



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA
E ENGENHARIA DE MATERIAIS - P²CEM

P²CEM

EMANUELLA DE ARAÚJO CARVALHO

**OBTENÇÃO DE MEMBRANAS À BASE DE FARINHA DE BABAÇU COM ADIÇÃO
DE VITAMINA C E $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ PARA APLICAÇÃO COMO CURATIVO DE
FERIDAS**

SÃO CRISTÓVÃO (SE)

(2024)

EMANUELLA DE ARAÚJO CARVALHO

OBTENÇÃO DE MEMBRANAS À BASE DE FARINHA DE BABAÇU COM ADIÇÃO
DE VITAMINA C E $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ PARA APLICAÇÃO COMO CURATIVO DE
FERIDAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

ORIENTADOR: Prof^ª. Dr^ª Cristiane Xavier Resende
CO-ORIENTADOR: Prof^ª. Dr^ª Débora Dos Santos
Tavares

SÃO CRISTÓVÃO (SE)
(2024)

OBTENÇÃO DE MEMBRANAS À BASE DE FARINHA DE BABAÇU COM
ADIÇÃO DE VITAMINA C E $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ PARA APLICAÇÃO COMO
CURATIVO DE FERIDAS

Emanuella de Araújo Carvalho

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS.

Aprovada por:

Documento assinado digitalmente
 **CRISIANE XAVIER RESENDE**
Data: 19/02/2024 17:08:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Cristiane Xavier Resende

Documento assinado digitalmente
 **ZAINE TEIXEIRA CAMARGO**
Data: 20/02/2024 13:03:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Zaine Teixeira Camargo

Documento assinado digitalmente
 **IARA DE FATIMA GIMENEZ**
Data: 20/02/2024 14:23:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Iara de Fatima Gimenez

SÃO CRISTÓVÃO, SE – BRASIL

Fevereiro/2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Carvalho, Emanuella de Araújo
C331o Obtenção de membranas à base de farinha de babaçu com
adição de vitamina C e $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ para aplicação como
curativo de feridas / Emanuella de Araújo Carvalho ; orientadora
Cristiane Xavier Resende. - São Cristóvão, 2024.
116 f.: il.

Dissertação (mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais)
– Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Ferimentos e lesões - Tratamento. 2. Babaçu. 3.
Manganita. 4. Vitamina C. 5. Curativos. I. Resende,
Cristiane Xavier orient. II. Título.

CDU 66.017

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

À Deus por tudo.

À Prof.^a Dr.^a Cristiane Xavier Resende e à Prof.^a Dr.^a Débora dos Santos Tavares (DES/UFS) pelo conhecimento compartilhado, pela confiança depositada, pelo tempo dedicado, pelo cuidado, compreensão e, especialmente, por toda orientação durante esses dois anos de projeto.

À Prof.^a Dr.^a Valdeci Bosco dos Santos (LaDeC/UFPI) pela colaboração e suporte no fornecimento da farinha de babaçu. Aos professores do P²CEM/UFS pelos conselhos, conhecimentos e direcionamentos.

À Douglas, Jander, Jéssica, Hérciles, Iago, Bianca, Jaqueline, além dos demais colegas de laboratório, pelo auxílio e companheirismo indispensáveis para a elaboração deste, o processo se torna muito mais leve quando compartilhado.

Ao Condomínio de Laboratórios Multiusuário do Departamento de Ciência e Engenharia de Materiais (CLMDCEM) e funcionários do DCEM/UFS, à Babcoall Inc. do Brasil LTDA associada à Incubadora de Agronegócios da Universidade Federal do Piauí (INEAGRO), ao Laboratório de Biotecnologia Industrial DEQ/UFS, ao Núcleo de Energias Renováveis e Eficiência Energética de Sergipe – NEREES, ao Laboratório Central de Saúde Pública de Sergipe – LACEN-SE, ao Laboratório de Corrosão e Nanotecnologia – NUPEG/UFS, à Dra. Roberta Menezes e ao Centro de Laboratórios de Química Multiusuários - CLQM/UFS pelo uso de equipamentos, materiais, tempo e espaço.

À CAPES pelo suporte financeiro.

RESUMO

O tratamento de feridas crônicas vem se tornando cada vez mais um problema de saúde pública, principalmente pelo longo período até a cicatrização, trazendo mais custos com materiais e medicamentos, além de aumentar a possibilidade do surgimento de infecções. Por essa razão, a engenharia tecidual vem buscando meios capazes de acelerar a cicatrização de feridas mediante a produção de curativos poliméricos. Diante disso, o coco babaçu, fruto de uma palmeira encontrada em larga escala no Norte e Nordeste brasileiro, possui em sua zona “entrecasca” o mesocarpo, fonte polimérica natural, a partir do qual é produzida sua farinha, que já vem sendo utilizada em aplicações biomédicas por possuir propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e cicatrizantes. Além disso, substâncias com princípios ativos podem ser associadas à matriz polimérica, a exemplo da vitamina C, que auxilia na produção do colágeno da pele, e de partículas com propriedades magnéticas e antibacterianas, como a $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$, que podem favorecer o processo de cicatrização de feridas. A partir dessa problemática, os objetivos desse estudo foram: i) produzir as manganitas: $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$, LaMnO_3 e SrMnO_3 , para avaliar a suscetibilidade antibacteriana contra as cepas *S. aureus* e *E. Coli*; ii) desenvolver membranas a partir da farinha do babaçu, com adição de glicerol como plastificante nas concentrações de 20, 30, 40 e 60 % para avaliar o efeito dessa variação em relação à hidrofiliabilidade, ao grau de intumescimento (G.I.) e às propriedades mecânicas para definição da concentração ideal; iii) produzir as membranas com a concentração de glicerol definida, associando a vitamina C e com diferentes concentrações de $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$. Consoante os resultados, o ensaio de suscetibilidade antibacteriana demonstrou que as manganitas de LaMnO_3 e SrMnO_3 apresentam atividade antimicrobiana contra as cepas de *S. aureus* e *E. Coli*, sendo que a $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ foi mais eficaz, indicando um possível efeito sinérgico entre o lantânio e o estrôncio. Para a definição da concentração do plastificante, a partir dos ensaios de ângulo de contato e GI foi identificado que, à medida que se aumentava a concentração de glicerol, havia uma redução na interação da membrana com o meio líquido devido à polaridade do plastificante, que por sua vez interagiu com a parte polar do polímero e reduzia sítios ligantes disponíveis para a água. Com os resultados do ensaio de tração observou-se a eficácia do plastificante em promover uma deformação plástica, tornando as membranas mais flexíveis. Sendo a concentração de 30 % de glicerol selecionada, por atender tanto em relação ao alongamento quanto na resistência à tração. Já as membranas com associação da vitamina C e de $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ apresentaram redução na degradação, na permeabilidade e na liberação da vitamina C com o aumento na concentração dos pós, além de aumentar a hidrofiliabilidade, o GI e o alongamento. Desse modo, como é desejável uma membrana permeável, hidrofílica, biodegradável, capaz de reter líquido e liberar a vitamina C de forma mais lenta no meio, a concentração de 10 % de $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ apresentou resultados mais condizentes com o desejável, sendo uma possível promessa de aplicação como curativo de feridas.

PALAVRAS-CHAVE: Feridas crônicas; Babaçu; $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$; Vitamina C; Curativo.

ABSTRACT

The treatment of chronic wounds is increasingly becoming a public health problem, mainly due to the long period until healing, resulting in more costs for materials and medicines, in addition to increasing the possibility of these infections arising. For this reason, tissue engineering has been seeking ways to accelerate wound healing through the production of polymeric dressings. Therefore, the babassu coconut, the fruit of a palm tree found on a large scale in the North and Northeast of Brazil, has mesocarp in its “between-shell” zone, a natural polymeric source, from which its flour is produced. This one has already been used in biomedical applications as it has antimicrobial, anti-inflammatory, and healing properties. Furthermore, substances with active ingredients can be associated with the polymeric matrix, such as vitamin C, which helps in the production of skin collagen, and the particles with magnetic and antibacterial properties, such as $\text{La}_{0.4}\text{Sr}_{0.6}\text{MnO}_3$, which can favor the wound healing process. Based on this problem, the objectives of this study were: i) to produce manganites: $\text{La}_{0.4}\text{Sr}_{0.6}\text{MnO}_3$, LaMnO_3 , and SrMnO_3 , to evaluate antibacterial susceptibility against *S. aureus* and *E. Coli* strains; ii) develop membranes from babassu flour, with the addition of glycerol as a plasticizer at concentrations of 20, 30, 40 and 60% to evaluate the effect of this variation in relation to hydrophilicity, degree of swelling (G.I.) and mechanical properties to define the ideal concentration; iii) produce membranes with a defined glycerol concentration, combining vitamin C and different concentrations of $\text{La}_{0.4}\text{Sr}_{0.6}\text{MnO}_3$. Regarding the results of antibacterial susceptibility, it was shown that LaMnO_3 and SrMnO_3 manganites present antimicrobial activity against strains of *S. aureus* and *E. Coli*, with $\text{La}_{0.4}\text{Sr}_{0.6}\text{MnO}_3$ being more effective, indicating a possible synergistic effect between lanthanum and strontium. To define the plasticizer concentration, from the contact angle and GI tests it was identified that, as the glycerol concentration increased, there was a reduction in the interaction of the membrane with the liquid medium due to the polarity of the plasticizer, which in turn, it interacted with the polar part of the polymer and reduced binding sites available for water. With the results of the tensile test, the effectiveness of the plasticizer in promoting plastic deformation was observed, making the membranes more flexible. With a concentration of 30% glycerol selected, it meets both elongation and tensile strength. Membranes with the association of vitamin C and $\text{La}_{0.4}\text{Sr}_{0.6}\text{MnO}_3$ showed a reduction in degradation, permeability, and release of vitamin C with the increase in powder concentration, in addition to increasing hydrophilicity, GI, and elongation. Therefore, as a permeable, hydrophilic, biodegradable membrane is desirable, capable of retaining liquid and releasing vitamin C more slowly into the medium, the concentration of 10 % of $\text{La}_{0.4}\text{Sr}_{0.6}\text{MnO}_3$ presented results more consistent with what is desirable, being a possible promise of application as a wound dressing.

KEYWORDS: Chronic wounds; Babassu; $\text{La}_{0.4}\text{Sr}_{0.6}\text{MnO}_3$; Vitamin C; Dressing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de camadas da pele.....	16
Figura 2 - Características necessárias para obtenção de um curativo ideal.....	20
Figura 3 - (A) Visão geral da palmeira babaçu, Mata dos cocais; (B) Seção do coco babaçu: a) epicarpo, b) mesocarpo, c) endocarpo, d) amêndoa.	22
Figura 4 - Estrutura química do principal componente, amido, do mesocarpo do babaçu.	23
Figura 5 - Arranjos de dipolos magnéticos para cinco tipos diferentes de materiais na ausência ou presença de um campo magnético externo (H).	27
Figura 6 - Tempo de cicatrização entre ratos controle e diabéticos antes e após a exposição ao PEMF.....	43
Figura 7 - Cicatrização: (A) Fechamento da ferida; (B) Lacunas epidérmicas para PEMF e controle.	44
Figura 8 - DRX das manganitas sintetizadas: SrMnO ₃ , LaMnO ₃ , La _{0,4} Sr _{0,6} MnO ₃	47
Figura 9 - Espectros de FTIR das manganitas: SrMnO ₃ ; LaMnO ₃ ; La _{0,4} Sr _{0,6} MnO ₃	48
Figura 10 - Micrografias obtidas da La _{0,4} Sr _{0,6} MnO ₃	49
Figura 11 - Diâmetro médio dos pequenos aglomerados das partículas de La _{0,4} Sr _{0,6} MnO ₃ ,....	50
Figura 12 - Resultados do ensaio antibacteriano após 48h: A1) LaMnO ₃ em S. Aureus; A2) LaMnO ₃ em E. Coli; B1) SrMnO ₃ em S. Aureus; B2) SrMnO ₃ em E. Coli; C1) La _{0,4} Sr _{0,6} MnO ₃ em S. Aureus; C2) La _{0,4} Sr _{0,6} MnO ₃ em E. Coli.....	51
Figura 13 - Dimensões dos halos de inibição para cada manganita contra as cepas E. coli e S. aureus.....	52
Figura 14 - Variação do ângulo de contato em função da concentração do glicerol.....	56
Figura 15 - Variação do grau de intumescimento em função da concentração do glicerol para as diferentes membranas: MP, MG20, MG30, MG40 e MG60.	57
Figura 16 - Curvas de tensão-deformação para a MP, MG20, MG30, MG40 e MG60.....	58
Figura 17 - Propriedades mecânicas das membranas com diferentes concentrações do glicerol: I) Resistência à Tração; II) Módulo de Elasticidade; III) Alongamento na Ruptura.	60
Figura 18 - DRX da farinha obtida do mesocarpo do babaçu (FB).....	67
Figura 19 - DRX do Ácido ascórbico (AA).	67
Figura 20 – Difratogramas da: MNP10, MNP5, MNP2, MNP0, FB e AA.....	68
Figura 21 - Espectros de FTIR das membranas: MNP0, MNP2, MNP5 e MNP10.....	70

Figura 22 - TG/DTG (a) da farinha do babaçu (FB) e (b) do ácido ascórbico (AA).	71
Figura 23 - TG/DTG das membranas: MNP0, MNP2, MNP5 e MNP10.	72
Figura 24 – Termogramas das membranas: MNP0, MNP2, MNP5 e MNP10.	73
Figura 25 - Micrografias obtidas no MEV das membranas: a) MNP0, b) MNP2, c) MNP5 e d) MNP10.	74
Figura 26 - Dados estatísticos ANOVA ($p \leq 0,05$) do percentual atômico, obtidos por EDS, dos elementos presentes nas membranas, sendo: I) C e O, II) Mn, Sr e La.	75
Figura 27 – Concentrações acumuladas de vitamina C liberada em PBS em tempos pré-determinados para: MNP0, MNP2, MNP5, MNP10.	76
Figura 28 – Ângulos de contato médios obtidos entre a superfície das membranas e a água ultrapura.	78
Figura 29 – Resultados de: a) componente dispersiva; b) componente polar; c) Tensão superficial das membranas.	80
Figura 30 – Graus de intumescimento das membranas: MNP0, MNP2, MNP5, MNP10 e MG30.	81
Figura 31 – Degradação do ácido L-ascórbico em ácido dehidroascórbico e ácido 2,3-dicetogulônico.	82
Figura 32 – Possível disposição da vitamina C e das nanopartículas na membrana.	82
Figura 33 - Perda de massa das membranas mantidas em PBS durante 8, 16, 24 e 32 dias. ...	84
Figura 34 - Esquema da solução casting com diferentes concentrações de nanopartículas, sendo: (A) sem nanopartículas; (B) baixa quantidade de nanopartículas; (C) alta quantidade de nanopartículas.	84
Figura 35 - Curvas de tensão-deformação das membranas: MNP0, MNP2, MNP5 e MNP10.	85
Figura 36 - Propriedades mecânicas das membranas com diferentes concentrações de manganita: I) Resistência à Tração; II) Módulo de Elasticidade; III) Alongamento na Ruptura.	87
Figura 37 – Permeabilidade ao vapor de água das membranas: MNP0, MNP2, MNP5 e MNP10.	88
Figura 38 - Taxa de Transmissão de vapor de água das membranas: MNP0, MNP2, MNP5 e MNP10.	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Componentes da tensão superficial da água e da formamida.....	64
Tabela 2 - Índices de cristalinidade da FB e das membranas: MNP0, MNP2, MNP5 e MNP10.	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos diversos materiais de curativo proposta por Fan <i>et al.</i> [65].	32
Quadro 2 - Estudos incluídos na revisão de Barros <i>et al.</i> em 2022.....	33
Quadro 3 - Biomateriais enriquecidos com vitamina C para aplicações de cicatrização de feridas.	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Ácido Ascórbico

APS – Atenção Primária à Saúde

AS – Maceração ácida do amido

Cel – Celulose

CHN/A – Curativo de Agarose e Quitosana enriquecido com Vitamina C

CLQM – Centro de Laboratórios de Química Multiusuários

CMR – Efeito Colossal de Magnetorresistência

DFT – Teoria Funcional da Densidade

DRX – Difração de Raios-X

DSC – Calometria Exploratória Diferencial

DTA – Análise Térmica Diferencial

DTG – Análise Termogravimétrica Derivada

EDS – Espectroscopia de Energia Dispersiva

FB – Farinha de babaçu

FMSA – Filme de Mesocarpo de *Aloe Vera*

FTIR – Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

GI – Grau de Intumescimento

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INEAGRO – Incubadora de Agronegócios da Universidade Federal do Piauí

KS – Maceração Alcalina do amido

LACEN-SE – Laboratório Central de Saúde Pública de Sergipe

MEC – Membrana Extracelular

MEV – Microscópio Eletrônico de Varredura

MG – Membrana à base de babaçu com adição de Glicerol

MNP – Membrana à base de babaçu com adição de Nanopartículas Magnéticas

MNPS – Nanopartículas de Magnetita

MP – Membrana Pura à base de babaçu

NEREES – Núcleo de Pesquisa de Energias Renováveis e Eficiência Energética de Sergipe

NIH 3T3 – Células de Fibroblastos

NPs – Nanopartículas

PBS – Solução tampão de fosfato/*Phosphate-Buffered Saline*

PCEC – poly(ϵ -caprolactona)-poly(etileno glicol)-poly(ϵ -caprolactona)

PCL – ϵ -policaprolactona

PEG – Polietileno Glicol

PEMF – Campo Eletromagnético Pulsado

PMC – Peso Molecular de Corte

Prop – Própolis

PVA – Poli(álcool vinílico)

PVA' – Permeabilidade ao Vapor de Água

Tc – Temperatura de Curie

Tg – Temperatura de Transição Vítrea

TGA – Análise Termogravimétrica

TVA – Taxa de Transmissão de Vapor de Água

UBS – Unidade Básica de Saúde

UV-VIS – Ultravioleta-Visível

VitC – Vitamina C

WS – Maceração em água do amido

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1. Pele e Estrutura da Ferida.....	16
2.2. Cicatrização	18
2.3. Curativos	19
2.4. Mesocarpo do Coco Babaçu.....	21
2.5. Método <i>Casting</i> para Processamento de Membranas	24
2.6. Plastificantes.....	25
2.7. Vitamina C	25
2.8. Magnetismo.....	26
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	32
3.1. Curativos Poliméricos	33
3.2. Efeito do Plastificante em Membranas Poliméricas.....	34
3.3. Curativos com Vitamina C.....	36
3.4. Curativos com Nanopartículas Magnéticas.....	40
3.5. Aplicação de Campo Eletromagnético Pulsado para Acelerar a Cicatrização.....	43
4. OBJETIVO GERAL.....	44
CAPÍTULO II – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS MANGANITAS	45
1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
2. METODOLOGIA.....	45
2.1. Síntese das Manganitas	45
2.2. Caracterização das Manganitas	45
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
3.1. Difração de Raios X.....	46
3.2. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier.....	48
3.3. Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV)	49
3.4. Atividade antibacteriana.....	50
4. CONCLUSÃO PARCIAL.....	53
CAPÍTULO III – ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO DO PLASTIFICANTE NAS PROPRIEDADES DAS MEMBRANAS	54
1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
2. METODOLOGIA.....	54

2.1. Síntese das Membranas	54
2.2. Caracterização das Membranas	54
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
3.1. Determinação do Ângulo de Contato	56
3.2. Grau de Intumescimento	57
3.3. Avaliação das Propriedades Mecânicas	58
4. CONCLUSÃO PARCIAL.....	61
CAPÍTULO IV – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS MEMBRANAS COM ADIÇÃO DE VITAMINA C E MANGANITA de $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$	62
1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	62
2. METODOLOGIA.....	62
2.1. Síntese das Membranas	62
2.2. Caracterização das Membranas	62
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	66
3.1. Difração de Raios X	66
3.2. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier.....	69
3.3. Análise Termogravimétrica (TG/DTG)	71
3.4. Microscopia Eletrônica de Varredura e Espectroscopia de Energia Dispersiva	73
3.5. Ensaio de Liberação da Vitamina C.....	75
3.6. Determinação do Ângulo de Contato	78
3.7. Grau de Intumescimento	80
3.8. Degradação <i>in vitro</i>	83
3.9. Avaliação das Propriedades Mecânicas	85
3.10. Permeabilidade e Taxa de Transmissão de Vapor de Água	88
4. CONCLUSÃO PARCIAL.....	89
CAPÍTULO V – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
CAPÍTULO VI – REFERÊNCIAS	93
CAPÍTULO VII – APÊNDICE	106

CAPÍTULO I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. INTRODUÇÃO

Sendo o maior órgão do corpo humano, a pele funciona como uma barreira biológica natural, protegendo todos os demais órgãos contra a ação de toxinas e microrganismos. Quando há perda significativa da integridade da pele por meio do surgimento de feridas, que demandam um maior tempo para a sua total cicatrização, o local fica susceptível a infecções, aumentando os custos com o tratamento [1].

A engenharia tecidual, com o objetivo de regenerar os tecidos de modo que as suas propriedades estruturais e funcionais sejam restauradas, vem estudando meios de reparo do tecido cutâneo em tempo ágio quando esse é acometido por feridas de difícil cicatrização, que propiciam a infecção bacteriana, perda excessiva de água e proteínas e distúrbios do sistema imunológico [1, 2]. Pois, os curativos tradicionalmente utilizados, geralmente à base de gaze, esparadrapo e algodão, funcionam apenas como uma cobertura da lesão, sendo incapazes de manter a umidade adequada do meio, podendo deixar resíduos que estimulam o surgimento de granulomas, causando danos à flora epitelial durante suas trocas recorrentes, além de não possuírem propriedades bioativas [3].

Curativos à base de polímeros têm atraído muita atenção no manejo de feridas crônicas, principalmente quando carregados com agentes bioativos. As propriedades ideais dos curativos poliméricos incluem alta capacidade de intumescimento, taxa adequada de permeabilidade ao vapor de água, capacidade de manter o meio úmido, propriedade antimicrobiana, excelente desempenho mecânico e capacidade de entregar agentes bioativos. Vários polímeros podem ser utilizados para a formulação de materiais ideais para curativos de feridas, sejam eles naturais ou sintéticos [4]. Um polímero natural de baixo custo encontrado em larga escala no Brasil é obtido a partir da extração da farinha do mesocarpo do coco babaçu. Ele possui mais de 60 % de amido em sua composição e vem sendo estudado para aplicações biomédicas [5].

Além disso, dentre os agentes bioativos utilizados para auxiliar a cicatrização de feridas incluem: antibióticos, fatores de crescimento celular, células-tronco, extratos vegetais, antioxidantes, medicamentos anti-inflamatórios e vitaminas. Eles podem ser associados aos mais diversos tipos de curativos poliméricos, a exemplo de hidrogéis, espumas, membranas, nanofibras, adesivos transdérmicos, entre outros [4]. Logo, além das propriedades favoráveis da farinha do mesocarpo do babaçu, há evidências de que o uso da vitamina C, bem como de partículas com propriedades magnéticas, pode aprimorar algumas propriedades dos curativos. No caso da vitamina C, ela pode auxiliar no processo de cicatrização das feridas, por ser um

nutriente essencial na produção de colágeno, e apresentar um efeito positivo na proliferação celular [6]. Por outro lado, as partículas magnéticas podem auxiliar na cicatrização de feridas, quando na presença de um campo eletromagnético, por trazer características adicionais aos curativos, como exemplo a propriedade antibacteriana, aumento da hidrofiliabilidade e da capacidade de retenção de líquido pelo material [7].

Portanto, a partir do desenvolvimento de membranas à base de farinha do mesocarpo do babaçu, aliada à incorporação de outros elementos bioativos, capazes de favorecer o processo de cicatrização de feridas, pode-se obter um curativo com propriedades aprimoradas a partir do reaproveitamento de resíduos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Pele e Estrutura da Ferida

A pele é o maior órgão e a primeira defesa do corpo contra o ataque de microrganismos. Além disso, também protege de efeitos do ambiente externo (calor, luz, lesões e infecções) os órgãos subjacentes [8, 9]. A pele desempenha um papel fundamental na regulação da temperatura do corpo e transmissão de informações do ambiente externo, através de receptores de superfície que conduzem diferentes estímulos, como dor, temperatura, textura, etc. Ela é composta por três camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme (ou camada subcutânea) [8], conforme Figura 1.

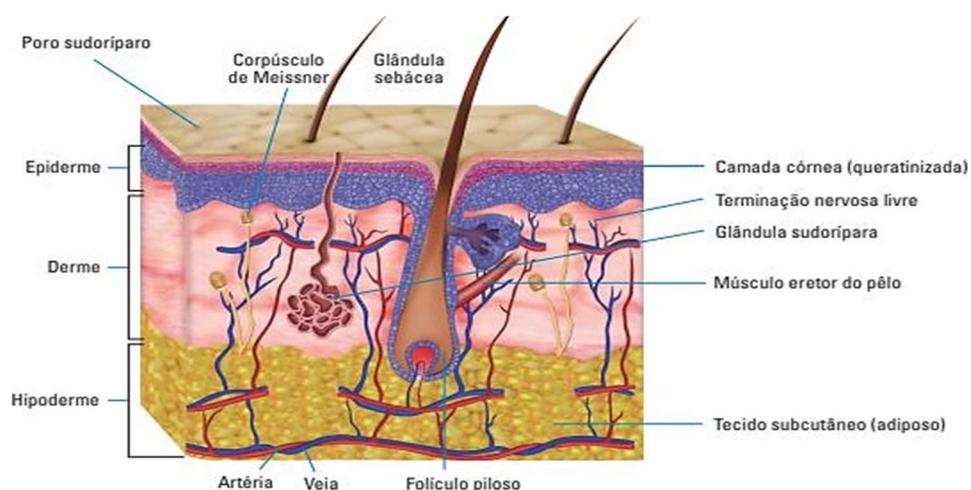


Figura 1 - Esquema de camadas da pele.
Fonte: Cestari [10].

A epiderme forma a principal barreira à penetração percutânea de qualquer microrganismo ou toxina [8], consiste em um aglomerado específico de células conhecidas como queratinócitos, que sintetizam queratina, uma proteína longa e filiforme com função protetora. Essa camada, a epiderme, se renova continuamente e dá origem a várias estruturas anexas, como aparelhos pilossebáceos, unhas e glândulas sudoríparas. As células basais da epiderme sofrem ciclos de proliferação que proporcionam a renovação da epiderme externa. Em parte, essa renovação da epiderme é regulada pela derme (camada subjacente), logo que a interação entre elas mantém as propriedades estruturais de ambos os tecidos [11].

A derme, por sua vez, é a camada intermediária da pele, sendo responsável pelo seu alongamento, pela sua flexibilidade e resistência à tração. Além disso, ela é composta por colágeno e compreende a maior parte da pele. Adicionalmente, ela proporciona ao corpo proteção contra lesões, devido à presença de receptores de estímulos sensoriais, além de reter água e auxiliar na sua termorregulação [11].

Já o tecido subcutâneo, a hipoderme, é constituído de pequenos lóbulos de células de gordura, os adipócitos. A espessura dessas camadas varia consideravelmente, dependendo da localização geográfica na anatomia do corpo e funciona como um estoque de energia corporal [9].

A pele íntegra, com todas as suas camadas, atua como uma excelente barreira de proteção [12]. Mas sua função de barreira física, química e bacteriana pode ser reduzida com a presença de feridas [9]. Uma ferida é descrita como uma ruptura ou defeito na pele, causada por fatores extrínsecos, como por meios físico-químicos ou danos térmicos, ou intrínsecos, como por infecções. Em feridas agudas, a pele precisa de um período de 8 a 12 semanas para alcançar a sua total cicatrização. Já as feridas crônicas precisam de um maior período, muitas vezes devido à presença de fatores interferentes no processo de reparo tecidual, como diabetes e infecções persistentes [8]. A perda da integridade da pele causada por feridas, a depender da sua extensão, pode prejudicar as funções do corpo, podendo levar à morte em casos extremos [13]. Portanto, o reparo de feridas se constitui numa área em desenvolvimento e apesar das diversas buscas por estratégias eficazes que possam auxiliar nesse tipo de lesão, existem lacunas a serem preenchidas, logo que o tipo de curativo a ser utilizado dependerá sempre do tipo da ferida e das condições em que ela se encontra [14]. Desse modo, a definição de um curativo mais abrangente certamente ajudaria na confecção de um curativo ideal e, portanto, tem sido objeto de estudo de diversas pesquisas, além de ser um tema de grande interesse para a indústria médica [9].

2.2. Cicatrização

A cicatrização de feridas é um processo dinâmico e interativo que envolve três fases: inflamação, formação de tecido de granulação e remodelação tecidual, que se sobrepõem no tempo [15].

Essas fases de cicatrização são descritas a seguir, de forma sucinta:

- **Inflamação:** a lesão tecidual é acompanhada pela ruptura dos vasos sanguíneos e extravasamento de constituintes do sangue. O processo de coagulação do sangue no local restabelece a hemostasia e fornece uma matriz extracelular provisória para a migração celular. Inúmeros mediadores vasoativos e fatores quimiotáticos são gerados pelas vias da coagulação e do complemento ativado e por células lesadas. Essas substâncias recrutam leucócitos para o local da lesão. Os neutrófilos infiltrantes (células sanguíneas leucocitárias) são os primeiros a chegarem na lesão e têm o papel de limpar a área ferida de partículas estranhas e microrganismos, seguidos pelos macrófagos que auxiliam na fagocitose de bactérias e restos celulares;
- **Formação de tecido de granulação:** inicialmente, é marcada pela epitelização, no qual a ferida é recoberta. As células epidérmicas dos apêndices da pele removem rapidamente os coágulos sanguíneos e estroma danificado. A matriz extracelular provisória é gradualmente substituída por uma matriz colagenosa através dos fibroblastos. Uma vez depositada uma matriz de colágeno tipo III abundante na ferida, os fibroblastos param de produzir colágeno, e o tecido de granulação rico em fibroblastos é substituído por uma cicatriz relativamente acelular;
- **Remodelação tecidual:** é iniciada a degradação do colágeno tipo III na ferida, controlada por várias enzimas proteolíticas denominadas metaloproteinases de matriz, que são secretadas pelo macrófago. A partir dessa degradação, ocorre a substituição pelo colágeno tipo I, definitivo, sintetizado pelos fibroblastos. Há também a contração da ferida, através da ação de miofibroblastos, diminuindo o tamanho da cicatriz e aproximando as bordas da ferida [15].

Diversos fatores podem prejudicar o processo natural da cicatrização, os principais são: a idade avançada do paciente; a destruição da matriz extracelular (MEC) pela superprodução de metaloproteinases da matriz (enzimas que degradam as proteínas da MEC); baixa vascularização (ou seja, isquemia); diminuição do fornecimento de nutrientes; estágio

prolongado de inflamação; o aumento da carga bacteriana e comorbidades apresentadas pelo paciente, como diabetes e doença arterial periférica [16, 17].

As feridas de difícil cicatrização, como as feridas diabéticas, representam um dos principais problemas no setor de saúde, sendo as infecções bacterianas a principal intercorrência [18]. Como consequência há a hospitalização de longo prazo, e ainda é sabido que feridas de difícil fechamento também impactam negativamente o bem-estar, com redução significativa da força de trabalho disponível [17]. Além disso, as feridas crônicas de difícil fechamento afetam mais de 40 milhões de pacientes em todo o mundo, sendo um problema global para os sistemas de saúde [19]. Cortez *et al.* [20] realizaram um estudo comparativo entre o uso de curativos com cobertura convencional e cobertura avançada no serviço de Atenção Primária à Saúde (APS) do Brasil, em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) localizada em um município de 230 mil habitantes no Centro-Oeste de Minas Gerais com uma amostra de 15 pacientes. Os autores definiram os curativos de coberturas avançadas como os curativos que possuem uma cobertura interativa, como hidrocolóides, alginato de cálcio, espuma de poliuretano, entre outras que permitem a troca com menor frequência. Com a troca diária do curativo de cobertura convencional, com uma duração média de 620 dias desde o surgimento da ferida até a cicatrização, obteve um custo estimado total, considerando todos os pacientes, no valor de R\$ 101.030,58. Quando foram usados os curativos de cobertura avançada, o tempo até a cicatrização foi de 151 dias, com custo de R\$ 15.631,02. Conseqüentemente, os gestores da área de saúde necessitam de alternativas mais eficazes e economicamente viáveis para solucionar esses problemas e, dessa forma, esperam que os pesquisadores e indústrias farmacêuticas possam atender a essa demanda [17].

2.3. Curativos

Os curativos tradicionalmente utilizados são os compostos por gaze ou tecido de algodão. Apesar de sua grande utilização, a gaze e o compósito de gaze-algodão possuem grande capacidade absorvente de exsudatos da ferida, o que provoca uma rápida desidratação e promove o crescimento bacteriano e a contaminação. Além disso, ao final do tratamento, a remoção da cobertura é um tanto difícil, podendo causar sangramento ou danos à flora epitelial renovada [8], podendo, ainda, deixar resíduos (ou seja, fibras, partículas), ativando o sistema imunológico para a formação de granuloma.

Uma estratégia de tratamento mais adequada em relação aos métodos tradicionais, inclui o uso de curativos com propriedades bioativas, que dificulta a infecção, reduzindo os custos para os sistemas de saúde [21]. Para que seja considerado como um sistema ideal, os curativos

devem manter um ambiente úmido, com alta biocompatibilidade e inibir a infecção bacteriana por acelerar a regeneração tecidual. A composição do curativo deve ser biocompatível, atóxica, mecanicamente estável, biodegradável e apresentar ambiente adequado para o reparo tecidual [8]. Todas essas características de um curativo ideal são apresentadas na Figura 2. Embora um esforço metódico tenha sido dedicado ao projeto e desenvolvimento de curativos eficazes, ainda há poucas alternativas no mercado que atendam a todos os critérios necessários para o tratamento de feridas [22].

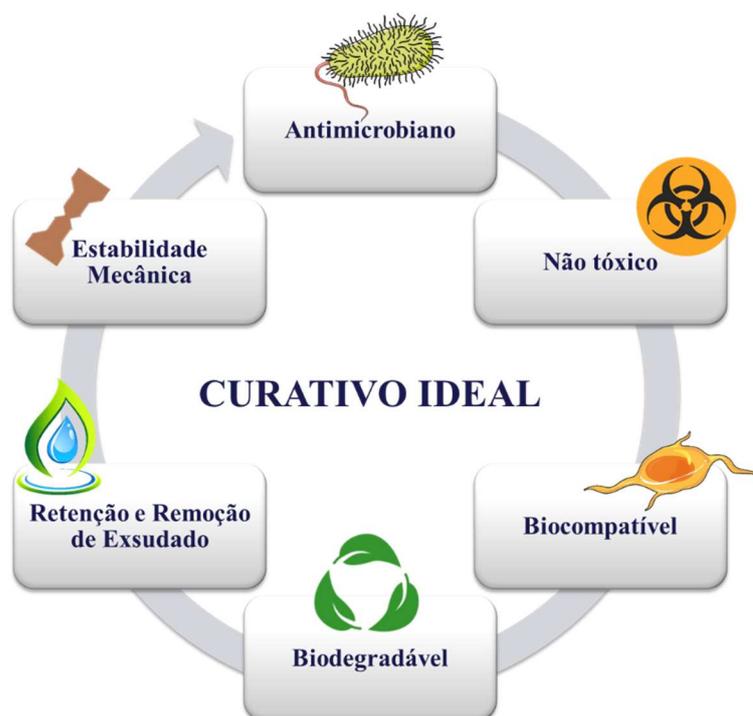


Figura 2 - Características necessárias para obtenção de um curativo ideal.
Fonte: Vivcharenko e Przekora [6], adaptado pelo autor.

Portanto, entender todas as etapas do processamento envolvidas no design dos curativos é essencial para obter um produto com melhor desempenho. Por fim, a combinação de propriedades como permeabilidade, resistência à incrustação, estabilidade química e térmica, baixo custo e fácil fabricação devem direcionar o processamento desses curativos, especialmente, na etapa da seleção das matérias-primas adequadas. Além disso, a homogeneidade e uma estrutura microporosa bem controlada devem ser consideradas, pois também contribuirão para o sucesso do curativo [23].

No que se refere as matérias-primas adequadas, a utilização de biopolímeros naturais como polissacarídeos (alginatos, quitosana), proteínas (colágeno, gelatina, fibrina, queratina, fibroína) e proteoglicanos tem atraído atenção na produção de curativos, devido à sua

semelhança morfológica com macromoléculas humanas, biodegradabilidade, biocompatibilidade, função hemostática e não toxicidade [24]. Hoje, uma série de novos curativos para a pele são desenvolvidos combinando biopolímeros (sintéticos e naturais), agentes antimicrobianos e antioxidantes, incluindo plantas tradicionais e medicamentos na prevenção de infecções para facilitar a cicatrização de feridas [24].

Considerando-se a promissora biocompatibilidade e ecologia dos biopolímeros, esses materiais têm sido usados na produção de filmes ou membranas, hidrogéis, *scaffolds*, esponjas, espumas e nanofibras (sintetizadas pelo método de eletrofiação) para aplicação como curativos eficientes, e vêm desempenhando um papel importante no processo de cicatrização de feridas. Originados de recursos verdes e renováveis, os biopolímeros são populares na área da medicina regenerativa. Os curativos com atividade antibacteriana são bem atrativos, visto que a infecção bacteriana representa uma intercorrência frequente no processo de cicatrização [21, 22].

As membranas utilizadas como curativo são compostas por polímeros, sendo de baixa espessura e elásticas, muitas vezes semipermeáveis, devido à sua capacidade de proteger a ferida do ambiente externo e serem moldadas para se adaptar em diferentes configurações de feridas. Uma vantagem adicional desse tipo de curativo é que as membranas de materiais biocompatíveis são excelentes carreadores de agentes bioativos [22].

Os polímeros catiônicos, por sua vez, vêm sendo usados na obtenção de biomateriais antibacterianos, pois consistem em polímeros orgânicos, naturais ou sintéticos, cujas redes possuem numerosos grupos carregados positivamente, esses grupos interagem eletrostaticamente com membranas celulares bacterianas carregadas negativamente, podendo, dessa forma, inativar os patógenos [25, 22].

Tento em vista alcançar as características necessárias e se tratando de um polímero orgânico natural, a farinha proveniente do mesocarpo do coco de babaçu se torna uma grande candidata como material a ser utilizado no desenvolvimento de membranas que possam ser capazes de atender aos critérios necessários na obtenção de curativos ideais.

2.4. Mesocarpo do Coco Babaçu

O coco babaçu é um fruto proveniente da palmeira de família botânica *Arecaceae*, comumente encontrada nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, principalmente no domínio fitogeográfico da “Mata dos cocais”, além de estar presente em diversos outros países da América Latina. O seu uso é bastante difundido em vários estados espalhados por quatro dos seis biomas brasileiros, sendo eles: Amazônia, Mata Atlântica, Cerrado e Caatinga. Há diversas espécies do babaçu, mas as mais conhecidas e que têm o uso mais difundido são *Attalea*

phalerata e *Attalea speciosa* [26]. A palmeira babaçu tem um tronco grande e cilíndrico, com uma coroa com frutos e cocos de forma elipsoidal. Esta fruta contém epicarpo, mesocarpo, endocarpo e amêndoa em porcentagens de massa de aproximadamente 11, 23, 59 e 7 %, respectivamente, conforme ilustrado na Figura 3.



Figura 3 - (A) Visão geral da palmeira babaçu, Mata dos cocais; (B) Seção do coco babaçu: a) epicarpo, b) mesocarpo, c) endocarpo, d) amêndoa.
Fonte: Teixeira *et al.* [27].

A extração do óleo de babaçu é a principal fonte de renda das comunidades de quebradeiras de castanhas no Nordeste do Brasil. Essas comunidades desenvolveram conhecimentos autóctones sobre diversas formas de uso do babaçu, tais como fonte de alimentação humana e animal, utensílios e ferramentas, combustível, construção, fertilizantes do solo e como cosméticos e medicamentos. Logo, vários produtos e subprodutos podem ser adquiridos por meio do processamento integral do coco de babaçu, como o aproveitamento da fibra do epicarpo (casca) para produção de peças de xaxim e demais artesanatos; obtenção do mesocarpo de babaçu e seu esmagamento mecânico para produção de farinha; extração de suas amêndoas para a obtenção do óleo e produção do azeite artesanal de babaçu, dentre outros [28, 5, 29].

Segundo Cinelli *et al.* [5] em seu estudo acerca da composição do mesocarpo do coco do babaçu, identificaram cerca de 60,05 % de amido, 2,98 % de proteína, 7,94 % de hemicelulose, 13,53 % de celulose e 15,79 % de lignina, dentre outros. Sendo, portanto, em sua maioria, composto de amido, um polímero natural formado por moléculas de glicose unidas entre si [30]. Desse modo, a estrutura química do principal componente do mesocarpo do coco babaçu, o amido, é apresentada na Figura 4.

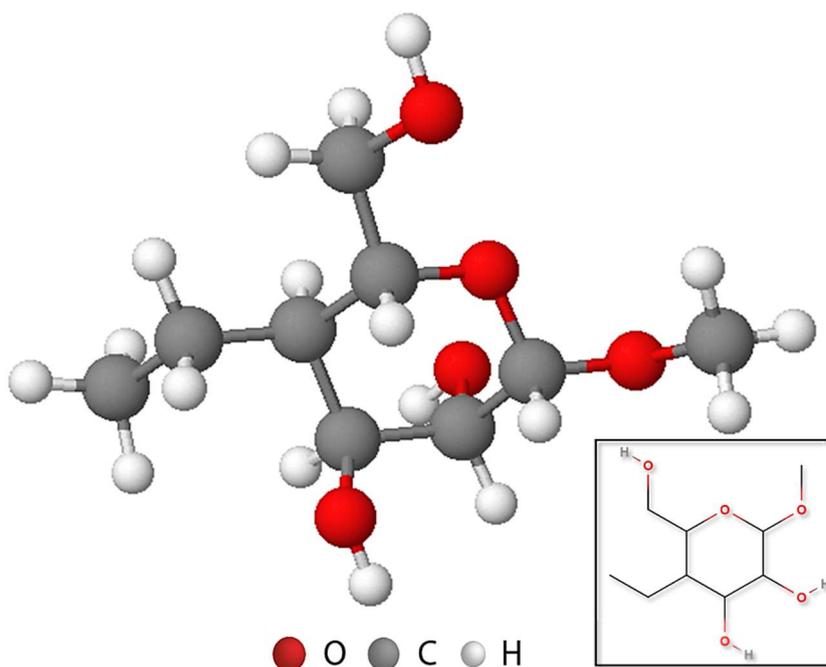


Figura 4 - Estrutura química do principal componente, amido, do mesocarpo do babaçu.
 Fonte: Teixeira *et al.* [27], adaptado pelo autor.

Como fonte de matéria-prima para o desenvolvimento das membranas poliméricas, o mesocarpo de babaçu caracteriza-se como um material atóxico e renovável e, ao mesmo tempo, reativo, devido aos grupos hidroxila disponíveis em sua superfície. Por isso, este pode ser modificado com a inserção de vários grupos químicos em sua estrutura, a fim de incorporar no polímero novas características, com grande potencial para ser utilizado em áreas industriais como suplemento alimentar e excipiente de fármacos [27]. Em relação a composição química da farinha de babaçu, esta é rica em taninos, antocianinas e polissacarídeos, substâncias que possuem propriedades farmacológicas como antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias, entre outras [31]. Vários estudos vêm demonstrando diversas atividades biológicas do mesocarpo de babaçu, dentre elas a capacidade de atuar no corpo humano como anti-inflamatório [32], cicatrizante [33] e antimicrobiano [34].

Além da composição química favorável, outro fator que justifica a utilização do babaçu é a quantidade de resíduos produzidos no Norte e Nordeste brasileiro, que seriam descartados no meio ambiente. Segundo dados de 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram produzidas 30.478 toneladas de babaçu, tendo como maior produtor o estado do Maranhão [35].

Portanto, o desenvolvimento de membranas a base de farinha do mesocarpo do babaçu, aliada à incorporação de outros elementos bioativos, podem favorecer o processo de cicatrização de feridas.

2.5. Método *Casting* para Processamento de Membranas

O método de *casting*, além de ser considerado um dos pioneiros entre os métodos de conformação de compósitos poliméricos reforçados com fibras naturais, também é de simples concepção, pois dispensa o uso de equipamentos especializados [36].

Geralmente, o método *casting* é um processo de fabricação que envolve a mistura de matriz polimérica solubilizada sob agitação contínua, seguida da evaporação do solvente ou etapas de secagem.

A primeira etapa envolve a preparação da solução contendo o polímero, o qual deve ser solubilizado num solvente apropriado, podendo ser álcool, água ou qualquer solvente orgânico. Para aumentar a solubilização e melhorar as propriedades do filme, muitas vezes o sistema é aquecido ou o pH é ajustado. A solução polimérica resultante é vertida num molde ou em um tambor aquecido ou em uma superfície plana, produzindo assim uma matriz filmogênica, enquanto o solvente é removido por evaporação. O filme produzido pode ser submetido a tratamento térmico para remoção de tensões [36].

Existem vários pré-requisitos que as matérias-primas devem atender quando forem processadas usando o método *casting*. Por exemplo, o polímero deve ser solúvel em um solvente volátil ou água. Para obter melhores resultados, deve ser formada uma solução estável com teor de sólidos e viscosidade mínimos razoáveis, ou seja, que permita uma boa trabalhabilidade. Outra consideração é que seja possível obter uma membrana homogênea e de fácil remoção do suporte de moldagem [36].

Como o desempenho da membrana depende diretamente de sua morfologia, o controle dessa característica microestrutural se torna um fator importante na fabricação da membrana [23]. Adicionalmente, as propriedades físicas dos curativos também são ditatórias na criação de um ambiente propício à cicatrização de feridas. Um microambiente úmido é importante para fornecer a cicatrização mais rápida com menos formação de cicatrizes. A capacidade de absorção e retenção das membranas permitem absorver os exsudatos de forma eficaz para fornecer um ambiente sustentado e moderadamente úmido na ferida. O tamanho das células da camada absorviva pode influenciar a capacidade de absorção do exsudato. Por exemplo, células menores e uniformes, assim como a presença de poros com essas características, podem efetivamente absorver melhor a exsudação e manter a condição úmida no local da ferida [37]. Além disso, a flexibilidade da membrana, que está relacionada a sua capacidade de alongamento, será de suma importância para o sucesso do curativo, logo que sua flexibilidade ideal precisa ser equivalente a pele natural. Para que essa propriedade seja adquirida, se faz

necessária a utilização de plastificantes em sua composição, isso porque as membranas de biopolímeros são, geralmente, frágeis, pois não sofrem deformação plástica.

2.6. Plastificantes

Os plastificantes representam uma categoria de substâncias orgânicas que podem ser adicionadas aos polímeros para melhorar algumas de suas características como as suas propriedades mecânicas [38].

Na produção de uma membrana a base de farinha do mesocarpo de babaçu, dependendo da concentração do plastificante, da origem botânica do amido e condições de armazenamento, podem ser produzidos materiais com diferentes propriedades mecânicas. A temperatura de transição vítrea (T_g) é o parâmetro mais importante na determinação das propriedades mecânicas de materiais amorfos e semicristalinos e no controle do processo de recristalização dos mesmos [39].

Recentemente, segundo Mali *et al.* [39], muitos trabalhos adicionam plastificantes na composição do amido puro para superar a fragilidade do filme, que é causada por forças intermoleculares significativas, pois eles aumentam a flexibilidade do filme ao reduzir a ligação entre as cadeias de polímeros enquanto aumenta o volume molecular. A maioria dos plastificantes comumente usados em filmes à base de amido são polióis, como sorbitol e glicerol, que evitam rachaduras do filme durante o manuseio e armazenamento [39].

2.7. Vitamina C

A funcionalização de um curativo com agentes bioativos, que sejam liberados de forma controlada, com funções terapêuticas pode auxiliar na solução de várias complicações crônicas da ferida, como infecções, inflamação e falta de proliferação celular, promovendo assim o reparo eficiente da ferida [16].

O ácido ascórbico (AA), popularmente conhecido como vitamina C, é onipresente em todo o corpo e está presente em vários graus no soro, plasma, sistema imunológico celular e células ósseas. Durante a fase de proliferação da cicatrização de feridas, os fibroblastos produzem fibras de colágeno, um processo que depende de uma disponibilidade adequada de nutrientes dietéticos como vitamina C, ferro e cobre [40]. Dos micronutrientes envolvidos na cicatrização de feridas, o AA é o mais essencial devido ao seu papel na síntese de colágeno e na angiogênese [41].

Para Moores [40], o AA está envolvido em todas as fases da cicatrização de feridas. Pois, enquanto na fase inflamatória a vitamina C é necessária para apoptose e depuração pelos

neutrófilos, na fase proliferativa contribui para a síntese, maturação, secreção e degradação do colágeno. Já na fase de maturação, a deficiência de vitamina C no organismo afeta diretamente a produção de colágeno e a formação de cicatrizes, fazendo com que o organismo se esforce para manter a homeostase do AA, garantindo assim a disponibilidade para a síntese de colágeno. Logo, o nível de vitamina C nas células da pele está intimamente associado à integridade estrutural do colágeno, de modo que a deficiência do AA nessas células não só dificulta a cicatrização da pele ferida, como também causa o envelhecimento da pele. Diante dessa problemática, a suplementação de AA é uma das estratégias que já vem sendo utilizada pela indústria de cosméticos para o antienvhecimento da pele [42].

O ácido ascórbico é facilmente oxidado pela liberação de elétrons em solução aquosa, podendo atuar como um agente antioxidante solúvel em água. Como antioxidante, o AA atua protegendo a pele contra espécies reativas de oxigênio geradas pela exposição à luz solar. Podendo também promover uma maior estabilidade a um curativo que possua a vitamina C em sua composição, já que o AA tópico é capaz de exercer fotoproteção contra os raios UV. Além disso, a propriedade antioxidante do AA permite neutralizar radicais livres, sendo capaz de interagir com íons superóxido, hidroxila e oxigênio livre, prevenindo processos inflamatórios, carcinógenos e outros processos que aceleram o fotoenvelhecimento da pele [42, 43].

Deste modo, se além de desenvolver um curativo selecionando materiais pelos quais se obtenha uma membrana com características físicas e mecânicas adequadas, se o mesmo fosse capaz de liberar AA na pele ferida, o processo de cicatrização poderia ser mais rápido e eficaz.

Adicionalmente, se faz necessário que um curativo de feridas, além de poder auxiliar no processo de cicatrização, possua propriedades antibacterianas capazes de evitar o surgimento de infecções que irão agravar o quadro de saúde do paciente. Dessa forma, elementos bioativos, como, por exemplo, as nanopartículas com propriedades magnéticas, vêm sendo estudados na composição de curativos para que eles adquiram atividade bactericida.

2.8. Magnetismo

O magnetismo pode ser conceituado como o fenômeno que permite a um material impor força sobre outro, seja de forma repulsiva ou atrativa, por meio do movimento dos seus elétrons, que formam um campo magnético através das suas linhas de força. As forças internas influenciam diretamente seus dipolos para que sejam orientados em relação ao campo gerado [44]. O dipolo magnético é definido como a quantidade magnética elementar, que pode ser atribuída individualmente a cada átomo, e a magnetização como a manifestação macroscópica da média volumétrica de um conjunto desses dipolos [45].

O momento magnético orbital, resultante do movimento orbital dos elétrons em torno do núcleo atômico, e o momento magnético gerado pelo movimento do *spin* dos elétrons (em torno do seu próprio eixo) são as contribuições fundamentais que resultam no momento magnético. O ordenamento e o comportamento coletivo destes momentos determinarão o estado magnético de um material, tendo como principais o paramagnetismo, diamagnetismo, ferromagnetismo, antiferromagnetismo e o ferrimagnetismo [45]. A Figura 5 mostra diagramas esquemáticos desses cinco estados.

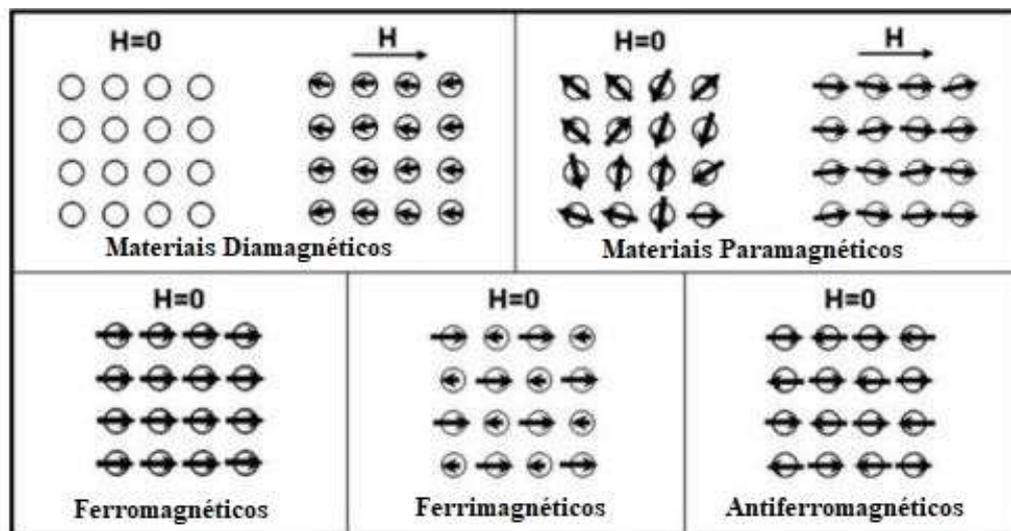


Figura 5 - Arranjos de dipolos magnéticos para cinco tipos diferentes de materiais na ausência ou presença de um campo magnético externo (H).

Fonte: Jeong *et al.* [46], adaptado pelo autor.

Para materiais diamagnéticos e paramagnéticos, suas propriedades magnéticas irão depender do momento magnético orbital [47]. Se um material não possui dipolos magnéticos (quando não há uma alteração na movimentação dos elétrons de um átomo) na ausência de um campo externo e há o surgimento de dipolos fracos, sem uma magnetização macroscópica, na aplicação de um campo, o material é denominado diamagnético. E a magnetização de um diamagnético responde na direção oposta ao campo externo. Por outro lado, se um material possui dipolos orientados aleatoriamente que se alinham com a aplicação de um campo externo, ele é paramagnético. A magnetização de um paramagnético responde na mesma direção que o campo. As interações magnéticas derivadas desses dois tipos de materiais são muito fracas [46]. Além disso, ambos são considerados não-magnéticos por necessitarem de um campo magnético externo para obterem propriedades magnéticas [44].

Para os materiais ferromagnéticos, ferrimagnéticos e antiferromagnéticos, os dipolos magnéticos sempre existem, tanto na ausência como na presença de um campo externo, e

exibem ordem de longo alcance. Macroscopicamente, tais materiais exibem momentos magnéticos permanentes [46]. Para os três tipos de materiais, suas propriedades magnéticas irão depender do momento magnético gerado pelo movimento do spin dos elétrons. No ferromagnetismo, quando os dipolos interagem com a aplicação do campo magnético, há uma tendência de se alinharem paralelamente. Além disso, quando o campo aplicado é removido, o material conserva grande parte da magnetização. Em um material ferrimagnético, os momentos magnéticos possuem magnitudes distintas, em que seus dipolos mais fracos são alinhados antiparalelamente aos dipolos adjacentes mais fortes com a aplicação do campo, não anulando os momentos como ocorre no caso dos antiferromagnéticos. É observado um comportamento antiferromagnético entre os momentos magnéticos de *spins* quando na presença do campo os dipolos adjacentes de mesma magnitude e se alinham de forma antiparalela, consequentemente se anulando [47, 48].

2.8.1. Nanopartículas magnéticas

Na última década, aumentaram as investigações e desenvolvimentos no campo das partículas magnéticas nanométricas, sendo o termo nanopartícula usado para abranger sistemas de partículas com tamanhos entre 1 a 100 nm [49, 50]. As nanopartículas magnéticas são nanomateriais constituídos por elementos magnéticos, como ferro, níquel, cobalto, cromo, manganês, gadolínio e seus compostos químicos. Essas nanopartículas são superparamagnéticas devido ao seu tamanho em nanoescala, oferecendo grandes potenciais em uma variedade de aplicações utilizando-as de forma pura ou como um revestimento de superfície escolhidos para usos específicos [51].

Os nanomateriais de óxidos metálicos representam uma alternativa importante para o futuro da medicina. Embora ainda não se tenha um estudo completo relacionado a segurança do seu uso a longo prazo, essas partículas se destacaram em várias aplicações biomédicas. Entre os muitos usos possíveis está a capacidade de entregar grandes quantidades de medicamentos ou substâncias para um determinado local no corpo, devido à sua grande área de superfície, além da melhoria da qualidade da ressonância magnética e tratamento hipertérmico no tratamento oncológico. Uma alternativa às nanopartículas de óxidos simples é incorporar um núcleo à nanopartícula que tenha propriedades alternativas ao material da casca, e um exemplo disso é incorporar um núcleo magnético [52, 49].

A combinação de um núcleo superparamagnético com um revestimento metálico inerte e seguro produz nanopartículas com características superiores às partículas metálicas não magnéticas. Além de reduzir a toxicidade, o revestimento também oferece potencial para a

conjugação de moléculas funcionalizadas na superfície, como drogas e biomoléculas para aplicação na área médica, pois o núcleo superparamagnético pode direcionar a nanopartícula no corpo [52]. Ainda, sabe-se que as nanopartículas magnéticas de tamanho uniforme e com temperatura de Curie (T_c) acima da temperatura ambiente são necessárias para a maioria das aplicações biomédicas. Grupos de materiais ferromagnéticos semimetálicos, como manganitas, são de interesse neste contexto devido a sua alta T_c de 380 K, aproximadamente 106 °C, e um grande momento magnético à temperatura ambiente [53].

Um sistema de nanopartículas magnéticas pode atuar direcionando as nanopartículas para um local alvo usando um campo magnético externo, pois podem ser seletivamente ligadas a moléculas funcionais e permitir seu transporte pela atração de um campo magnético externo de um eletroímã ou ímã permanente. Como não são absorvidas pelos tecidos vivos, essas nanopartículas podem ser direcionadas para o tratamento de regiões profundas do corpo e depois removidas ao fim do tratamento [52, 51].

Ahmed *et al.* [54] e Zhang *et al.* [55] analisaram o emprego de nanopartículas de Ag-Fe₃O₄ e Fe₃O₄, respectivamente, incorporadas em curativos para a cicatrização de feridas cutâneas e concluíram que a sua presença nas amostras analisadas auxiliou na aderência à pele e melhoria da propriedade hidrofílica do material. Esta última sendo indispensável para uso como curativo, logo que a membrana ficará em contato direto com os fluidos corporais e precisa reagir bem na presença de água.

2.8.2. Manganitas

Manganitas são óxidos de manganês que apresentam estrutura cúbica do tipo *perovskita* com fórmula química padrão na forma $RAMnO_3$, onde R representa um íon de terra rara (Y, La, Pr, Nd) e A um íon bivalente (Ca, Sr, Ba, Pb), tendo o manganês (Mn) ocupando o centro do cubo e os íons R e A ocupando os vértices. Em torno de cada íon de Mn formam-se um octaedro de íons de oxigênio (O), que são compartilhados entre os octaedros vizinhos, aumentando a energia de coesão. No entanto, raramente a estrutura real apresenta a simetria cúbica da *perovskita* ideal, devido a efeitos diversos que geram deformações na sua rede. A partir dessas deformações, há alterações nos ângulos de ligação entre Mn e O, que acabam alterando as propriedades elétricas e magnéticas do material. Quando se tem manganitas compostas de $RMnO_3$ e $AMnO_3$, cada uma em sua forma isolada, apresentam propriedades isolantes e são antiferromagnéticos, porém, em manganitas mistas, em que R é um íon trivalente de terras raras (La^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+}) e A é substituído por um íon bivalente (Sr^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+}), os diagramas de fase indicam a mudança na estrutura magnética e nas propriedades de transporte

em função do teor de íons A^{2+} , passando de um material isolante e antiferromagnético para um material condutor e ferromagnético. Essa transição metal-isolante é identificada em sua resistividade com um pico próximo a Temperatura de Curie (T_c). Portanto, devido à grande interação entre as propriedades estruturais, magnéticas e de transporte desse material, qualquer alteração poderá acarretar em diversos fenômenos físicos importantes [56, 57].

As manganitas têm atraído muita atenção também devido ao efeito colossal de magnetorresistência (CMR). O CMR caracteriza-se por ser um fenômeno com um pronunciado decréscimo na resistividade elétrica com a aplicação de um campo magnético [58]. Mais recentemente, descobriu-se que manganitas policristalinas exibem um efeito CMR extrínseco independente de temperatura e sensibilidade a campos baixos, o que é favorável a aplicações potenciais e se tornam fortes candidatas em aplicações médicas que necessite ou que se tenha interesse em se beneficiar da sua propriedade magnética [59].

2.8.2.1. Estrôncio (Sr^{2+})

O estrôncio (Sr) foi descoberto pela primeira vez em uma mina em 1790 e isolado em 1808. É um metal alcalino-terroso macio, não perigoso, com número atômico 38. O Sr pode formar cátions divalentes em fluidos biológicos e tem capacidade de ligação a proteínas no plasma ou soro, semelhante ao cálcio. Devido às suas semelhanças com o cálcio, o Sr é incorporado no reparo ósseo, como íons Sr^{2+} , e pode permanecer no organismo por muito tempo [60].

A partir da dopagem de nanopartículas (NPs) com o estrôncio, as suas propriedades podem ser transferidas para as NPs, gerando melhoria funcionais em suas aplicações. Por exemplo, um estudo examinou o desempenho de várias NPs metálicas dopadas com estrôncio para aplicações biológicas e, de acordo com suas pesquisas, as versões dopadas com estrôncio desses materiais exibem melhor desempenho biomédico em comparação com NPs metálicos sem a dopagem[7].

A formulação de nanopartículas de estrôncio e conjugadas com estrôncio ganhou interesse nos últimos anos, tendo aplicações bem conhecidas em vários campos, incluindo bioimagem, terapia contra o câncer, administração de medicamentos, quimiossensores, engenharia óssea, em gestão ambiental, incluindo gestão de águas residuais e propriedades de detecção de gás tóxico[7].

Segundo Mukherjee e Mishra [60] os nanomateriais conjugados com estrôncio exibem capacidade antimicrobiana e são eficientes na remoção de contaminantes tóxicos de efluentes industriais. Além disso, as nanopartículas de estrôncio são usadas na administração de drogas

direcionadas e podem provocar uma resposta imune prolongada, atuando como um bom agente imunoterapêutico.

2.8.2.2. *Lantânio (La^{3+})*

Dos elementos de terras raras ou lantanídeos, o lantânio tem sido considerado como tendo propriedades químicas mais semelhantes aos alcalino-terrosos. O interesse recente nas ações biológicas do íon lantânio é quase inteiramente baseado no uso deste íon de terras raras como um substituto ou antagonista do Ca^{2+} em uma variedade de reações celulares e subcelulares [61]. As propriedades antimicrobianas da série dos lantanídeos são relatadas desde o século XIX, com algum foco em metais como cério e lantânio. O mecanismo por trás da ação antimicrobiana dos metais de terras raras não é bem compreendido até agora e apenas alguns poucos autores relataram as propriedades antimicrobianas do lantânio. Em testes antimicrobianos realizados, os resultados demonstram a eficiência de amostras contendo La^{3+} na redução de células viáveis contra microrganismos como *Staphylococcus aureus* e *Escheria coli*, em que o aumento da quantidade de La^{3+} indicou uma redução acentuada na quantidade de células viáveis de ambas as espécies bacterianas. Acredita-se que há uma absorção extracelular ativa de íons La^{3+} nos sítios de ligação da parede celular com potencial para inibir sua atividade bacteriana. Além disso, a boa biocompatibilidade de β -fosfato tricálcico dopado com La é explorada na literatura [62].

2.8.2.3. *Campo eletromagnético em cicatrização de feridas*

Para Saliev *et al.* [63], a capacidade dos campos eletromagnéticos de estimular a proliferação e diferenciação celular tem atraído a atenção de muitos pesquisadores especializados em medicina regenerativa nas últimas décadas. Dentre os benefícios incluem a migração e proliferação celular, expressão de fatores de crescimento, sinalização de óxido nítrico, modulação de citocinas e outros.

Os campos eletromagnéticos indicam uma combinação de campos elétricos e magnéticos, que são capazes de dar origem um ao outro sob certas condições. Uma forma de aplicação dessa combinação é por meio dos campos eletromagnéticos pulsados (PEMFs). Verificou-se que as frequências e intensidade do PEMF em faixas inferiores a 100 Hz e 3 mT, respectivamente, são mais eficazes na aceleração dos processos de reparo de feridas, tendo um efeito de redução do tempo de cicatrização. Além disso, alguns estudos mostraram que o tratamento com PEMF estimulou a formação precoce de tecido conjuntivo e uma rede vascular, síntese precoce de colágeno e melhor maturação, todos causando reepitelização completa após 12 dias de exposição [63].

Os PEMFs penetram no curativo e no tecido envolvido, interagindo com elementos eletricamente condutores no tecido epitelial, resultando em correntes induzidas. Dessa forma, irá diminuir o tempo de duplicação e, conseqüentemente, induzindo a diferenciação de fibroblastos e de células endoteliais [64].

A aplicação de campos eletromagnéticos para cicatrização de feridas também pode fornecer efeitos anti-inflamatórios, juntamente com o aprimoramento do processo de reepitelização [65]. O efeito do PEMF no sistema imunológico ocorre devido ao papel que o campo eletromagnético de frequência extremamente baixa desempenha na diminuição da taxa de crescimento das bactérias [66].

Um estudo realizado por Ross e Harrison [66] revelou que células continuamente expostas a um campo eletromagnético pulsado a 5 Hz demonstraram mudanças significativas na regulação de marcadores inflamatórios, em comparação com grupos controles. Tendendo a ser benéfico na modulação da resposta imune, na presença de infecção.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Devido à alta pressão da indústria farmacêutica, diversos são os tipos de curativos já existentes no mercado capazes de auxiliar em várias situações no processo de tratamento de feridas, mas nenhum que seja considerado ideal [67]. Os autores Fan *et al.* [68] classificam os curativos já existentes no mercado como curativos passivos, curativos com princípios ativos, curativos inteligentes e curativos biológicos, descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação dos diversos materiais de curativo proposta por Fan *et al.* [68].

Curativos passivos	Curativo não-aderente Filme transparente Espuma polimérica Hidrocolóides Hidrogel
Curativo com princípios ativos	Alginato Carvão ativado Prata
Curativos inteligentes	Matriz de colágeno Matriz de celulose
Curativos biológicos	Curativos biológicos

Fonte: SMANIOTTO *et al.* [69], adaptado pelo autor.

Os curativos passivos funcionam apenas como uma cobertura para as feridas, com o intuito de impedir que estejam expostas ao ar. Já os curativos com princípios ativos auxiliam

no controle da proliferação bacteriana no local de acordo com seus componentes químicos. Os curativos inteligentes, por sua vez, têm a capacidade de estimular e orquestrar o reparo de feridas por meio de citocinas que auxiliam no crescimento celular da pele. Os curativos biológicos funcionam temporariamente como uma pele substituta, mas são imunologicamente inertes por serem descelularizados [67].

3.1. Curativos Poliméricos

Para a produção de um curativo que seja considerado ideal, se faz necessário obter um produto que proteja a ferida do ambiente externo, controle a proliferação de microrganismos, auxilie no processo de cicatrização, não seja tóxico e que seja o mais próximo possível da pele natural [68].

Barros *et al.* [70], em seu estudo de revisão, analisou trabalhos realizados nos últimos 5 anos voltados para a produção de filmes poliméricos desenvolvidos para o tratamento de feridas dentro das bases de dados da Pubmed e Periódicos CAPES, utilizando as palavras-chaves: Filmes poliméricos, feridas, curativos, cicatrização de feridas e *in vivo*. Ao total retornaram 632 artigos na busca e ao se aplicarem os critérios de elegibilidade escolhidos, restaram apenas 7 artigos a serem analisados. No Quadro 2 é possível identificar os polímeros principais e as associações que compunham os filmes pesquisados. Segundo Barros *et al.* [70], todos os filmes poliméricos apresentaram resultados positivos no tratamento de feridas.

Quadro 2 - Estudos incluídos na revisão de Barros *et al.* em 2022.

Referência	Polímeros principais	Associações
Choi <i>et al.</i> (2020)	Quitosana	S-nitrosoglutationa
Azhar <i>et al.</i> (2021)	Poli(álcool Vinílico) (PVA)	Curcumina e mel
Mohebbali <i>et al.</i> (2020)	PVA e Quitosana	Minociclina
Sharma <i>et al.</i> (2021)	Alginato e Gelatina	Rifampicina
Basit <i>et al.</i> (2021)	Alginato	Quitosana e curcumina
Leng <i>et al.</i> (2020)	PVA	Curcumina
Júnior <i>et al.</i> (2021)	PVA	Colágeno, ácido hialurônico e prata

Fonte: Barros *et al.* [70], adaptado pelo autor.

De certo, a Quitosana e o Poli(álcool Vinílico) são polímeros com grande uso na elaboração de curativos. Partindo do mesmo princípio de funcionamento, apesar de existir estudo que confirma as atividades biológicas do mesocarpo de babaçu e suas boas propriedades

farmacológicas, ainda são raros os trabalhos voltados para o uso desse polímero no tratamento de feridas [71].

O mais recente é o trabalho de Araruna *et al.* [71], que desenvolveram e iniciaram testes em filmes curativos a base do mesocarpo de babaçu com plastificante (20 g de glicerol/100 g de amido de mesocarpo de babaçu) com variações nas suas composições em relação à adição de extrato glicólico de *Aloe vera* nas proporções mássicas de 5, 8 e 10 %. O filme de mesocarpo sem *Aloe vera* (FMSA) apresentou teor de umidade de 12,38 %, enquanto os filmes de mesocarpo com *Aloe vera* (FMAVs) apresentaram teor de umidade na faixa de 9,84 a 13,59 %. Por outro lado, o FMSA apresentou maior solubilidade, em que os FMAVs demonstraram ser pouco solúveis após imersão em água destilada por 24 horas. Em relação às espessuras, não houve alteração significativa com a incorporação de *Aloe vera* na matriz polimérica dos filmes. Os resultados de permeabilidade ao vapor de água, por sua vez, foram de 4,58 (g.mm)/(m².dia.kPa) para o FMSA, enquanto que para os FMAVs as taxas de permeabilidade variaram entre 5,82 e 8,32 (g.mm)/(m².dia.kPa). Esses dados sugerem que a inserção de *Aloe vera* na composição dos filmes tende a aumentar a sua permeabilidade. Já em relação a resistência à tração, observou-se uma tendência de aumento dessa propriedade à medida em que se aumenta a concentração de *Aloe vera* nos filmes. Isso sugere que os grupos polares presentes na *Aloe vera* resultaram em uma maior interação entre as cadeias dos filmes, aumentando, conseqüentemente, a resistência à tração. Além disso, o percentual de alongamento na ruptura para o FMSA foi de 14,98 %, enquanto que para os FMAVs variaram entre 1,21 e 2,70 %. Esses dados indicam que, assim como a *Aloe vera* proporcionou um aumento na resistência à tração dos filmes, também reduziu a sua capacidade de alongamento. Ainda, a partir do ensaio de citotoxicidade dos filmes usando macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 e em hemácias humanas, pode-se concluir que os filmes são seguros para a aplicação como curativo de feridas [71].

3.2. Efeito do Plastificante em Membranas Poliméricas

Na literatura são encontrados trabalhos que desenvolveram membranas e analisaram o efeito do plastificante em suas propriedades. Por exemplo, Maniglia *et al.* [72] produziram membranas à base da farinha do mesocarpo do babaçu (FB) e à base do amido do mesocarpo de babaçu isolado por maceração em água (WS), maceração alcalina (KS) e maceração ácida (AS), usando o glicerol como plastificante (19g de plastificante/100g do babaçu). Essas membranas foram caracterizadas quanto as suas propriedades mecânicas, usando o ensaio de tração, grau de absorção de água e molhabilidade. Os resultados indicaram que as membranas

processadas com os amidos isolados do babaçu exibiram maior rigidez e, como consequência, menor alongamento quando comparadas a membrana processada com a FB. Por exemplo, o amido isolado por WS resultou em uma membrana com a maior resistência à tração, $63,00 \pm 4,09$ MPa, o menor alongamento, $0,68 \pm 0,18$ % e o maior módulo de elasticidade, $4285,9 \pm 208,76$ MPa, enquanto a FB proporcionou a menor resistência à tração, $12,50 \pm 1,23$ MPa, o maior alongamento, $2,85 \pm 0,16$ % e o menor módulo de elasticidade, $483,80 \pm 135,97$ MPa. Essa diferença pode ter surgido devido a maior concentração de lipídios na FB, que pode atuar como plastificante e diminuir as interações poliméricas enquanto aumenta a flexibilidade. Durante o ensaio de absorção todas as membranas se comportaram de forma equivalente, absorvendo a água rapidamente nas primeiras 24h e diminuindo a absorção a partir desse tempo até se tornar constante em 170 h. De acordo com os resultados, a FB proporcionou o maior grau de absorção, atingindo aproximadamente 50 % de retenção do líquido ao final do teste, enquanto o amido isolado por WS reteve cerca de 35 %, apresentando o menor grau de absorção. Em relação ao comportamento de molhabilidade, todas as membranas apresentaram caráter hidrofílico com ângulos de contato de 56° e 73° para as membranas processadas com FB e amido WS, respectivamente, enquanto as demais obtiveram o ângulo em torno de 60° . Por fim, o método de isolar amido do babaçu por WS promoveu maior pureza à farinha, obtendo membranas mais rígidas e menos hidrofílicas quando comparadas as membranas processadas com a própria FB [72].

No trabalho de Ginting *et al.* [73], por sua vez, foram produzidas membranas poliméricas com diferentes concentrações mássicas de quitosana (1, 1,5 e 2 %), contendo glicerol como plastificante nas concentrações de 1, 2 e 3 % (v/v), em diferentes temperaturas de síntese (65, 70 e 75 °C). As propriedades mecânicas dessas membranas foram determinadas por ensaio de tração. Foi observado durante o ensaio que a maior resistência à tração foi obtida pela membrana sintetizada a 75 °C com 2 % de quitosana e 1 % de glicerol, atingindo 8,297 MPa. No entanto, a membrana contendo 1 % de quitosana, 3 % de glicerol e sintetizada a 75 °C foi a que atingiu a maior taxa de alongamento na ruptura, 45,846 %. Logo, a partir dos resultados obtidos percebeu-se que o aumento na concentração da quitosana nas membranas tende a aumentar a sua resistência, enquanto o aumento do plastificante tende a aumentar a deformação das membranas na ruptura, além disso, quando elas foram sintetizadas a 75 °C observou-se uma melhora na resistência à tração e no alongamento na ruptura [73].

Como para a definição da concentração do plastificante se faz necessário entender as propriedades mecânicas da pele humana, estudos vêm sendo realizados ao longo dos anos para explicar seu comportamento. Diferentes estudos mostram que devido à complexa estrutura e

comportamento da pele, variando de acordo com o local estudado, idade e diferentes métodos de teste, há uma ampla gama de propriedades mecânicas relatadas na literatura [74]. Joodaki e Panzer [74] concluíram, a partir do seu estudo, que ao esticar a pele humana ao longo das linhas de tensão (Linhas de Langer) resultará em uma resistência à tração mais alta. Além disso, em testes realizados de forma estática, o percentual de alongamento na ruptura tende a ser maior e a resistência à tração menor, quando comparado a testes dinâmicos. O Módulo de Young medido em velocidades quase estáticas (0,1-0,9 mm/s) variou de 4 a 15 MPa enquanto para velocidades dinâmicas (2 a 30 m/s) variou de 14 a 100 MPa [75].

Algumas propriedades mecânicas da pele humana ferida foram avaliadas por meio de testes de tração por Annaidh *et al.* [76]. A resistência à tração final média foi de $21,5 \pm 8,4$ MPa. O Módulo de elasticidade médio foi de $83,3 \pm 38,9$ MPa e a deformação média na ruptura foi de 54 ± 17 %. Foi demonstrado que a orientação da realização do teste em relação às Linhas de Langer tem um efeito significativo nas características de deformação da pele, incluindo a resistência à tração máxima, energia de deformação, tensão de falha, inclinação inicial e Módulo de Young. Logo, não há como definir propriedades mecânicas fixas para a pele humana, pois dependerão de diversos fatores. No entanto, os estudos já realizados tanto em outras membranas como na própria pele podem servir de parâmetro para a definição da resistência e elasticidade adequadas a um curativo estável mecanicamente.

3.3. Curativos com Vitamina C

A vitamina C já é bastante utilizada na produção de cosméticos para aplicações diretas na pele, podendo ser incorporada à membrana polimérica como um agente fitoterápico, devido às excelentes propriedades que auxiliam no processo de cicatrização das feridas [77].

Como curativo, ao contrário do mesocarpo de babaçu, há um maior número de estudos que utilizam a vitamina C em sua composição. Vivcharenko e Przekora [6] realizaram uma pesquisa na base de dados PubMed com trabalhos publicados nos últimos 5 anos considerando principalmente relatórios científicos de curativos de biomateriais usando curcumina, vitaminas e óleos essenciais. Os estudos que apresentaram um impacto positivo de biomateriais carregando vitamina C no processo de cicatrização de feridas estão resumidos no Quadro 3.

Quadro 3 - Biomateriais enriquecidos com vitamina C para aplicações de cicatrização de feridas.

Biomaterial	Composição	Modelo experimental	Propriedades biológicas e vantagens	Limitações	Referência
Hidrocolóide	Vitamina C, agarose, quitosana	<i>In vitro</i>	Maior viabilidade de fibroblastos	Liberação de vitamina C	Vivcharenko <i>et al.</i> (2021)
Filme	Vitamina C, própolis, celulose, PVA	<i>In vivo</i>	Maior capacidade de absorção, cicatrização acelerada	Não fornecido	Voss <i>et al.</i> (2018)
Membrana	Vitamina C, quitosana, polietileno glicol (PEG), glicerol	<i>In vitro</i>	Biocompatível com células NIH 3T3	Maior fragilidade	A. Madni <i>et al.</i> (2019)

Fonte: Vivcharenko e Przekora [6], adaptado pelo autor.

No primeiro trabalho citado no Quadro 3, os autores Vivcharenko *et al.* [78], desenvolveram curativos superabsorventes constituídos por polissacarídeos derivados do mar (agarose e quitosana) enriquecido com vitamina C (CHN/A), usando o método de liofilização. A molhabilidade foi avaliada pelo método de ângulo de contato estático, revelando sua hidrofiliabilidade com um ângulo de $88,13 \pm 1,31^\circ$ (inferior a 90°) e a absorção da água após aproximadamente 1,5 minuto. Uma microtomografia computadorizada foi utilizada na avaliação da porosidade do biomaterial, atingindo $82,4 \pm 2,1$ % da porosidade total. Assim, o biomaterial desenvolvido é capaz de permitir a absorção de grande quantidade de exsudatos da ferida e uma boa troca gás/oxigênio no leito da ferida.

As propriedades mecânicas foram avaliadas após a imersão de CHN/A em solução de PBS por 1 hora. O valor estimado de resistência à tração foi igual a $0,05 \pm 0,02$ MPa, muito inferior ao da pele, cuja resistência à tração varia de 1 a 32 MPa, além do baixo valor de módulo de Young ($0,15 \pm 0,06$ MPa). No entanto, foi obtido o alongamento na ruptura muito alto, igual a $75 \pm 7,5$ %.

Os ensaios de degradação foram avaliados em diferentes meios (PBS, lisozima e colagenase). Os resultados de degradação em PBS revelaram que o biomaterial produzido era muito estável durante o tempo de incubação de 8 semanas, uma vez que não foram observadas alterações significativas no pH ou no conteúdo de açúcares redutores ao longo do tempo. Já as amostras expostas ao meio contendo lisozima, o pH aumentou de 6,00 para 7,35, enquanto na solução de colagenase houve uma redução no pH de 7,39 para 6,06, indicando a degradação dos biomateriais. Pode-se concluir que o biomaterial CHN/A é muito estável em ambiente neutro (PBS, pH=7,4) e propenso à degradação enzimática com maior efeito detectado na solução de lisozima.

A partir dos resultados do teste de liberação da vitamina C, observou-se que os biomateriais apresentaram liberação gradual do ácido ascórbico durante as primeiras 6 horas do experimento, até a sua total liberação. Sendo que, a amostra com maior concentração de vitamina C, CHN/A+200, liberou aproximadamente 2 vezes esse princípio ativo em comparação com CHN/A+100, em cada intervalo de tempo. Assim, pode-se concluir que o processo mais eficaz de cicatrização de feridas cutâneas seria alcançado pela troca do curativo CHN/A enriquecido com vitamina C a cada 1-2 dias.

Os resultados obtidos após 72 horas do teste de proliferação de fibroblastos, demonstraram que o maior número de células foi observado na membrana com maior concentração de vitamina C (CHN/A+200), indicando um efeito positivo do ácido ascórbico na proliferação celular. A síntese de colágeno tipo I por fibroblastos também foi analisada na presença de todas as amostras testadas. De modo que a quantidade de colágeno tipo I produzida foi comparável entre todas as amostras, apresentando a maior quantidade na amostra CHN/A+200 [78].

Voss *et al.* [79], por sua vez, desenvolveram filmes à base de celulose (Cel) extraída da casca de arroz, misturadas com poli(álcool vinílico) (PVA) e carregados com vitamina C (VitC) e/ou própolis (Prop). As propriedades mecânicas dos filmes foram investigadas por testes de tração. Os filmes à base de celulose apresentaram alto módulo de Young (10,4 a 15,5 GPa) e resistência à tração (370,1 a 495,6 MPa). Por outro lado, o alongamento no ponto de ruptura variou de 3,2 a 3,5 %. O filme contendo vitamina C exibiu um incremento no módulo de Young (~49 %) e resistência à tração (~34 %) em comparação com o filme Cel-PVA. Essa interação entre a vitamina C e a matriz polimérica é prejudicada pela presença de própolis, que diminui as propriedades mecânicas do Cel-PVA/VitC/Prop se comparado ao Cel-PVA/VitC. No entanto, a presença de própolis (sem a vitamina C) na matriz polimérica não alterou significativamente as propriedades mecânicas do filme Cel-PVA/Prop.

Nesse trabalho também foram avaliados os perfis de liberação de Cel-PVA/VitC e Cel-PVA/VitC/Prop em SBF (pH 7,4) a 37 °C. Durante os primeiros 60 minutos a vitamina C foi liberada rapidamente. Em seguida, o perfil de liberação tornou-se estável até o final do experimento (360 min). A quantidade cumulativa liberada de vitamina C do Cel-PVA/VitC e Cel-PVA/VitC/Prop foi de 64 e 76 %, respectivamente.

Além disso, a atividade antibacteriana dos filmes foi avaliada contra duas cepas bacterianas, *E. coli* (gram negativo) e *S. aureus* (gram positivo). Para *E. coli*, foram observadas reduções de 36,7; 45,4 e 56,6 % na contagem de bactérias após contato com os filmes Cel-PVA/VitC, Cel-PVA/Prop e Cel-PVA/VitC/Prop, respectivamente, quando comparado ao

filme Cel-PVA. Da mesma forma, uma redução significativa na contagem de *S. aureus* também foi evidenciada nos filmes de Cel-PVA/VitC (28,9 %), Cel-PVA/Prop (39,1 %) e Cel-PVA/VitC/Prop (46,1 %).

Para medir a cicatrização *in vivo*, os filmes foram aplicados em uma ferida de 9 mm no dorso de camundongos diabéticos e não diabéticos e em outro grupo foi aplicado estreptozotocina (STZ). Para determinar a capacidade de cicatrização dos filmes, foi comparada a fração exposta da ferida entre os dias 0 e 15. Verificou-se um aumento no fechamento de feridas em camundongos diabéticos tratados com aplicação tópica de Cel-PVA/VitC/Prop, melhor inclusive se comparado ao grupo STZ. No entanto, os filmes Cel-PVA/VitC ou Cel-PVA/Prop não exerceram esta propriedade curativa. Levando em conta esses resultados, foi evidenciado um efeito sinérgico da própolis e vitamina C. Além disso, houve uma redução de bactérias presentes na ferida após tratamento com Cel-PVA, Cel-PVA/VitC, Cel-PVA/Prop e Cel-PVA/VitC/Prop, em comparação a quantificação de bactérias em camundongos injetados com STZ, que foi 6,4 vezes maior [79].

Já no terceiro trabalho apresentado no Quadro 3, realizado por Madni *et al.* [80], foram desenvolvidas membranas simples, a base de quitosana e ácido láctico, e membranas compostas, nas quais a vitamina C, o glicerol e o polietilenoglicol (PEG) foram adicionados à solução de quitosana-ácido láctico. Membranas porosas também foram preparadas com o método de liofilização. Os resultados mostraram que a adição de glicerol e PEG juntos melhorou a resistência das membranas, que antes apresentaram características frágeis.

Analisando a morfologia das membranas, a superfície da membrana simples, constituída apenas por quitosana-ácido láctico, apresentou forma não porosa e lisa, composta por microfibrilas e cristalitos. Na membrana composta, que continha não só a associação de quitosana-ácido láctico como também glicerol, PEG e nanopartículas esféricas de vitamina C; também foi observada uma superfície lisa e não porosa, com microfibrilas e cristalitos. A superfície da membrana simples de quitosana-ácido láctico porosa apareceu na forma de fase lamelar, possuindo vários poros na estrutura. Por outro lado, nas membranas porosas compostas por quitosana-ácido láctico, glicerol, PEG e a vitamina C, observou-se uma fase lamelar proeminente, em que a vitamina C está presente como nanopartículas esféricas incorporadas.

Para avaliar a biocompatibilidade dessas membranas em relação aos fibroblastos, as células NIH 3T3 foram utilizadas nos testes *in vitro*. Os resultados indicam a baixa adesão de células na membrana de quitosana pura em relação a membrana de quitosana adicionada ao ácido láctico, tanto nas lisas quanto nas porosas, em comparação com a membrana de quitosana composta por quitosana-ácido láctico, glicerol, PEG e a vitamina C [80].

Diante dos estudos obtidos, é notório que o uso da vitamina C em curativos a base de polímeros é viável e provavelmente trará grandes benefícios funcionais diretamente relacionados aos objetivos da membrana a ser desenvolvida, ou seja, à cicatrização de feridas.

3.4. Curativos com Nanopartículas Magnéticas

Outros componentes que podem ser incorporados aos curativos, mas que ainda são pouco exploradas na literatura, são as nanopartículas com propriedades magnéticas. A exemplos desses trabalhos temos os desenvolvidos por Ahmed *et al.* [54], Cai *et al.* [81], Zhang *et al.* [55] e Turkey *et al.* [82].

Ahmed *et al.* [54] desenvolveram *scaffolds* de ϵ -policaprolactona (PCL) contendo nanopartículas magnéticas de magnetita (MNPs) dopadas com prata (Ag). Um teste antibacteriano foi realizado contra *E. coli* (Gram-negativa) e *S. aureus* (Gram-positiva) e mostrou que a adição de 0,0Ag-MNPs-PCL na placa de ágar não resultou em nenhuma zona de inibição contra as bactérias. No entanto, 0,1Ag-MNPs-PCL apresentou uma atividade de inibição de $79,2 \pm 4,5$ % e $80,1 \pm 4,9$ % contra *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente. Enquanto 0,2Ag-MNPs-PCL resultou em um aumento adicional na atividade de inibição para $87,5 \pm 5,7$ % para *E. coli* e $84,3 \pm 7,5$ % para *S. aureus*.

As propriedades magnéticas dos nanomateriais preparados variaram significativamente com a incorporação de íons Ag. A magnetização de saturação específica (M_s) diminuiu drasticamente com a adição de Ag, de 103,1 emu/g para 0,0Ag-MNPs, 85,1 emu/g para 0,1Ag-MNPs e 32,3 emu/g para 0,2Ag-MNPs, e a magnetização remanescente (M_r) seguiu a mesma tendência. Logo, a presença de Ag reduz as propriedades magnéticas, como observado pelo valor do momento magnético da magnetita pura, que ultrapassou 100 emu/g.

Analisando a morfologia das membranas, foi notada uma rugosidade promovida pela incorporação da Ag-MNPs, em comparação com as membranas sem a presença das nanopartículas, o que pode facilitar a adesão com os tecidos da pele hospedeira por meio de processos mecânicos e físico-químicos.

Para ser usado em aplicações de curativos, um *scaffold* deve atender a uma resistência à tração suficientemente alta. Os resultados mostraram que as resistências à tração entre as amostras variaram em uma faixa de $3,93 \pm 0,32$ a $4,42 \pm 0,25$ MPa. O alongamento na ruptura, por sua vez, aumentou continuamente com a adição de Ag, de $105,1 \pm 3,5$ % para 0,0Ag-MNPs-PCL à $147,4 \pm 3,4$ % para 0,2Ag-MNPs-PCL. Segundo os autores, essas propriedades mecânicas se aproximam das propriedades da pele humana, que incluem a resistência à tração final de 15–25 MPa e a tensão na ruptura de 130–150 %.

Ao analisar a molhabilidade desses *scaffolds*, observou-se que os ângulos de contato apresentaram uma tendência decrescente, de $105,4 \pm 4,5^\circ$ para 0,0Ag-MNPs-PCL à $88,5 \pm 4,1^\circ$ para 0,2Ag-MNPs-PCL. Logo, tanto sozinhas quanto dopadas com íons Ag, as MNPs atenuam o comportamento hidrofóbico extremo do PCL e o tornaram mais propenso à ligação celular.

Foi realizado também o cultivo de melanócitos HFB4 por 3 dias no *scaffold* nanofibroso. A viabilidade celular para a composição 0,0Ag-MNPs-PCL foi de $94,1 \pm 5,1 \%$, variando até $98,4 \pm 3,2 \%$ para 0,2Ag-MNPs-PCL. Isso indica alta biocompatibilidade dos *scaffolds* nanofibrosos e nenhum efeito tóxico da liberação dos íons de prata, nanopartículas ou oligômeros orgânicos no meio biológico. Portanto, a presença de MNPs pode ser um fator crucial na cicatrização de feridas, por aumentar a hidrofilicidade e a rugosidade da superfície e acelerar a coagulação. A coagulação rápida evita o sangramento excessivo e promove o fechamento rápido da ferida, minimizando assim as chances de contaminação bacteriana [54].

Na mesma direção, o trabalho desenvolvido por Cai *et al.* [81] analisaram as propriedades antibacterianas de membranas nanofibrosas de quitosana/gelatina contendo nanopartículas de Fe_3O_4 , usando o método de difusão de disco contra as bactérias *S. aureus* e *E. coli*. Os resultados indicaram que a quitosana possui atividade antimicrobiana, contudo, o seu desempenho foi melhorado com a adição das nanopartículas de Fe_3O_4 , encontrando a sua capacidade antibacteriana ideal com 1 % de peso das nanopartículas, em relação à quitosana, dentre as demais estudadas (0, 0,5, 2 e 4 %) [81]. Logo, analisando os resultados apresentados por Cai *et al.* [81], as nanopartículas de Fe_3O_4 apresentaram melhora na atividade antimicrobiana apenas quando associadas a um material que já possui essa propriedade, o que não ocorreu quando analisadas de forma isolada no estudo realizado por Ahmed *et al.* [54].

Zhang *et al.* [55] incorporaram nanopartículas magnéticas de óxido de ferro (NPs de Fe_3O_4) – variando sua proporção em 0, 0,5, 1, 2, 5 e 10 % – em membranas de nanofibras eletrofiadas compostas pelo copolímero tribloco poli(ϵ -caprolactona)-poli(etileno glicol)-poli(ϵ -caprolactona) (PCEC). A aparência macroscópica das membranas apresentou uma alteração de coloração do branco ao marrom à medida que o percentual de Fe_3O_4 aumentava.

Em relação às propriedades térmicas das membranas, com a realização do teste de Calorimetria Exploratório Diferencial (DSC) observou-se que todas as amostras apresentaram uma temperatura de fusão de cerca de 59°C , exceto a membrana com 10 % de Fe_3O_4 , cuja temperatura de fusão foi de $63,6^\circ\text{C}$. A membrana PCEC pura (0 % Fe_3O_4) apresentou a maior temperatura de cristalização (T_c) a $31,2^\circ\text{C}$ e a T_c das outras amostras foram ligeiramente inferiores, com a membrana de 10 % Fe_3O_4 apresentando a menor T_c a $26,7^\circ\text{C}$.

Analisando o crescimento celular *in vitro* de células NIH 3T3, em comparação com as membranas com menor concentração de Fe₃O₄ (0, 0,5 e 1 %), após 3 dias de cultura, as amostras com maior teor de Fe₃O₄ apresentaram distribuição celular mais densa, indicando que as células aderiram e cresceram melhor nos *scaffolds*. Logo, esses dados confirmam que concentrações mais altas de NPs de Fe₃O₄ podem aumentar a adesão e o crescimento celular.

Em relação ao teste de degradação *in vitro*, durante todo o processo, todas as amostras apresentaram a mesma tendência crescente em seu percentual de degradação ao longo do tempo, e a concentração de Fe₃O₄ não afetou significativamente a taxa de degradação.

Apesar de haver poucos trabalhos na literatura que avaliaram o uso da manganita para fins biomédicos em comparação com o óxido de ferro, alguns estudos demonstraram a capacidade antibacteriana do lantânio [83] e do estrôncio [82]. Balusamy *et al.* [83] avaliaram a toxicidade de nanopartículas de óxido de lantânio (La₂O₃) contra as bactérias *S. aureus* e *E. coli* pelo método *shake flask*. Os resultados mostraram que esse óxido apresentou toxicidade significativa contra *S. aureus*, porém não mostrou a mesma eficácia contra a *E. coli*, indicando a necessidade de mais pesquisas para identificar o mecanismo exato do efeito bactericida desse material.

Turky *et al.* [82] estudaram a atividade antimicrobiana de nanopartículas de manganita de lantânio dopadas com estrôncio (La_{1-x}Sr_xMnO₃, com x variando em 0,2, 0,5 e 0,8). Os resultados demonstraram que independente das concentrações estudadas, todas as nanopartículas promoveram a inibição do crescimento da bactéria *E. coli*. Entretanto, somente a composição contendo 0,5 de Sr foi efetiva contra a *S. aureus*. Al Bitar *et al.* [84], por sua vez, analisaram a atividade antibacteriana de nanopartículas de óxido de zinco dopadas com lantânio contra as mesmas cepas pelo método de difusão em poço de ágar. O estudo mostrou que a substituição do zinco pelo lantânio nas dopagens apresentou atividade antibacteriana significativa contra as bactérias investigadas, tendo sido identificada como a melhor proporção em 3 % de lantânio, com inibição do crescimento tanto para *S. aureus* quanto para *E. coli*, e com 1 % sendo eficaz apenas contra a *E. coli*. Os resultados demonstraram que a variação da atividade bactericida das amostras também pode ser atribuída à variação do tamanho e morfologia das nanopartículas, que alteram a área de contato e a presença de pequenos defeitos gerados pelas substituições dos íons, que afetam a interação das nanopartículas com a membrana celular bacteriana [82].

Portanto, a incorporação de nanopartículas magnéticas de manganita de lantânio dopadas com estrôncio em membranas pode promover atividade antimicrobiana aos curativos, evitando assim a infecção de feridas na pele. Além disso, diante dos estudos que vêm sendo

desenvolvidos nos últimos anos, entende-se que uma membrana composta pelo polímero de mesocarpo de babaçu incorporada a vitamina C e nanopartículas magnéticas seria um sistema com características promissoras para produzir um curativo ideal.

3.5. Aplicação de Campo Eletromagnético Pulsado para Acelerar a Cicatrização

Como já abordado, a emissão de um campo eletromagnético pode ser eficaz no auxílio ao processo de cicatrização de feridas e alguns estudos já foram realizados para analisar essa teoria. Goudarzi *et al.* [64] analisaram esse processo de aceleração na cicatrização de feridas na pele de 28 ratos diabéticos. Para a realização do estudo foi induzido o diabetes com estreptozotocina em metade dos animais, dividindo assim em dois grupos: 14 ratos com diabetes; e 14 ratos sem diabetes. Um mês após a indução, uma incisão dérmica de 35 mm de comprimento foi feita no lado direito da região paravertebral de todos os animais. Os pontos de incisão realizados em 7 ratos de cada grupo foram expostos a campos eletromagnéticos pulsados de frequência extremamente baixa (PEMF), uma onda de 20 Hz com largura de pulso de 4 ms, com um campo de 8 mT, por 1 h durante 10 dias consecutivos. A Figura 6 mostra que a aplicação de PEMF tanto em animais diabéticos como no grupo controle reduziu significativamente o tempo de cicatrização ($p < 0,001$, ANOVA e teste LSD).

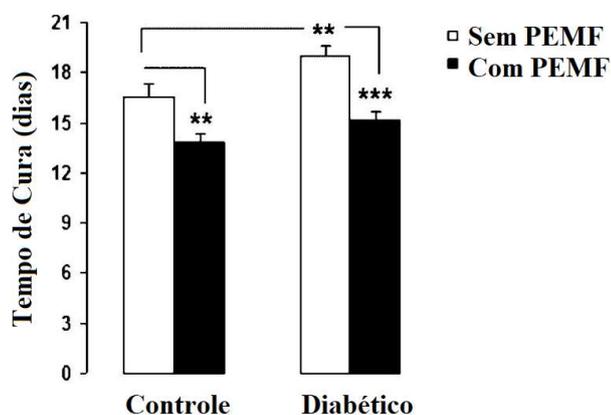


Figura 6 - Tempo de cicatrização entre ratos controle e diabéticos antes e após a exposição ao PEMF. Fonte: Goudarzi *et al.* [64], adaptada pelo autor.

Goudarzi *et al.* [64] concluíram que, de acordo com os resultados obtidos em seu estudo, há um atraso na cicatrização de feridas em animais diabéticos e que de fato o tratamento com PEMF melhorou o tempo de cicatrização de feridas.

Os autores Cheing *et al.* [85] também seguiram a mesma proposta do estudo anterior, examinaram o efeito do PEMF na cicatrização da ferida e a presença de miofibroblastos em ratos *Sprague-Dawley* após indução diabética com estreptozotocina. Para isso, uma ferida

dérmica de 2 cm x 2 cm foi extirpada assepticamente no dorso raspado. Os ratos foram divididos aleatoriamente em grupos tratados com PEMF e controle sem tratamento. O gerador produziu pulsos senoidais com uma largura de 0,04 ms, com uma frequência total de 25 Hz. O campo máximo aplicado à amostra foi de 5 mT. As aplicações duraram 1 hora diária até que os ratos fossem sacrificados. Os resultados são apresentados na Figura 7. Observa-se que com 7 dias após o ferimento, embora a cicatrização da ferida tenha aparecido mais rapidamente no grupo PEMF, não há diferença significância estatística ($P < 0,05$) em relação ao controle, Figura 7 (A).

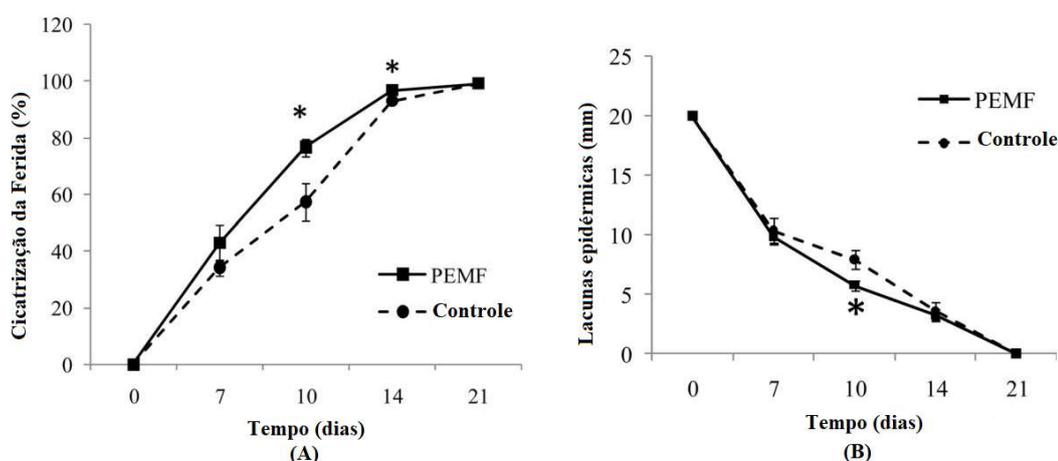


Figura 7 - Cicatrização: (A) Fechamento da ferida; (B) Lacunas epidérmicas para PEMF e controle. Fonte: Cheing *et al.* [85], adaptada pelo autor.

Já no dia 10, uma diferença significativa ($P < 0,05$) entre os grupos foi observada com cicatrização mais rápida da ferida observada no grupo PEMF e uma diferença significativa ($P < 0,05$) no fechamento da ferida no dia 14 após o ferimento. Resultados semelhantes foram encontrados nas medições da lacuna epidérmica, mostradas na Figura 7 (B). Uma diferença significativa ($P < 0,05$) entre os grupos foi encontrada apenas no dia 10 após o ferimento. Portanto, concluíram que o tratamento com PEMF melhorou significativamente o fechamento da ferida (no 10º e 14º dia após o ferimento) e a reepitelização (no 10º dia após o ferimento).

4. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo geral desenvolver membranas à base da farinha do mesocarpo do coco babaçu com adição de vitamina C e $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ que sejam capazes de auxiliar e acelerar o processo de cicatrização de feridas cutâneas.

CAPÍTULO V – CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos, a membrana MNP10 demonstrou ser mais resistente à degradação em meio líquido, capaz de reter e manter maior percentual de líquido por mais tempo, além de possuir maior concentração da manganita de $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$, 10 % (m/m), que, por sua vez, apresentaram propriedade antibacteriana. No entanto, há uma elevada perda na taxa de permeabilidade e taxa de transmissão de vapor de água, que é uma característica importante para uma membrana desenvolvida para aplicação como curativo. Apesar da redução na permeabilidade da MNP10, a sua TVA atende com excelência a taxa mínima requerida para um curativo ser eficaz na manutenção do meio úmido. Dessa forma, a concentração de 10 % (m/m) da manganita de $\text{La}_{0,4}\text{Sr}_{0,6}\text{MnO}_3$ na composição da membrana pode ser mais eficiente na aplicação como curativo.

Contudo, vale ressaltar a importância de realizar o ensaio de citotoxicidade, em adição ao de proliferação celular de fibroblastos *in vitro*, para que se verifique o grau de biocompatibilidade da membrana, além do ensaio de suscetibilidade de bactérias na presença das membranas com a manganita adicionada à sua composição. Adicionalmente, é recomendada a análise das propriedades magnéticas e visualização da disposição das manganitas na superfície das membranas e a verificação da emissão de pulso eletromagnético de baixa frequência através das nanopartículas presentes nas membranas, com a possibilidade da realização de ensaios *in vivo* para analisar o quanto a existência ou não desse pulso interfere no processo de cicatrização. A partir de resultados positivos, também se recomenda a realização de um estudo que identifique os materiais adequados para serem empregados como embalagem do curativo, de maneira que proteja o produto do contato com a luz, oxigênio e demais fatores externos que venham a facilitar a degradação dos seus componentes e afetar a sua durabilidade.

CAPÍTULO VI – REFERÊNCIAS

- [1] CLARK, R.A.F., GHOSH, K., TONNESEN, M.G. “Tissue Engineering for Cutaneous Wounds”, *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 127, no. 5, pp. 1018–1029, May 2007, doi: 10.1038/sj.jid.5700715.
- [2] CHEN, K., WANG, F., LIU, S., *et al.* “In situ reduction of silver nanoparticles by sodium alginate to obtain silver-loaded composite wound dressing with enhanced mechanical and antimicrobial property”, *Int J Biol Macromol*, vol. 148, pp. 501–509, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.156.
- [3] CHI, H., QIU, Y., YE, X., *et al.* “Preparation strategy of hydrogel microsphere and its application in skin repair”, *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 11, Jul. 2023, doi: 10.3389/fbioe.2023.1239183.
- [4] ALVEN, S., PETER, S., MBESE, Z., ADERIBIGBE, B.A. “Polymer-Based Wound Dressing Materials Loaded with Bioactive Agents: Potential Materials for the Treatment of Diabetic Wounds”, *Polymers (Basel)*, vol. 14, no. 4, p. 724, Feb. 2022, doi: 10.3390/polym14040724.
- [5] CINELLI, B.A., LÓPEZ, J.A., CASTILHO, L.R., *et al.* “Granular starch hydrolysis of babassu agroindustrial residue: A bioprocess within the context of biorefinery”, *Fuel*, vol. 124, pp. 41–48, May 2014, doi: 10.1016/j.fuel.2014.01.076.
- [6] VIVCHARENKO, V., PRZEKORA, A. “Modifications of wound dressings with bioactive agents to achieve improved pro-healing properties”, *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 11, no. 9, 2021, doi: 10.3390/app11094114.
- [7] IFIJEN, I.H., MALIKI, M., ODIACHI, I.J., *et al.* “Performance of Metallic-Based Nanomaterials Doped with Strontium in Biomedical and Supercapacitor Electrodes: A Review”, *Biomedical Materials & Devices*, 2022, doi: 10.1007/s44174-022-00006-3.
- [8] KAMOUN, E.A., KENAWY, E.R.S., CHEN, X. “A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings”, *J Adv Res*, vol. 8, no. 3, pp. 217–233, May 2017, doi: 10.1016/J.JARE.2017.01.005.
- [9] AJITERU, O., LEE, O.J., KIM, J., *et al.*, “Fabrication and characterization of a myrrh hydrocolloid dressing for dermal wound healing”, *Colloid Interface Sci Commun*, vol. 48, p. 100617, May 2022, doi: 10.1016/j.colcom.2022.100617.
- [10] CESTARI, S.D.C.P. “*Dermatologia Pediátrica*”, Editora Atheneu, 1st ed., vol. 1. 2012.
- [11] KOLARSICK, P.A.J., KOLARSICK, M.A., GOODWIN, C. “Anatomy and Physiology of the Skin”, *J Dermatol Nurses Assoc*, vol. 3, no. 4, pp. 203–213, Jul. 2011, doi: 10.1097/JDN.0b013e3182274a98.
- [12] DESAI, P., PATLOLLA, R.R., SINGH, M. “Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery”, *Molecular Membrane Biology*, vol. 27, no. 7. pp. 247–259, Oct. 2010. doi: 10.3109/09687688.2010.522203.

- [13] SILVA, C.V. “impregnação/deposição de agentes bioativos em curativos poliméricos usando CO₂ supercrítico”, Tese de D.Sc., Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA, Brasil, 2018.
- [14] BRUMBERG, V., ASTRELINA, T., MALIVANOVA, T., SAMOILOV, A. “Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings”, *Biomedicines*, vol. 9, no. 9, p. 1235, Sep. 2021, doi: 10.3390/biomedicines9091235.
- [15] SINGER, A.J., CLARK, R.A.F. “Cutaneous Wound Healing”, *New England Journal of Medicine*, vol. 341, no. 10, pp. 738–746, Sep. 1999, doi: 10.1056/NEJM199909023411006.
- [16] NANDITHA, C.K., KUMAR, S.V. “Bioactive peptides laden nano and micro-sized particles enriched ECM inspired dressing for skin regeneration in diabetic wounds”, *Mater Today Bio*, vol. 14, p. 100235, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100235.
- [17] LAURANO, R., BOFFITO, M., CIARDELLI, G., CHIONO, V. “Wound Dressing Products: a Translational Investigation from the Bench to the Market”, *Engineered Regeneration*, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.engreg.2022.04.002.
- [18] YANG, Y., ZHAO, X., YU, J., *et al.*, “Bioactive skin-mimicking hydrogel band-aids for diabetic wound healing and infectious skin incision treatment”, *Bioact Mater*, vol. 6, no. 11, pp. 3962–3975, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.04.007.
- [19] SOOD, A., GRANICK, M.S., TOMASELLI, N.L. “Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data”, *Adv Wound Care (New Rochelle)*, vol. 3, no. 8, pp. 511–529, Aug. 2014, doi: 10.1089/wound.2012.0401.
- [20] CORTEZ, D.N., MORAES, J.T., FERREIRA, I.R., *et al.* “Custos do tratamento de lesões cutâneas na Atenção Primária à Saúde”, *ESTIMA, Brazilian Journal of Enterostomal Therapy*, Feb. 2020, doi: 10.30886/estima.v17.824_PT.
- [21] HOMAEIGO HAR, S., BOCCACCINI, A.R. “Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings”, *Acta Biomaterialia*, vol. 107. *Acta Materialia Inc*, pp. 25–49, Apr. 15, 2020. doi: 10.1016/j.actbio.2020.02.022.
- [22] LIANG, Y., LIANG, Y., ZHANG, H., GUO, B. “Antibacterial biomaterials for skin wound dressing”, *Asian J Pharm Sci*, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.ajps.2022.01.001.
- [23] TAN, X., RODRIGUE, D. “A Review on Porous Polymeric Membrane Preparation. Part I: Production Techniques with Polysulfone and Poly (Vinylidene Fluoride)”, *Polymers (Basel)*, vol. 11, no. 7, p. 1160, Jul. 2019, doi: 10.3390/polym11071160.
- [24] ADAMU, B.F., GAO, J., JHATIAL, A.K., KUMELACHEW, D.M. “A review of medicinal plant-based bioactive electrospun nano fibrous wound dressings”, *Mater Des*, vol. 209, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.matdes.2021.109942.
- [25] FANG, H. WANG, J., LI, L., *et al.*, “A novel high-strength poly(ionic liquid)/PVA hydrogel dressing for antibacterial applications”, *Chemical Engineering Journal*, vol. 365, pp. 153–164, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.cej.2019.02.030.
- [26] SOUZA, C.M.H.S.L., MONTEIRO, A., FIGUEREDO, P.M.S., *et al.* “Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of

- babassu nut breakers in Maranhão, Brazil”, *J Ethnopharmacol*, vol. 133, no. 1, pp. 1–5, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.jep.2010.08.056.
- [27] TEIXEIRA, P.R.S., TEIXEIRA, A.S.D.N.M., FARIAS, E.A.D.O., *et al.*, “Chemically modified babassu coconut (*Orbignya sp.*) biopolymer: characterization and development of a thin film for its application in electrochemical sensors”, *Journal of Polymer Research*, vol. 25, no. 5, p. 127, May 2018, doi: 10.1007/s10965-018-1520-8.
- [28] CARRAZZA, L.R., ÁVILA, J.C.C., SILVA, M.L. da, “Manual tecnológico de aproveitamento integral do fruto e da folha do babaçu (*Attalea ssp.*)”, Atena Editora, 2nd ed., Instituto Sociedade, População e Natureza (ISPN), Brasília, DF, Brasil, 2012.
- [29] REIS, M.Y.F.A., SANTOS, S.M.D., SILVA, D.R., *et al.* “Anti-Inflammatory Activity of Babassu Oil and Development of a Microemulsion System for Topical Delivery”, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/3647801.
- [30] AZEVEDO, L.C., SÁ, A.S.C.D., FUNGARO, D.A. “PROPRIEDADES DO AMIDO E SUAS APLICAÇÕES EM BIOPOLÍMEROS”, *Cadernos de Prospecção*, vol. 11, p. 351, Jun. 2018, doi: 10.9771/cp.v11i2.23173.
- [31] ARRUDA, L.C.G., LIMA, M.D.P., RIBEIRO, M.N.D.S. “estudo fitoquímico em farinha do mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart, *Arecaceae*)”, Manaus: I Congresso de Iniciação Científica PIBIC/CNPq - PAIC/FAPEAM, 2012.
- [32] NASCIMENTO, F.R.F., BARROQUEIRO, E.S.B., AZEVEDO, A.P.S., *et al.* “Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart.”, *J Ethnopharmacol*, vol. 103, no. 1, pp. 53–58, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.jep.2005.06.045.
- [33] SANTOS, J.A.A., SILVA, J.W.D., SANTOS, S.M.D., *et al.* “In Vitro and In Vivo Wound Healing and Anti-Inflammatory Activities of Babassu Oil (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng., *Arecaceae*)”, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2020, pp. 1–10, Sep. 2020, doi: 10.1155/2020/8858291.
- [34] CAETANO, N., SARAIVA, A., PEREIRA, R., *et al.*, “Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório”, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 12, pp. 132–135, 2002, doi: 10.1590/S0102-695X2002000300062.
- [35] Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística (IBGE), “Produção de Babaçu”, Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/babacu/br>>. Acesso em: 16 de janeiro de 2024.
- [36] SALIT, M., JAWAID, M., YUSOFF, N., HOQUE, M.E. “Manufacturing of Natural Fibre Reinforced Polymer Composites”, Cham: Springer International Publishing, 2015. doi: 10.1007/978-3-319-07944-8.
- [37] LEE, S.M., PARK, I.K., KIM, Y.S., *et al.*, “Physical, morphological, and wound healing properties of a polyurethane foam-film dressing”, *Biomater Res*, vol. 20, no. 1, p. 15, Dec. 2016, doi: 10.1186/s40824-016-0063-5.
- [38] MIHALI, C., VAUM, N. “Use of Plasticizers for Electrochemical Sensors”, in *Recent Advances in Plasticizers*, 2012. doi: 10.5772/37006.

- [39] MALI, S., GROSSMANN, M.V.E., GARCÍA, M.A., *et al.* “Effects of controlled storage on thermal, mechanical and barrier properties of plasticized films from different starch sources”, *J Food Eng*, vol. 75, no. 4, 2006, doi: 10.1016/j.jfoodeng.2005.04.031.
- [40] MOORES, J. “Vitamin C: a wound healing perspective”, *Br J Community Nurs*, vol. 18, no. Sup12, pp. S6–S11, Dec. 2013, doi: 10.12968/bjcn.2013.18.Sup12.S6.
- [41] ANDERSON, B. “Nutrition and wound healing: the necessity of assessment”, *British Journal of Nursing*, vol. 14, no. Sup5, pp. S30–S38, Oct. 2005, doi: 10.12968/bjon.2005.14.Sup5.19955.
- [42] BOO, Y.C. “Ascorbic Acid (Vitamin C) as a Cosmeceutical to Increase Dermal Collagen for Skin Antiaging Purposes: Emerging Combination Therapies”, *Antioxidants*, vol. 11, no. 9, p. 1663, Aug. 2022, doi: 10.3390/antiox11091663.
- [43] RAVETTI, S., CLEMENTE, C., BRIGNONE, S., *et al.* “Ascorbic Acid in Skin Health”, *Cosmetics*, vol. 6, no. 4, p. 58, Oct. 2019, doi: 10.3390/cosmetics6040058.
- [44] JR, W.D.C. “Ciência e Engenharia de Materiais - Uma Introdução”, LTC EDITORA, 9th ed., 2016.
- [45] DIAS, C.S.B. “Estudo de vórtice magnético em nanopartículas para aplicações em hipertermia magnética”, Tese de D.Sc., Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, SP, Brasil, 2014.
- [46] JEONG, U., TENG, X., WANG, Y., *et al.* “Superparamagnetic Colloids: Controlled Synthesis and Niche Applications”, *Advanced Materials*, vol. 19, no. 1, pp. 33–60, Jan. 2007, doi: 10.1002/adma.200600674.
- [47] ESCOBAR, L.B.L., GUEDES, G.P., SORIANO, S. *et al.*, “New Families of Hetero-tripin 2p–3d–4f Complexes: Synthesis, Crystal Structures, and Magnetic Properties”, *Inorg Chem*, vol. 53, no. 14, pp. 7508–7517, Jul. 2014, doi: 10.1021/ic5008044.
- [48] PIMENTEL, B., VIVAS, R.J.C., CHECCA, N.R., *et al.* “Defect induces effect on LaCoO₃: From diamagnetism to ferrimagnetism due to vacancy in the bulk lattice”, *J Alloys Compd*, vol. 796, pp. 331–337, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.jallcom.2019.04.282.
- [49] BERRY, C.C., CURTIS, A.S.G. “Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine”, *Journal of Physics D: Applied Physics*, 36(13), R198–R206, 2003, doi: 10.1088/0022-3727/36/13/203.
- [50] KHAN, I., SAEED, K., KHAN, I. “Nanoparticles: Properties, applications and toxicities”, *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, no. 7, pp. 908–931, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.arabjc.2017.05.011.
- [51] Copyright © 2023 CD Bioparticles, “Properties and Applications of Magnetic Nanoparticles”, disponível em: <https://www.cd-bioparticles.com/t/Properties-and-Applications-of-Magnetic-Nanoparticles_55.html>. Acesso em: 16 de janeiro de 2024.
- [52] ANDERSON, S.D., GWENIN, V.V., GWENIN, C.D. “Magnetic Functionalized Nanoparticles for Biomedical, Drug Delivery and Imaging Applications”, *Nanoscale Res Lett*, vol. 14, no. 1, p. 188, Dec. 2019, doi: 10.1186/s11671-019-3019-6.

- [53] PRADHAN, A.K. BAH, R., KONDA, R.B. *et al.*, “Synthesis and magnetic characterizations of manganite-based composite nanoparticles for biomedical applications”, *J Appl Phys*, vol. 103, no. 7, Apr. 2008, doi: 10.1063/1.2829906.
- [54] AHMED, M.K., ZAYED, M.A., EL-DEK, S.I. *et al.* “Nanofibrous ϵ -polycaprolactone scaffolds containing Ag-doped magnetite nanoparticles: Physicochemical characterization and biological testing for wound dressing applications in vitro and in vivo”, *Bioact Mater*, vol. 6, no. 7, pp. 2070–2088, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.12.026.
- [55] ZHANG, H., XIA, J.Y., PANG, X.L. *et al.* “Magnetic nanoparticle-loaded electrospun polymeric nanofibers for tissue engineering”, *Materials Science and Engineering C*, vol. 73, pp. 537–543, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2016.12.116.
- [56] VICTOR, R.A., ORLANDO, M.T.D., FREITAS, J.C.C. “Propriedades estruturais e microestruturais de manganitas dopadas com cobre”, *Quim Nova*, vol. 30, no. 7, pp. 1517–1522, 2007, doi: 10.1590/S0100-40422007000700004.
- [57] SZYTUŁA, A. “Manganites — Structural Aspects”, *ACTA PHYSICA POLONICA A - XIV National School on Superconductivity*, vol. 118, pp. 303–306, Oct. 2010.
- [58] MASUNAGA, S.H., JARDIM, R.F. “Magnetorresistência colossal em $\text{La}_{5/8}\text{-yPr}_y\text{Ca}_{3/8}\text{MnO}_3$ ”, *Cerâmica*, vol. 53, no. 327, pp. 279–283, Sep. 2007, doi: 10.1590/S0366-69132007000300010.
- [59] LOMBARD, A., MASSERON, A.S., ROULEAU, L., *et al.* “Synthesis and characterization of core/shell Al-ZSM-5/silicalite-1 zeolite composites prepared in one step”, *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 129, no. 1–2, pp. 220–227, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.micromeso.2009.09.018.
- [60] MUKHERJEE, S., MISHRA, M. “Application of strontium-based nanoparticles in medicine and environmental sciences”, *Nanotechnology for Environmental Engineering*, vol. 6, no. 2. 2021. doi: 10.1007/s41204-021-00115-2.
- [61] WEISS, G.B. “Cellular Pharmacology of Lanthanum”, *Annu Rev Pharmacol*, vol. 14, no. 1, 1974, doi: 10.1146/annurev.pa.14.040174.002015.
- [62] MEENAMBAL, R., SINGH, R.K., KUMAR, P.N., KANNAN, S. “Synthesis, structure, thermal stability, mechanical and antibacterial behaviour of lanthanum (La^{3+}) substitutions in β - tricalciumphosphate”, *Materials Science and Engineering C*, vol. 43, 2014, doi: 10.1016/j.msec.2014.07.054.
- [63] SALIEV, T., MUSTAPOVA, Z., KULSHAROVA, G. *et al.* “Therapeutic potential of electromagnetic fields for tissue engineering and wound healing”, *Cell Prolif*, vol. 47, no. 6, pp. 485–493, Dec. 2014, doi: 10.1111/cpr.12142.
- [64] GOUDARZI, I., HAJIZADEH, S., SALMANI, M.E., ABRARI, K. “Pulsed electromagnetic fields accelerate wound healing in the skin of diabetic rats”, *Bioelectromagnetics*, p. n/a-n/a, 2010, doi: 10.1002/bem.20567.
- [65] ROSS, C.L. “The use of electric, magnetic, and electromagnetic field for directed cell migration and adhesion in regenerative medicine”, *Biotechnol Prog*, vol. 33, no. 1, pp. 5–16, Jan. 2017, doi: 10.1002/btpr.2371.

- [66] ROSS, C.L., HARRISON, B.S. “Effect of pulsed electromagnetic field on inflammatory pathway markers in RAW 264.7 murine macrophages”, *J Inflamm Res*, p. 45, Mar. 2013, doi: 10.2147/JIR.S40269.
- [67] SMANIOTTO, P.H.D.S., DALLI, R., CARVALHO, V.F.D., FERREIRA, M.C. “Tratamento clínico das feridas - curativos”, *Rev Med (Rio J)*, vol. 89, no. 3/4, p. 137, Dec. 2010, doi: 10.11606/issn.1679-9836.v89i3/4p137-141.
- [68] FAN, K., TANG, J., ESCANDON, J., KIRSNER, R.S. “State of the Art in Topical Wound-Healing Products”, *Plast Reconstr Surg*, vol. 127, pp. 44S-59S, Jan. 2011, doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f8e275.
- [69] SMANIOTTO, P.H.D.S., FERREIRA, M.C., ISAAC, C., GALLI, R. “Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas”, *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, vol. 27, no. 4, pp. 623–626, Dec. 2012, doi: 10.1590/S1983-51752012000400026.
- [70] BARROS, C.F.D., LIMA, I.A.D., BUNHAK, É.J. “Filmes poliméricos no manejo de feridas: uma revisão”, *Research, Society and Development*, vol. 11, no. 6, p. e10111628757, Apr. 2022, doi: 10.33448/rsd-v11i6.28757.
- [71] ARARUNA, F.O.S., ARARUNA, F.B., PEREIRA, L.P.L.A. *et al.*, “Desenvolvimento e caracterização de filmes curativos à base de mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng e extrato glicólico de *Aloe vera* (L.) Burm. f.”, *Research, Society and Development*, vol. 10, no. 2, p. e30310212520, Feb. 2021, doi: 10.33448/rsd-v10i2.12520.
- [72] MANIGLIA, B.C., TESSARO, L., LUCAS, A.A., BLÁCIDO, D.R.T. “Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch”, *Food Hydrocoll*, vol. 70, pp. 383–391, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.foodhyd.2017.04.022.
- [73] GINTING, M.H.S., HASIBUAN, R., LUBIS, M. *et al.* “Effect of Heating on Tensile Strength and Elongation at Break of Bioplastic from Taro Starch Filled Chitosan (*Colocasia esculenta*) with Glycerol Plasticizer”, *Asian Journal of Chemistry*, vol. 33, no. 10, pp. 2347–2352, Sep. 2021, doi: 10.14233/ajchem.2021.22878.
- [74] JOODAKI, H., PANZER, M.B. “Skin mechanical properties and modeling: A review”, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, vol. 232, no. 4. 2018. doi: 10.1177/0954411918759801.
- [75] A, K., A, L. “Mechanical Behaviour of Skin: A Review”, *Journal of Material Science & Engineering*, vol. 5, no. 4, 2016, doi: 10.4172/2169-0022.1000254.
- [76] ANNAIDH, A.N., OTTENIO, M., BRUYÈRE, K. *et al.* “Mechanical properties of excised human skin”, in *IFMBE Proceedings*, 2010. doi: 10.1007/978-3-642-14515-5_255.
- [77] MANGELA, T., MARTINS, A., “BENEFÍCIOS DA VITAMINA C NA PELE”, *Enciclopédia Biosfera*, vol. 18, no. 35, Mar. 2021, doi: 10.18677/EnciBio_2021A4.
- [78] VIVCHARENKO, V., WOJCIK, M., PALKA, K., PRZEKORA, A. “Highly Porous and Superabsorbent Biomaterial Made of Marine-Derived Polysaccharides and Ascorbic

- Acid as an Optimal Dressing for Exuding Wound Management”, *Materials*, vol. 14, no. 5, p. 1211, Mar. 2021, doi: 10.3390/ma14051211.
- [79] VOSS, G.T., GULARTE, M.S., VOGT, A.G. *et al.*, “Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A promising device to accelerate diabetic wound healing”, *Int J Pharm*, vol. 552, no. 1–2, pp. 340–351, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.009.
- [80] MADNI, A., KHAN, R., IKRAM, M. *et al.* “Fabrication and Characterization of Chitosan–Vitamin C–Lactic Acid Composite Membrane for Potential Skin Tissue Engineering”, *Int J Polym Sci*, vol. 2019, pp. 1–8, Jan. 2019, doi: 10.1155/2019/4362395.
- [81] CAI, N. LI, C., HAN, C. *et al.*, “Tailoring mechanical and antibacterial properties of chitosan/gelatin nanofiber membranes with Fe₃O₄ nanoparticles for potential wound dressing application”, *Appl Surf Sci*, vol. 369, pp. 492–500, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.apsusc.2016.02.053.
- [82] TURKY, A.O., ABDELMOAZ, M.A., HESSIEN, M.M. *et al.*, “A robust and highly precise alternative against the proliferation of intestinal carcinoma and human hepatocellular carcinoma cells based on lanthanum strontium manganite nanoparticles”, *Materials*, vol. 14, no. 17, 2021, doi: 10.3390/ma14174979.
- [83] BALUSAMY, B., KANDHASAMY, Y.G., SENTHAMIZHAN, A. *et al.* “Characterization and bacterial toxicity of lanthanum oxide bulk and nanoparticles”, *Journal of Rare Earths*, vol. 30, no. 12, 2012, doi: 10.1016/S1002-0721(12)60224-5.
- [84] AL BITAR, M., KHALIL, M., AWAD, R. “Pure and lanthanum-doped zinc oxide nanoparticles: synthesis, characterization, and antibacterial activity”, *Appl Phys A Mater Sci Process*, vol. 128, no. 9, 2022, doi: 10.1007/s00339-022-05942-x.
- [85] CHEING, G.L.-Y., LI, X., HUANG, L. *et al.* “Pulsed electromagnetic fields (PEMF) promote early wound healing and myofibroblast proliferation in diabetic rats”, *Bioelectromagnetics*, vol. 35, no. 3, pp. 161–169, Apr. 2014, doi: 10.1002/bem.21832.
- [86] RABELO, A.A., MACEDO, M.C.D., MELO, D.M.D.A. *et al.* “Synthesis and characterization of La_{1-x}Sr_xMnO_{3±δ} powders obtained by the polymeric precursor route”, *Materials Research*, vol. 14, no. 1, pp. 91–96, Apr. 2011, doi: 10.1590/S1516-14392011005000018.
- [87] ZHU, H., XU, X., ZHONG, X. “Fabrication and Characterization of Hexagonal SrMnO₃ Nanofibers by Electrospinning”, *MATEC Web of Conferences*, vol. 67, p. 06093, Jul. 2016, doi: 10.1051/mateconf/20166706093.
- [88] RAFI*, S.M., KWON, Y.M., LIM, A.S. “Co-Doped LaMnO₃ Perovskite Structure Nanoparticles as a Bifunctional Electrocatalysts for Oxygen Reduction/Evolution Reactions”, *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering*, vol. 9, no. 7, pp. 1060–1064, May 2020, doi: 10.35940/ijitee.G5462.059720.
- [89] IBRAHIM, P.N.G., HANNA, F.F., HANNORA, A.E. “Structural, electrical and magnetic properties of perovskite La_{0.4}Sr_{0.6}MnO₃ prepared by mechanochemical

- synthesis technique”, *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, vol. 33, no. 2, pp. 828–840, Jan. 2022, doi: 10.1007/s10854-021-07353-9.
- [90] VENKATESH, K., KAJAKUMARAN, R., CHEN, S.M. *et al.*, “SrMnO₃/Functionalized h-BN Composite Modified Disposable Sensor for the Voltammetric Determination of Furaltadone Antibiotic Drug”, *Catalysts*, vol. 12, no. 12, p. 1494, Nov. 2022, doi: 10.3390/catal12121494.
- [91] SOLEIMANI, F., SALEHI, M., GHOLIZADEH, A. “Comparing Catalytic Activity of MgMnO₃ and SrMnO₃ Nanocatalyst for Synthesis of Polyhydroquinoline and New Derivatives via Hantzsch Reaction”, *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, vol. 44, no. 4, pp. 1011–1023, Aug. 2020, doi: 10.1007/s40995-020-00920-5.
- [92] GHOLAMREZAEI, S., SALAVATI-NIASARI, M. “Sonochemical synthesis of SrMnO₃ nanoparticles as an efficient and new catalyst for O₂ evolution from water splitting reaction”, *Ultrason Sonochem*, vol. 40, pp. 651–663, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ultsonch.2017.08.012.
- [93] JAWHARI, A.H., HASAN, N., RADINI, I.A. *et al.* “Noble Metals Deposited LaMnO₃ Nanocomposites for Photocatalytic H₂ Production”, *Nanomaterials*, vol. 12, no. 17, p. 2985, Aug. 2022, doi: 10.3390/nano12172985.
- [94] TARAN, S., SUN, C.P., HUANG, C.L. *et al.*, “Electrical and magnetic properties of Y-doped La_{0.5}Sr_{0.5}MnO₃ manganite system: Observation of step-like magnetization”, *J Alloys Compd*, vol. 644, pp. 363–370, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.jallcom.2015.05.050.
- [95] SHEN, X., XU, G., SHAO, C., CHENG, C. “Temperature dependence of infrared emissivity properties of (La_{0.8}Sr_{0.2})_{1-x}MnO₃”, *J Alloys Compd*, vol. 474, no. 1–2, pp. 375–377, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.jallcom.2008.06.085.
- [96] ANDERSON, N.R., DAVIDSON, J., LOUIE, D.R. *et al.* “Simulating the Self-Assembly and Hysteresis Loops of Ferromagnetic Nanoparticles with Sticking of Ligands”, *Nanomaterials*, vol. 11, no. 11, p. 2870, Oct. 2021, doi: 10.3390/nano11112870.
- [97] QIANG, C., XU, J., ZHANG, Z. *et al.*, “Magnetic properties and microwave absorption properties of carbon fibers coated by Fe₃O₄ nanoparticles”, *J Alloys Compd*, vol. 506, no. 1, pp. 93–97, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.jallcom.2010.06.193.
- [98] EPAND, R.M., WALKER, C., EPAND, R.F., MAGARVEY, N.A., “Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics”, *Biochim Biophys Acta Biomembr*, vol. 1858, no. 5, 2016, doi: 10.1016/j.bbamem.2015.10.018.
- [99] BREIJYEH, Z., JUBEH, B., KARAMAN, R. “Resistance of gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it”, *Molecules*, vol. 25, no. 6. 2020. doi: 10.3390/molecules25061340.
- [100] FERRO, J.D.S., “Desenvolvimento e caracterização de scaffolds magnéticos à base de quitosana-hidroxiapatita com inclusão de manganita de lantânio dopada com estrôncio para uso na engenharia tecidual óssea”, *Dissertação de MSc, Universidade Federal de Sergipe – UFS, São Cristóvão, SE, Brasil, 2022.*

- [101] ISMAIL, M.F., ISLAM, M.A., KHORSHIDI, B. *et al.* “Surface characterization of thin-film composite membranes using contact angle technique: Review of quantification strategies and applications”, *Adv Colloid Interface Sci*, vol. 299, p. 102524, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.cis.2021.102524.
- [102] American Society for Testing and Materials, “ASTM D644–99: Standard test methods for moisture content of paper and paperboard by oven drying”, *Annual Book of ASTM Standards*, 2007.
- [103] American Society for Testing and Materials, “ASTM D882-18: Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting”, *Annual Book of ASTM Standards*, August, 2018.
- [104] MARTINS, C.S., MORGADO, D.L., ASSI, O.B.G. “Cashew gum-chitosan blended films: Spectral, mechanical and surface wetting evaluations”, *Macromol Res*, vol. 24, no. 8, 2016, doi: 10.1007/s13233-016-4103-8.
- [105] SAHARI, J., SAPUAN, S.M., ZAINUDIN, E.S., MALEQUE, M.A. “A New Approach to Use Arenga Pinnata as Sustainable Biopolymer: Effects of Plasticizers on Physical Properties”, *Procedia Chem*, vol. 4, pp. 254–259, 2012, doi: 10.1016/j.proche.2012.06.035.
- [106] TARIQUE, J., SAPUAN, S.M., KHALINA, A. “Effect of glycerol plasticizer loading on the physical, mechanical, thermal, and barrier properties of arrowroot (*Maranta arundinacea*) starch biopolymers”, *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 13900, Jul. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-93094-y.
- [107] MA, Y., XIN, L., TAN, H. *et al.*, “Chitosan membrane dressings toughened by glycerol to load antibacterial drugs for wound healing”, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 81, pp. 522–531, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2017.08.052.
- [108] BATEUP, B.O. “Surface chemistry and adhesion”, *Int J Adhes Adhes*, vol. 1, no. 5, pp. 233–239, Jul. 1981, doi: 10.1016/0143-7496(81)90071-3.
- [109] VAN DER MEI, H.C., BOS, R., BUSSCHER, H.J. “A reference guide to microbial cell surface hydrophobicity based on contact angles”, *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 11, no. 4, pp. 213–221, Jul. 1998, doi: 10.1016/S0927-7765(98)00037-X.
- [110] OSS, C.J.V., GOOD, R.J., BUSSCHER, H.J. “Estimation of the polar surface tension parameters of glycerol and formamide, for use in contact angle measurements on polar solids”, *J Dispers Sci Technol*, vol. 11, no. 1, 1990, doi: 10.1080/01932699008943237.
- [111] American Society for Testing and Materials, “ASTM E96/E96M: Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials”, *Annual Book of ASTM Standards*, United States, 2016.
- [112] LIMA, B.N.B., CABRAL, T.B., NETO, R.P.C. *et al.* “Estudo do amido de farinhas comerciais comestíveis”, *Polímeros*, vol. 22, no. 5, pp. 486–490, Oct. 2012, doi: 10.1590/S0104-14282012005000062.
- [113] SAJILATA, M.G., SINGHAL, R.S., KULKARNI, P.R. “Resistant Starch? A Review”, *Compr Rev Food Sci Food Saf*, vol. 5, no. 1, pp. 1–17, Jan. 2006, doi: 10.1111/j.1541-4337.2006.tb00076.x.

- [114] OLANIPEKUN, E.O., AYODELE, O., OLATUNDE, O.C., OLUSEGUN, S.J. “Comparative studies of chitosan and carboxymethyl chitosan doped with nickel and copper: Characterization and antibacterial potential”, *Int J Biol Macromol*, vol. 183, pp. 1971–1977, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.162.
- [115] NARASAGOUDR, S.S., SHANBHAG, Y., CHOUGALE, R.B. *et al.* “Thermal degradation kinetics of ethyl vanillin crosslinked chitosan/poly(vinyl alcohol) blend films for food packaging applications”, *Chemical Data Collections*, vol. 34, p. 100739, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.cdc.2021.100739.
- [116] EBNALWALED, A.A., SAID, A.H., MAHMOUD, M.M., YASSERALSEDFY, M. “XRD and FTIR of Ascorbic Acid and Monosodium Glutamate Food Additives”, *International Journal of Research Publication and Reviews*, pp. 2155–2159, Oct. 2022, doi: 10.55248/gengpi.2022.3.10.1.
- [117] MALI, S., GROSSMANN, M.V.E., YAMASHITA, F. “Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização”, *Semin Cienc Agrar*, vol. 31, no. 1, p. 137, Apr. 2010, doi: 10.5433/1679-0359.2010v31n1p137.
- [118] CARVALHO, L.M. “Obtenção de filmes a partir de mesocarpo de babaçu para liberação de extratos vegetais”, *Dissertação de MSc*, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil, 2019.
- [119] KHANMOHAMMADI, S., KARIMIAN, R., MEHRABANI, M.G. *et al.* “Poly (ϵ -Caprolactone)/Cellulose Nanofiber Blend Nanocomposites Containing ZrO₂ Nanoparticles: A New Biocompatible Wound Dressing Bandage with Antimicrobial Activity”, *Adv Pharm Bull*, vol. 10, no. 4, pp. 577–585, Aug. 2020, doi: 10.34172/apb.2020.069.
- [120] VICENTINI, D.S., SMANIA, A., LARANJEIRA, M.C.M. “Chitosan/poly (vinyl alcohol) films containing ZnO nanoparticles and plasticizers”, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 30, no. 4, pp. 503–508, May 2010, doi: 10.1016/j.msec.2009.01.026.
- [121] GALYA, T., SEDLAŘÍK, V., KUŘITKA, I. *et al.* “Antibacterial poly(vinyl alcohol) film containing silver nanoparticles: Preparation and characterization”, *J Appl Polym Sci*, vol. 110, no. 5, pp. 3178–3185, Dec. 2008, doi: 10.1002/app.28908.
- [122] BELLA, F.R., WIDIYANTI, P., AMINATUN, A. “The Effect of Glycerol Concentration on Biocomposite Bacterial Cellulose-Chitosan Characterization as Dura Mater Artificial”, *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering*, vol. 45, pp. 40–48, May 2020, doi: 10.4028/www.scientific.net/JBBBE.45.40.
- [123] JENKHONGKARN, R., PHISALAPHONG, M. “Effect of Reduction Methods on the Properties of Composite Films of Bacterial Cellulose-Silver Nanoparticles”, *Polymers (Basel)*, vol. 15, no. 14, p. 2996, Jul. 2023, doi: 10.3390/polym15142996.
- [124] LIMA, M.F., ROCHA, A.A., HORA, L.F.D. *et al.* “The influence of cupuaçu extract in the production of biofilms based on babassu coconut mesocarp”, *Polymer Bulletin*, vol. 80, no. 8, pp. 8961–8975, Aug. 2023, doi: 10.1007/s00289-022-04487-6.

- [125] MANIGLIA, B.C., TESSARO, L., RAMOS, A.P., TAPIA-BLÁCIDO, D.R. “Which plasticizer is suitable for films based on babassu starch isolated by different methods?”, *Food Hydrocoll*, vol. 89, pp. 143–152, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.foodhyd.2018.10.038.
- [126] CARVALHO, L., BEZERRA, C., ROCHA, C.D. *et al.* “Controlled Release of Rutin from Babassu Coconut Mesocarp Starch Films”, *J Braz Chem Soc*, 2023, doi: 10.21577/0103-5053.20230045.
- [127] CHIENG, B., IBRAHIM, N., YUNUS, W., HUSSEIN, M. “Poly(lactic acid)/Poly(ethylene glycol) Polymer Nanocomposites: Effects of Graphene Nanoplatelets”, *Polymers (Basel)*, vol. 6, no. 1, pp. 93–104, Dec. 2013, doi: 10.3390/polym6010093.
- [128] RAO, U.M., FOFANA, I., KARTHEEK, R. *et al.* “Mineral Oil and Ester Based Oil/Paper Insulation Decaying Assessment by FTIR Measurements”, In: Németh, B. (eds) *Proceedings of the 21st International Symposium on High Voltage Engineering. ISH 2019. Lecture Notes in Electrical Engineering*, Springer, Cham. vol 598. pp. 615–624, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-31676-1_58.
- [129] JUHÁSZ, M., KITAHARA, Y., TAKAHASHI, S., FUJII, T. “Thermal stability of vitamin C: Thermogravimetric analysis and use of total ion monitoring chromatograms”, *J Pharm Biomed Anal*, vol. 59, pp. 190–193, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.jpba.2011.10.011.
- [130] HASSAN, A.A., RADWAN, H.A., ABDELAAD, S.A. *et al.* “Polycaprolactone based electrospun matrices loaded with Ag/hydroxyapatite as wound dressings: Morphology, cell adhesion, and antibacterial activity”, *Int J Pharm*, vol. 593, p. 120143, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120143.
- [131] KIM, J., VAN DER BRUGGEN, B. “The use of nanoparticles in polymeric and ceramic membrane structures: Review of manufacturing procedures and performance improvement for water treatment”, *Environmental Pollution*, vol. 158, no. 7, pp. 2335–2349, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.envpol.2010.03.024.
- [132] MOKHTARI, S., RAHIMPOUR, A., SHAMSABADI, A.A. *et al.* “Enhancing performance and surface antifouling properties of polysulfone ultrafiltration membranes with salicylate-alumoxane nanoparticles”, *Appl Surf Sci*, vol. 393, pp. 93–102, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.apsusc.2016.10.005.
- [133] JEONG, B.-H., HOEK, E.M.V., YAN, Y. *et al.* “Interfacial polymerization of thin film nanocomposites: A new concept for reverse osmosis membranes”, *J Memb Sci*, vol. 294, no. 1–2, pp. 1–7, May 2007, doi: 10.1016/j.memsci.2007.02.025.
- [134] ALHOSHAN, M., ALAM, J., DASS, L.A., AL-HOMAIDI, N. “Fabrication of Polysulfone/ZnO Membrane: Influence of ZnO Nanoparticles on Membrane Characteristics”, *Advances in Polymer Technology*, vol. 32, no. 4, Dec. 2013, doi: 10.1002/adv.21369.
- [135] ODRIOZOLASERRANO, I., HERNANDEZJOVER, T., MARTINBELLOSO, O. “Comparative evaluation of UV-HPLC methods and reducing agents to determine vitamin C in fruits”, *Food Chem*, vol. 105, no. 3, pp. 1151–1158, 2007, doi: 10.1016/j.foodchem.2007.02.037.

- [136] VALENTE, A., SILVA, A.S., ALBUQUERQUE, T.G., COSTA, H.S. “Development of an orange juice in-house reference material and its application to guarantee the quality of vitamin C determination in fruits, juices and fruit pulps”, *Food Chem*, vol. 154, pp. 71–77, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.foodchem.2013.12.053.
- [137] YIN, X., CHEN, K., CHENG, H. *et al.*, “Chemical Stability of Ascorbic Acid Integrated into Commercial Products: A Review on Bioactivity and Delivery Technology”, *Antioxidants*, vol. 11, no. 1, p. 153, Jan. 2022, doi: 10.3390/antiox11010153.
- [138] ZHANG, Z., WANG, W., KORPACZ, A.N. *et al.* “Binary Liquid Mixture Contact-Angle Measurements for Precise Estimation of Surface Free Energy”, *Langmuir*, vol. 35, no. 38, 2019, doi: 10.1021/acs.langmuir.9b01252.
- [139] ALBINANTE, S.R., PACHECO, É.B.A.V., VISCONTE, L.L.Y. “Revisão dos tratamentos químicos da fibra natural para mistura com poliolefinas”, *Quim Nova*, vol. 36, no. 1, pp. 114–122, 2013, doi: 10.1590/S0100-40422013000100021.
- [140] GIRI, A., MAKHAL, A., GHOSH, B. *et al.* “Functionalization of manganite nanoparticles and their interaction with biologically relevant small ligands: Picosecond time-resolved FRET studies”, *Nanoscale*, vol. 2, no. 12, 2010, doi: 10.1039/c0nr00490a.
- [141] ISSA, B., OBAIDAT, I., ALBISS, B., HAIK, Y. “Magnetic Nanoparticles: Surface Effects and Properties Related to Biomedicine Applications”, *Int J Mol Sci*, vol. 14, no. 11, pp. 21266–21305, Oct. 2013, doi: 10.3390/ijms141121266.
- [142] STEPHEN, Z.R., KIEVIT, F.M., ZHANG, M. “Magnetite nanoparticles for medical MR imaging”, *Materials Today*, vol. 14, no. 7–8, pp. 330–338, Jul. 2011, doi: 10.1016/S1369-7021(11)70163-8.
- [143] PATWA, R., ZANDRAA, O., CAPÁKOVÁ, Z. *et al.* “Effect of iron-oxide nanoparticles impregnated bacterial cellulose on overall properties of alginate/casein hydrogels: Potential injectable biomaterial for wound healing applications”, *Polymers (Basel)*, vol. 12, no. 11, 2020, doi: 10.3390/polym12112690.
- [144] ZHANG, M., CHEN, S., ZHONG, L. *et al.* “Zn²⁺-loaded TOBC nanofiber-reinforced biomimetic calcium alginate hydrogel for antibacterial wound dressing”, *Int J Biol Macromol*, vol. 143, 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.046.
- [145] CORVIS, Y., MENET, M.-C., NÉGRIER, P. *et al.* “The role of stearic acid in ascorbic acid protection from degradation: a heterogeneous system for homogeneous thermodynamic data”, *New Journal of Chemistry*, vol. 37, no. 3, pp. 761–768, 2013, doi: 10.1039/C2NJ40933Ji.
- [146] LI, J.-F., XU, Z.-L., YANG, H. *et al.* “Effect of TiO₂ nanoparticles on the surface morphology and performance of microporous PES membrane”, *Appl Surf Sci*, vol. 255, no. 9, pp. 4725–4732, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.apsusc.2008.07.139.
- [147] RABAJCZYK, A., ZIELECKA, M., CYGAŃCZUK, K. *et al.* “Nanometals-Containing Polymeric Membranes for Purification Processes”, *Materials*, vol. 14, no. 3, p. 513, Jan. 2021, doi: 10.3390/ma14030513.

- [148] MOGHADAM, M.T., LESAGE, G., MOHAMMADI, T. *et al.*, “Improved antifouling properties of TiO₂/PVDF nanocomposite membranes in UV-coupled ultrafiltration”, *J Appl Polym Sci*, vol. 132, no. 21, Jun. 2015, doi: 10.1002/app.41731.
- [149] LIANG, S., XIAO, K., MO, Y., HUANG, X. “A novel ZnO nanoparticle blended polyvinylidene fluoride membrane for anti-irreversible fouling”, *J Memb Sci*, vol. 394–395, pp. 184–192, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.memsci.2011.12.040.
- [150] LI, L.-H., DENG, J.-C., DENG, H.-R. *et al.* “Synthesis and characterization of chitosan/ZnO nanoparticle composite membranes”, *Carbohydr Res*, vol. 345, no. 8, pp. 994–998, May 2010, doi: 10.1016/j.carres.2010.03.019.
- [151] SILVA, C.H.D., TANAKA, D.K., SINATORA, A. “The effect of load and relative humidity on friction coefficient between high density polyethylene on galvanized steel—preliminary results”, *Wear*, vol. 225–229, pp. 339–342, Apr. 1999, doi: 10.1016/S0043-1648(98)00365-2.
- [152] MORGADO, P.I., LISBOA, P.F., RIBEIRO, M.P. *et al.* “Poly(vinyl alcohol)/chitosan asymmetrical membranes: Highly controlled morphology toward the ideal wound dressing”, *J Memb Sci*, vol. 469, pp. 262–271, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.memsci.2014.06.035.