, de proliferação e de maturação. Na fase inflamatória ocorre o aumento da permeabilidade vascular, favorecendo à exsudação plasmática e a passagem de elementos celulares para a área da ferida, a exemplo das células de defesa. Esta resposta celular é estabelecida nas primeiras 24 horas, podendo se estender em até dois dias, contribuindo para a liberação de enzimas lisossomais; espécies reativas de oxigênio e a limpeza de vários fragmentos celulares (GONZALEZ; COSTA; ANDRADE; MEDRADO, 2016).

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

Ademais, existem fatores que podem influenciar negativamente esse processo cicatricial como, por exemplo, à idade, que diminui a quantidade de fibroblastos e, por conseguinte, o número de fibras elásticas e colágenas. As doenças crônicas, que acompanham o processo de envelhecimento populacional, a exemplo da hipertensão arterial sistêmica, a diabetes mellitus e as neoplasias, são consideradas as mais importantes para o desenvolvimento de uma ferida crônica, que podem interferir no processo de cicatrização. A condição nutricional, bem como o tabagismo também são fatores intervenientes que diminuem a quantidade de hemoglobina no sangue. Além disso, a presença de microorganismos e alguns fármacos no local podem atuar negativamente, uma vez que reduzem a neovascularização da ferida (FARIA et al., 2010).

Nos últimos anos o setor de biomateriais vem crescendo, propiciando melhoria da qualidade de vida humana e despertando a curiosidade científica. Os biomateriais são substâncias ou combinações destas, de origem sintética ou natural, que podem ser utilizados por qualquer período de tempo para aumentar ou substituir parcial ou totalmente qualquer tecido, órgão ou função do corpo (ANUSAVICE; SHEN; RAWLS, 2013). Eles podem ser classificados como metálicos, cerâmicos, compósitos ou poliméricos, este último é bastante utilizado em curativos (JAYAKUMAR et al., 2011).

Para que um polímero apresente um desempenho adequado é necessária a interação entre o biomaterial, as células e os fatores de crescimento (OLIVEIRA et al., 2010). Desta feita, um polímero que tem sido bastante utilizado é a quitosana, derivada da quitina — extraída de exoesqueleto de insetos, crustáceos e composta pelas unidades monoméricas de  $\beta$ -(1→4)-2-amino-2-desoxi-Dglicose e  $\beta$ -(1→4)-2-acetamida-2-desoxi-D-glicose, obtida por N-desacetilação em uma extensão variável (YOUNES; RINAUDO, 2015).

A quitosana é um dos polímeros mais versáteis devido às suas propriedades intrínsecas, tais como: a biocompatibilidade, não toxicidade, bioadesividade e biodegradabilidade. Ademais, possui atividade bactericida, fungicida e virucida (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). Em decorrência desses efeitos ela vem sendo amplamente utilizada no tratamento de feridas, sendo uma substância capaz de acelerar a cicatrização e de aumentar a síntese de colágeno pelos fibroblastos (SPIN-NETO et al., 2008). Além disso, os respectivos autores afirmam que este biomaterial apresenta uma melhor relação custo/benefício que seus similares no mercado.

Este biopolímero é usado como curativo por sua estrutura permitir o transporte de gases e nutrientes (YOUNES; RINAUDO, 2015). Sua atividade imunomoduladora é orientada por mecanismos de respostas immune, de modo a propiciar à aceleração da cicatrização, que se

explica pela ativação dos macrófagos, liberando a interleucina-1 que estimula a proliferação de fibroblasto e influencia na estrutura do colágeno. O macrófago também libera a N-acetilglicosaminidase que, hidrolisada, oferece os açúcares necessários para a biossíntese do ácido hialurônico, essencial para reparação tecidual das feridas. A liberação dos macrófagos ainda incita a biodegradabilidade da quitosana, que, por sua vez, ajuda na migração dos neutrófilos para resposta inflamatória local (SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006).

Os curativos podem ter diferentes estruturas, formas de fabricação e serem associados a outros polímeros naturais ou sintéticos, tais como: alginato, colágeno, nanopartículas de prata, ou também associar a quitosana com a liberação de medicamentos ou fatores de crescimento (LIU et al., 2018). Mediante o exposto, esse estudo objetivou avaliar a eficácia do curativo à base de quitosana na aceleração e na qualidade da cicatrização através de uma revisão dos experimentos já existentes na literatura científica.

## 2 METODOLOGIA

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

As bases de dados utilizadas foram: Medline, Pubmed, Scielo, Lilacs, PEDro, Embase, Cinahl, Science Direct and academic Google. Os termos foram consultados nos Descritores em Ciência e Saúde (DECs), sendo separados pelo operador booleano “AND” formando a seguinte estratégia de busca: “Chitosan AND Wound Healing AND Biocompatible Materials”. Utilizou-se como critérios de inclusão artigos que utilizassem apenas a quitosana como análise para a potencialização da cicatrização, nos idiomas inglês e português dos últimos 10 anos (2010 a 2020). Os critérios de exclusão foram os artigos de revisão de literatura ou com teste apenas *in vitro*.

Na fase seletiva dos estudos foi realizada a exclusão dos artigos após leitura de título, resumo. Os dados selecionados foram tabulados no Microsoft Office Excel e submetidos a uma análise descritiva das características dos participantes do experimento (espécie, peso, sexo); tipo de curativo e de ferida; número e frequência de intervenções; método de acompanhamento da cicatrização e possíveis mecanismos de aceleração da cicatrização. As análises numéricas foram feitas através de média e desvio padrão. Esta revisão elegeu a possível redução do tempo e qualidade da cicatrização como desfecho primário e secundário, respectivamente.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 93 artigos passaram por uma análise completa e 9 estudos foram selecionados para compor esta revisão. Destes 93 artigos, 63,4% foram excluídos por associar a quitosana a outro biomaterial ou substância, 12,9% por tratar-se de uma pesquisa *in vitro*, 7,5% eram revisões de literatura e 6,4% tratava-se de artigos repetidos em outras bases de dados, de modo que, ficaram 9 artigos para análise completa (9,7% dos pesquisados). Deste contingente, 8 artigos realizaram pesquisas experimentais *in vivo* e 1 artigo desenvolveu estudo prospectivo randomizado, em que o grupo experimental utilizava a quitosana como curativo em suas diferentes formas e o grupo controle soluções fisiológicas, a fim de analisar a cicatrização em ambos os grupos.

#### 3.1 Características dos participantes

Os 9 artigos analisados congregou 252 participantes nos seus experimentos (média  $\pm$  DP;  $28 \pm 21,2$ ), os quais alternaram-se em diferentes espécies, sendo 62,7% ratos, 25% camundongos, 10,7% seres humanos e 1,6% equinos, o que demonstra elevada variabilidade nas características dos participantes (Tabela 1).

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

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

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

#### 3.2 Características do ferimento

Foi observada variabilidade nos tipos de ferimentos, a saber: 55,6% dos estudos trataram de feridas por incisão, ou seja, os pesquisadores induziram uma ferida na pele dos

animais; 22,2% também provocaram a ferida, porém em um meio com altos índices glicêmicos, ocasionando uma ferida diabética; 11,1% induziram uma ferida com infecção bacteriana e 11,1% tratou de estudo com humanos, no qual foram realizadas extrações dentárias.

A incisão é provocada para obter um ferimento em condições ‘semelhantes’ a do ser humano, que cicatrizaria de forma fisiológica após os processos intrínsecos da cicatrização. Já a ferida induzida com altos índices glicêmicos, teve o intuito de simular as condições de indivíduos com diabetes mellitus, a fim de analisar a eficácia da quitosana na reparação tecidual em meios não favoráveis (INTINI et al., 2018; SANTOS; PAULO, 2016), haja vista que o paciente diabético se encontra com inflamação crônica e incremento da expressão extracelular de metaloproteinases. Essas reações impedem a ativação das células de crescimento naquele local (DINH et al., 2012) e, por conseguinte, o organismo apresentará dificuldades de desenvolver uma resposta inflamatória aguda, em decorrência do acréscimo de infiltrado leucocitário; da ativação celular imune, que se desenvolve de forma irregular ou insuficiente; do fluxo contínuo de citocinas pró-inflamatórias, bem como do decréscimo da proliferação de fibroblasto no sítio da lesão, fazendo com que limite a formação do tecido conjuntivo (DESTA et al., 2010).

Nos estudos realizados por Chi et al. (2020), a ferida foi associada à infecção bacteriana, fato este que influencia negativamente o processo cicatricial, considerando-se que a bactéria prolonga a fase inflamatória e interfere na epitelização e deposição de colágeno. Essas circunstâncias favorecem a testagem da membrana de quitosana com as características bactericidas mencionadas na literatura. Sobre essa questão, os achados de Archana et al. (2015) obtidos por meio de um experimento *in vitro*, demonstraram que a quitosana se liga ao DNA bacteriano, propiciando a inibição do mRNA e da síntese de proteínas através da penetração da quitosana nos núcleos dos microorganismos. Robustecendo o debate, Oryan e Sahviah (2017) afirmam que a quitosana tem habilidade de ativar e acelerar a capacidade auto-regenerativa do corpo, aumentando a proliferação celular na regeneração de cartilagens e de tecido ósseo.

### 3.3 Características da intervenção

Nos trabalhos utilizados nesta revisão para averiguar a eficácia da quitosana nos experimentos, identificou-se diferentes tipos de curativos, por exemplo: o gel de quitosana a 0,30%, 0,15% e a 2% de solução, assim como membranas de alto peso molecular; andaimes de quitosana em 3D e em 2D; spray de quitosana e uma matriz de

microagulhas composta por quitosana. Nos grupos de intervenção, em sua maioria, o grupo controle recebia tratamento com soluções fisiológicas ou não recebiam tratamento. Já o grupo experimental recebia um curativo à base de quitosana, que poderia variar de acordo com as distintas formas de apresentação do curativo.

Apesar dos diferentes tipos de formulação de quitosana, observou-se que sua confiabilidade não foi minimizada nos estudos, uma vez que todos os experimentos apresentaram resultados positivos e utilizaram a quitosana como único biomaterial. Um dos exemplos é o estudo de Chi et al. (2020), que teve o objetivo de analisar a eficácia da matriz de microagulhas de quitosana. Nessa investigação os autores utilizaram um filme plano de quitosana nos grupos experimentais e obtiveram resultados superiores ao do grupo controle, notabilizando formas de produto que podem favorecer as características do curativo. Ademais, o mencionado estudo ainda revelou que a substância envolvida no processo é fundamental para atuar no tempo e na qualidade da cicatrização.

Quanto ao número de intervenções, as análises evidenciaram que a troca de curativos nas feridas do grupo experimental variou de 1 a 14 dias. Corroborando esses resultados, os estudos de Martins et al. (2013) demonstraram efeito reparador do curativo, quando após procedimentos realizados identificou-se a presença de tecido de granulação exuberante. Os autores justificam que este efeito pode estar relacionado com a frequência das intervenções, que nesse estudo o curativo foi trocado a cada 7 dias. Os demais trabalhos não relataram problemas quanto a esse aspecto. Essas informações seguem detalhadas na tabela 2.

Os trabalhos examinados neste estudo tencionaram analisar a eficácia da quitosana no processo de aceleração e a qualidade da cicatrização tecidual. Porém, as variáveis de acompanhamento utilizadas foram diferentes, a saber: o diâmetro e/ou área da ferida; as condições do epitélio e do tecido de granulação; o aumento da neovascularização e da fibroplasia; a quantidade de células inflamatórias; a presença de exsudato e necrose.

O acompanhamento das variáveis foram diversificadas, verificou-se que 55,6% dos artigos apreciados utilizaram a fotografia, destes um empregou o seguimento de achados radiológicos; 33,3% a análise histológica; 22,2% a mensuração da ferida; 11,1% a biópsia; 11,1% a análise imuno-histológica e imunofluorescência; 11,1% análise morfológica e morfométrica; 11,1% o acompanhamento da escala visual analógica de dor; e 11,1% das condições locais dos ferimentos, sem que os pesquisadores soubessem quais os curativos eram à base de quitosana. Vale ressaltar, que cada estudo utilizou mais de uma forma de acompanhamento, que será detalhada na tabela 3.

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

AUTOR; ANO	TIPO DE FERIDA	TIPO DE CURATIVO	GRUPOS DE INTERVENÇÃO	NÚMERO E FREQUÊNCIAS DE INTERVENÇÕES
(SÁNCHEZ et al., 2014)	Feridas por incisão	Gel de quitosana a 0,30% e a 0,15%	Quatro grupos de tratamentos foram realizados: Gel Q 0,30 (gel 0,30%), Gel Q 0,15 (gel 0,15%), branco (sem tratamento) e controle (tratado com produto comercial de cura à base de cetanserina 2%). Em cada grupo experimental, 12 animais, 6 fêmeas e 6 machos.	14/24 horas
(MARTINS et al., 2013)	Feridas por incisão	Membranas de quitosana de alto peso molecular	No grupo tratado, oito feridas foram recobertas com membrana de quitosana e, no grupo controle, apenas higienização com solução de cloreto de sódio 0,9% (cada animal teve 4 incisões cada, sendo dividido por membro o grupo controle e o tratado).	14/ 7 dias
(INTINI et al.; 2018)	Indução de ferida diabética	Andaimes de quitosana 3D	Grupo 1 (n= 13): em uma ferida colocou-se o andaime de quitosana 3D e na outra um produto comercial. No grupo 2 (n=12), em uma ferida aplicou-se o andaime de quitosana 3D, e na outra deixou-se a ferida "nua".	1 / -
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	Extração dentária	Membrana de quitosana	Os 27 pacientes extraíram o terceiro molar de ambos os lados, um lado foi colocado o curativo à base de quitosana e o outro ficou como o controle, sem receber curativos.	1 / -
(MAREI et al., 2017)	Ferida por incisão	Andaimes de quitosana 2D	Grupo 1 (n=3): grupo controle coberto apenas com gaze e algodão. Grupo 2 (n=3): tratado com a quitosana extraída do camarão. Grupo 3 (n=3): tratado com a quitosana extraída do gafanhoto. Grupo 4 (n=3): tratado com a quitosana extraída do camarão com acréscimo de fibroblasto. Grupo 5 (n=3): tratado com a quitosana extraída do gafanhoto, com acréscimo de fibroblastos.	1/ -
(CHI et al., 2020)	Ferida por incisão com infecção bacteriana	Matriz de microagulhas de quitosana	Grupo 1 (n=1): aplicado o VEGF (fator de crescimento endotelial) com a matriz de microagulhas de quitosana. Grupo 2 (n=1): apenas matriz de microagulha de quitosana. Grupo 3 (n=1): com filme plano de quitosana. Grupo 4 (n=1) com solução PBS (tampão).	1 / -
(ZHANG et al., 2020)	Ferida por incisão	Hidrogel de quitosana	Grupo 1 (n=3): hidrogel de quitosana com 2,5% de concentração de genipicina. Grupo 2 (n=3): hidrogel de quitosana com 5% de genipina. Grupo 3 (n=3): hidrogel de quitosana com 10% de concentração de genipicina. Grupo 4 (n=3): hidrogel de quitosana com 15% de concentração de genipicina. Grupo 5 (n=3): grupo controle, apenas coberta com gaze.	4 / no dia do procedimento, após 5, 10 e 14 dias.
(SANTOS; PAULO, 2016)	Indução de ferida diabética	Gel de quitosana a 2% e Spray de quitosana	Grupo 1 (n=18): grupo tratado com o gel de quitosana a 2%. Grupo 2 (n=18): grupo tratado com spray de quitosana. Grupo 3 (n=18): grupo controle tratado com solução fisiológica.	14 / 24 horas
(CORREA et al., 2017)	Ferida por incisão	Membrana Sal de Quitosana, nanomembrana de quitosana em ácido acético, nanomembrana de quitosana em ácido clorídrico.	Grupo 1 (n=12): tratados com soro fisiológico. Grupo 2 (n=12): tratado com cologenase. Grupo 3 (n=12): membrana Sal de Quitosana. Grupo 4 (n=12): nanomembrana de quitosana em ácido acético. Grupo 5 (n=12): nanomembrana de quitosana em ácido clorídrico.	1 / -

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

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

AUTOR; ANO	VARIÁVEIS ANALISADAS	MÉTODO DE ACOMPANHAMENTO
(SÁNCHEZ et al., 2014)	Peso e área de crescimento de tecido	Fotografia - após o ferimento, às 24, 48 e 72 horas, 7 e 14 dias - aplicação da fórmula de Baltodano et al., 2007.
(MARTINS et al., 2013)	Mensuração do diâmetro; formação de tecido de granulação exuberante; tipo de exsudato que recobria a ferida e histologia	Paquímetro e biópsias do tecido da margem da ferida.
(INTINI et al., 2018)	Área da ferida, e qualidade da cicatrização (colágeno e maturação da epiderme).	Fotografia no 7º, 10º e 14º dia + análise histológica.
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	Presença de dor, pus e/ou coágulo sanguíneo. Estado do tecido de granulação e/ou fibroso, e as condições do epitélio de cicatrização.	Escala visual analógica de dor. Observação de um pesquisador (cego) sob a condição local e análise dos achados radiográficos. Dados coletados com 24 horas, 72 horas, 5º dia, 7º dia, 2ª, 4ª, 8ª e 12ª semana.
(MAREI et al., 2017)	Presença ou ausência de necrose, inflamação, angiogênese, epitélio de revestimento, fibroplasia e presença das células inflamatórias.	Análise histológica no 1º, 3º, 5º, 14º e 21º dia.
(CHI et al., 2020)	Área de fechamento da ferida, tecido de granulação, reação inflamatória local, neovascularização e deposição de colágeno.	Fotografia nos dias 0, 3, 5, 7 e 9, análise imuno-histológica e imunofluorescência.
(ZHANG et al., 2020)	Diminuição da área da ferida, e aparência da epiderme.	Fotografia no 1º dia, 5º, 10º e 14º dia. Análise sobre o fechamento da ferida com a fórmula: tamanho original da ferida - [tamanho atual da ferida]/tamanho da ferida original]×100%. Além, da análise histológica e microscópica.
(SANTOS; PAULO, 2016)	Epitelização, neovascularização, fibroplasia e presença de células inflamatórias.	Fotografias a cada 48 horas. Análise histológica no 3º, 7º e 14º dia.
(CORREA et al., 2017)	Medição da área da ferida, presença de crosta, reepitelização e de tecido de granulação, e a neovascularização.	Análise Morfológica e morfométrica, no 3º, 7º, 10º e 14º dia + a análise histológica ao fim do experimento.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

### 3.4 Desfecho primário: tempo de cicatrização

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

Esta variável foi acompanhada através das fotografias e medições da área da ferida, para analisar o tempo de cicatrização da ferida, que no grupo experimental obteve uma média de 18,2 dias e o grupo controle de 29,3 dias. Em relação à essa questão, dos estudos explorados, apenas o de Martins et al. (2013) não obteve diferença significativa, apresentando um valor maior de tempo de cicatrização no grupo experimental, média de 80,5 dias (mínimo de 56 dias e máximo de 98 dias), enquanto no grupo controle a média foi de 76,1 dias (mínimo de 42 dias e máximo de 98 dias), cujos resultados poderão ser observados na tabela 4.

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

AUTOR; ANO	TEMPO DE CICATRIZAÇÃO	RESULTADOS
(SÁNCHEZ et al., 2014)	GE: 7 dias GC: 14 dias	Diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) no 4º dia entre o tratamento com gel 0,30 comparado ao controle e ao branco. No 7º dia diferenças significativas entre os géis de quitosana em ambas as concentrações em relação aos tratamentos branco e controle.
(MARTINS et al., 2013)	GE: 80,5 dias GC: 76,1 dias	Não houve diferença significativa quanto ao tempo de cicatrização e ao diâmetro das feridas dos membros torácicos e pélvicos.
(INTINI et al., 2018)	GE: 10 dias GC: 14 dias	O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante na análise de sete dias em animais tratados com andaimes quitosana, em que as feridas reduziram cerca de 50% em relação à área inicial (andaime de quitosana: $52 \pm 21\%$ ); (grupo controle $46 \pm 35\%$ ).
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	GE: 12 dias GC: 8 semanas (aproximadamente 56 dias)	Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) foi encontrada na cicatrização de feridas entre o teste e o controle. Na 2ª semana, 44,4% mostraram melhores achados radiográficos no grupo teste, e em apenas em 11,1% locais de localização radiográfica foi melhor no controle quando comparado com grupo de teste, mostrando uma diferença significativa. Em três meses 51,9% apresentaram melhores achados no grupo de teste, e em 14,8% observou-se melhores achados no controle. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo teste e o controle no 3º mês.
(MAREI et al., 2017)	GE: 14 dias GC: 21 dias	Os resultados dos quatro grupos estudados foram estatisticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ) em comparação com o grupo controle. A redução da área de ferida não epitelizada foi de 86,5% quando coberta pelas membranas, e 71,2% quando coberto apenas com gaze.
(CHI et al., 2020)	GE: 9 dias GC: Não relatado	Não houve análise estatística detalhada – apenas foi especificada a área do tecido de granulação, que no grupo experimental de CSMNA com VEGF foi de $1,80 \pm 0,23$ mm, que era o máximo. E a espessura mínima era de $0,58 \pm 0,21$ mm no grupo controle da solução PBS. O tecido de granulação no CSMNA e o grupo de filme plano CS também eram superiores ao grupo controle, que foram $1,35 \pm 0,25$ e $1,10 \pm 0,23$ mm, respectivamente.
(ZHANG et al., 2020)	GE: 10 dias GC: 14 dias	A ferida tratada com CMCS -5% atingiu o maior fechamento de ferida valor de $93,8 \pm 1,4$ % no 14º dia, em comparação com os grupos de CMCS -2,5%, 10% e 15% e das feridas tratadas com gaze, que mostraram $89,6 \pm 1,1\%$ , $91,2 \pm 2,6$ , $89,3 \pm 2,6$ , e $77,2 \pm 9,9$ %, respectivamente. Obtendo valores significativamente diferente ( $p < 0,05$ )
(SANTOS; PAULO, 2016)	GE: 14 dias GC: Não relatado	No 14º dia pós-operatório, os grupos GG e o GS tiveram uma redução significativa na área da lesão, diferindo estatisticamente ( $p > 0,05$ ) do GC. Diferença estatística entre os grupos GG e GS não foi observada. valores: GC $94,29 \pm 4,85$ / GG $100 \pm 0$ / GS $99,95 \pm 0,10$ .
(CORREA et al., 2017)	GE: 7 dias GC: 10 dias	No 3º dia, foi observada maior contração do grupo soro fisiológico (34,36%) e um aumento significativo (** $p < 0,0001$ ) do tamanho da ferida de 13,70% no grupo da colagenase. No dia 7, houve uma contração maior no grupo nanomembrana de quitosana em ácido clorídrico (57,09%), seguido do grupo soro fisiológico (52,57%), nanomembrana de quitosana em ácido acético (49,26%) e sal de quitosana (39,58%).

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2020.

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

### 3.5 Desfecho secundário: qualidade da cicatrização

A cicatrização embora constitua um processo natural, ela pode gerar distúrbios que serão prejudiciais a qualidade de vida do indivíduo com possíveis relatos de dor, déficits nas amplitudes de movimentos, na força muscular e nas atividades de vida diária, além do impacto emocional devido a diminuição da autoestima. Tais distúrbios são nomeados de quelóides e

cicatrices hipertróficas, as quais são decorrentes de resposta inflamatória excessiva durante a cicatrização, com disfunção de fibroblastos ou níveis aumentados de fatores de crescimento ou outras citocinas (SCHUCH et al., 2019).

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

AUTOR; ANO	MECANISMO DE CICATRIZAÇÃO	RESULTADOS
(SÁNCHEZ et al, 2014)	Aumento do tecido de granulação	Não relatou sobre a qualidade.
(MARTINS et al., 2013)	Granulação exuberante	A membrana intensificou a formação do tecido de granulação, destacando potencial efeito reparador.
(INTINI et al., 2018)	Contração da epiderme, e organização do colágeno.	Com a análise histológica de 10 dias, a epiderme está presente apenas na ferida tratada com hidrogel de quitosana. O tecido que se formou na ferida tratado com andaime de quitosana tem uma aparência mais madura. Com 14 dias, não é mais possível distinguir o local da ferida, uma vez que o tecido é completamente reorganizado e a epiderme reparada, com uma enorme quantidade de colágeno, bastante maduro e organizado em fibrilas.
(GUPTA; RATTAN; RAI, 2019)	Presença do tecido de granulação e do crescimento do epitélio	Não relatou sobre a qualidade
(MAREI et al., 2017)	Presença de células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos), epitelização precoce, proliferação de fibroblastos e colágeno, angiogênese e endotélio amadurecido.	Nos grupos de aplicação da membrana, com 5 dias havia níveis altos de células inflamatórias, fibroblastos e sinais de epitelização, no controle essas características só apareceram ao 14º dia. Os macrófagos obtiveram resultados iguais em todos os grupos ao 3º dia, mas nos de teste começaram a diminuir no 5º dia, enquanto no controle continuava alto. Com 14 dias os grupos de LCSBS e SCSBS obtiveram a cicatrização completa, com tecido de granulação mais antigo, angiogênese e epiderme mais espessa. Mas, no grupo LCSBS houve maior angiogênese, sendo melhor que nos outros grupos.
(CHI et al., 2020)	Tecido de granulação, neovascularização, e deposição de colágeno.	A análise pró-inflamatória pela imunohistoquímica no 9º dia observou mais marcadores no grupo controle, indicando uma resposta inflamatória grave no local da ferida, diferentemente dos outros grupos. Aparentemente, o adesivo CSMNA com VEGF alcançou uma maior deposição de colágeno e um efeito excelente antiinflamatório, diminuindo sucessivamente dos outros grupos. Os resultados mostraram que a densidade da estrutura vascular era diferente nos quatro grupos. Para o grupo controle, houve uma agregação excessiva de imunócitos no local da ferida, respondendo à infecção bacteriana.
(ZHANG et al., 2020)	Crescimento e qualidade do epitélio.	Ao fim do experimento, o grupo controle mostrou uma epiderme significativamente não homogênea e espessada, em contraste com a epiderme fina e achatada encontrada em todas as feridas tratadas com quitosana. A mais uniforme foi observada no CMCS -5% e demonstraram uma estrutura dérmica madura com componentes de tecido normal, incluindo glândulas sebáceas e folículos pilosos.
(SANTOS; PAULO, 2016)	Crescimento do epitélio	Não houve diferença estatística nos parâmetros de reepitelização e na neovascularização. Já na presença de polimorfonucleares e aos mononucleares, resultou em diferença estatística uma vez que no GC e GG, estas células se mantiveram de forma moderada e no GS intensa. Sobre a fibroplasia e tecido fibrovascular fraco notou-se em ambos os parâmetros diferença estatística entre o GC e os outros dois grupos.
(CORREA et al., 2017)	Contração da ferida (reepitelização, tecido de granulação), presença de fibroblastos e neovascularização.	O grupo de soro fisiológico apresentou aspecto mais necrótico assim como o grupo de Colagenase, e os grupos das biomembranas apresentaram bom aspecto evolutivo e de contração. A análise do exsudato foi pequena e semelhante em todos os grupos. O grupo de tratamento de soro fisiológico e colagenase apresentaram-se com mais crosta e fibrina que os grupos das biomembranas, especialmente no dia 7. A nanomembrana em ácido clorídrico apresentou um aspecto melhor e mais próximo a granulação que os demais grupos, esta teve aparência significativamente melhor em todos os dias de análise. A análise histológica no sétimo dia, os grupos com biomembranas de quitosana apresentaram derme espessa e organizada, com muitos fibroblastos de forma a propiciar o início da epitelização.

**Fonte:** Dados da Pesquisa, 2020.

**Legenda:** CSMNS: Matriz de microagulhas de quitosana. VEGF1: Fator de crescimento endotelial. CS: filme plano de quitosana. CMCS: Hidrogel de quitosana. GG: Gel de quitosana. GS: Spray de quitosana. LCSBS: estruturas à base de quitosana de gafanhoto. SCSBS: estrutura à base de quitosana de camarão.

Sete artigos dentre os nove utilizados abordaram aspectos voltados à qualidade da cicatrização (MARTINS et al., 2013); (INTINI; et al. 2018); (MAREI et al., 2017); (CHI et al., 2020); (ZHANG et al., 2020); (SANTOS; PAULO, 2016) e (CORREA et al, 2017), considerando uma melhor aparência do tecido cicatricial, com deposição de colágeno superior e uma epiderme mais madura, ratificando assim as boas características de biocompatibilidade, não toxicidade e biodegradabilidade do curativo à base quitosana.

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

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dessa revisão integrativa sugerem que a quitosana embora apresente diferentes formas de uso (filmes, andaimes, microagulhamento), a substância em si modulará o processo cicatricial, atuando na fase inflamatória, proliferativa e de remodelação, independentemente de sua configuração. A capacidade de reduzir o tempo de cicatrização e de melhorar o aspecto do tecido cicatricial também foi comprovada nos estudos, aliada à uma atividade bactericida.

A partir dos 9 artigos publicados nos últimos 10 anos, pode-se ressaltar a relevância do tema, uma vez que a quitosana proporciona a redução do tempo de cicatrização e o aprimoramento da qualidade da ferida. Esses efeitos, por conseguinte, reduzem as comorbidades associadas à presença de feridas crônicas. Ademais, esse curativo apresenta um custo benefício satisfatório e desponta como uma possibilidade terapêutica promissora.

Porém, estudos relacionados ao uso da quitosana em seres humanos ainda são escassos, necessitando de outras investigações para garantir seu uso seguro, tendo em vista que seus benefícios são consolidados a nível laboratorial, através de estudos *in vitro* e *in vivo*. As limitações desta revisão estão na não padronização das metodologias dos estudos utilizados, com diferença, principalmente, na forma de apresentação do curativo, bem como no número e frequências das intervenções.

#### REFERÊNCIAS

ANUSAVICE, Kenneth; SHEN, Chiayi.; RAWLS, H. Ralph. **Dental Ceramics**. Phillips' Science of Dental Materials, p. 418–473, 2013.

ARCHANA, D. et al. Chitosan-PVP-nano silver oxide wound dressing: in vitro and in vivo

evaluation. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 73, p. 49-57, fev. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.10.055>. Acesso em: 13/07/2020.

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

CHI, Junjie et al. Antibacterial and angiogenic chitosan microneedle array patch for promoting wound healing. **Bioactive Materials**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 253-259, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.004>. Acesso em: 19/07/2020.

CORREA, Áurea Pandolfo et al. Avaliação pré-clínica da cicatrização de lesões em ratos tratados com biomateriais a base de quitosana. **3º Colóquio Ulbra de Extensão, Pesquisa e Ensino**, Rio Grande do Sul, p. 1-5, 2017.

DESTA, T. et al. Altered Fibroblast Proliferation and Apoptosis in Diabetic Gingival Wounds. **Journal Of Dental Research**, [s.l.], v. 89, n. 6, p.609-614, 30 mar. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034510362960>. Acesso em: 03/07/2020.

DINH, T. et al. Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration. **Diabetes**, [s.l.], v. 61, n. 11, p.2937-2947, 11 jun. 2012. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db12-0227>. Acesso em: 05/06/2020.

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

GONZALEZ, Ana Cristina de Oliveira et al. Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 91, n. 5, p. 614-620, out. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>. Acesso em: 30/06/2020.

GUPTA, Akashat.; RATTAN, Vidya.; RAI, Sachin. Efficacy of Chitosan in promoting wound healing in extraction socket: A prospective study. **J Oral Biol Craniofac Res**, v. 9, n. 1, p. 91-95, Jan-Mar, 2019. <http://doi: 10.1016 / j.jobcr.2018.11.001>. Acesso em: 30/06/2020.

INTINI, Claudio et al. 3D-printed chitosan-based scaffolds: an in vitro study of human skin cell growth and an in-vivo wound healing evaluation in experimental diabetes in rats. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 199, p. 593-602, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.07.057>. Acesso em: 26/05/2020.

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

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

MARTINS, Edivaldo Aparecido Nunes et al. Emprego de membrana de quitosana em feridas

cutâneas induzidas experimentalmente em equinos. **Ciência Rural**, [S.L.], v. 43, n. 10, p. 1824-1830, out. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782013001000015>. Acesso em: 26/05/2020.

MAREI, Narguess H. et al. Enhanced wound healing activity of desert locust (*Schistocerca gregaria*) vs. shrimp (*Penaeus monodon*) chitosan based scaffolds. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 97, p. 23-33, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.009>. Acesso em: 20/05/2020.

MENDES, Karina Dal Sasso.; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira.; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>. Acesso em: 29/06/2020.

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

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

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa C. K.; MORAES, Angela M. Biomaterials: types, applications, and market. **Química Nova**, [s.l.], p.957-971, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>. Acesso em: 30/06/2020.

SÁNCHEZ, Heimy Franceline Martínez et al. Evaluación in vivo del efecto cicatrizante de un gel a base de quitosano obtenido de exoesqueleto de camarón blanco *Litopenaeus vannamei*. **Revista Colombiana de Biotecnología**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 45-50, 1 jun. 2014. Universidad Nacional de Colombia. <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v16n1.37989>. Acesso em: 17/07/2020.

SANTOS, Vera Lúcia Conceição de Gouveia; SELLMER, Danielle.; MASSULO, Marley Maciel Elias. Confiabilidade interobservadores do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), em pacientes com úlceras crônicas de perna. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 391-396, maio/jun. 2007.

SANTOS, Thamiza Carla; PAULO, Neusa Margarida. Spray e gel a 2% de quitosana na cicatrização de feridas cutâneas em ratas diabéticas. **Revista Ciência Animal Brasileira**, Goiana, p. 1-12, 2016.

SCHUCH, Luciana El Halal et al. Impact of fractional CO2 laser treatment on hypertrophic scars and keloids: a systematic review. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (Rbcp) – Brazilian Journal Of Plastic Surgery**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 137-143, 2019. GN1 Genesis Network. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2019rbcp0019>. Acesso em: 29/07/2020.

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

TAZIMA, Maria de Fátima G S; VICENTE, Yvone Avalloni de Moraes Villela de Andrade; MORIYA, Takachi. **Biologia da Ferida e Cicatrização**. 2008. Disponível em: <[http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N3/SIMP\\_2Biologia\\_ferida\\_cicatrizacao.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N3/SIMP_2Biologia_ferida_cicatrizacao.pdf)>. Acesso em: 23/06/2020.

YOUNES, Islem; RINAUDO, Marguerite. Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. **Marine Drugs**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1133-1174, 2 mar. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md13031133>. Acesso em: 22/06/2020.

ZHANG, Nihui et al. Modulating cationicity of chitosan hydrogel to prevent hypertrophic scar formation during wound healing. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 154, p. 835-843, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.161>. Acesso em: 14/06/2020.

Recebido em 06/ago/2020

Aprovado: 30/out/2020