



RENORBIO
REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

FERNANDA OLIVEIRA SOUSA ARARUNA

**AMIDO DE MESOCARPO DE *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.
(BABAÇU) NA FABRICAÇÃO DE FILMES CICATRIZANTES**

São Luís - MA
2021

FERNANDA OLIVEIRA SOUSA ARARUNA

**AMIDO DE MESOCARPO DE *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.
(BABAÇU) NA FABRICAÇÃO DE FILMES CICATRIZANTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Ponto Focal Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de doutor em Biotecnologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Fernandes Coutinho.

São Luís - MA
2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Araruna, Fernanda Oliveira Sousa.

AMIDO DE MESOCARPO DE *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.
BABAÇU NA FABRICAÇÃO DE FILMES CICATRIZANTES / Fernanda
Oliveira Sousa Araruna. - 2021.

100 p.

Orientador(a): Denise Fernandes Coutinho.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia - Renorbio/ccbs, Universidade Federal do
Maranhão, São Luis, 2021.

1. Biofilmes. 2. Curativos. 3. Polímeros Naturais.
4. Reparação Tecidual. I. Coutinho, Denise Fernandes.
II. Título.



Universidade Federal do Maranhão
Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - MA, 65080-805
Telefone: (98) 3272-8000 E-mail: renorbio@ufma.br
Homepage: <http://www.renorbio.org.br>

FOLHA APROVAÇÃO DEFESA DE TESE

ALUNA: Fernanda Oliveira Sousa Araruna

TÍTULO DO PROJETO: AMIDO DE MESOCARPO DE *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.
(BABAÇU) NA FABRICAÇÃO DE FILMES CICATRIZANTES

PROFESSORA ORIENTADORA: Denise Fernandes Coutinho

BANCA EXAMINADORA	CONCEITO	ASSINATURA
Dr ^a . Denise Fernandes Coutinho UFMA – Titular	_____	
Dr ^a . Audirene Amorim Santana UFMA – Titular	_____	
Dr ^a . Mariana Oliveira Arruda MAURÍCIO DE NASSAU – Titular	_____	
Dr. Wellyson da Cunha Araújo Firmo CEUMA – Titular	_____	
Dr. Antônio Carlos Romão Borges UFMA – Titular	_____	
Dr. Klinger Antonio da Franca Rodrigues UFDpar – Suplente	_____	
Dr. Denilson Moreira Santos UFMA – Suplente	_____	
Dr. Louryval Coelho Paixão UFMA – Suplente	_____	

DATA DA APROVAÇÃO: ____ / ____ / _____

HORÁRIO: _____

LOCAL: São Luís-MA.

FERNANDA OLIVEIRA SOUSA ARARUNA

**AMIDO DE MESOCARPO DE *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.
(BABAÇU) NA FABRICAÇÃO DE FILMES CICATRIZANTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Ponto Focal Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de doutor em Biotecnologia.

Aprovada em: _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.^a. Denise Fernandes Coutinho
UFMA - Orientadora

Prof. Dr.^a. Audirene Amorim Santana
UFMA- 1º Examinador

Prof. Dr. Antônio Carlos Romão Borges
UFMA - 4º Examinador

Prof. Dr.^a. Mariana Oliveira Arruda
MAURÍCIO DE NASSAU - 2º Examinador

Prof. Dr. Wellyson da Cunha Araújo Firmo
CEUMA - 3º Examinador

À minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar oportunidade e força para lutar pelos meus ideais.

À Universidade Federal do Maranhão pela estrutura disponibilizada para a realização deste trabalho.

Ao programa RENORBIO pela oportunidade de realizar o sonho de um doutoramento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo suporte financeiro necessário ao desenvolvimento da pesquisa.

À minha orientadora Denise Fernandes Coutinho por todo o seu apoio durante esta jornada e por compartilhar conosco os seus conhecimentos.

Ao Laboratório de Engenharia de Produtos e Processos em Biorrecursos, Laboratório de Análise de Materiais da UFMA, Laboratório de Doenças Infecciosas (LADIC) da UFDpar, Universidade CEUMA, por disponibilizarem seus equipamentos e instalações para a realização desta pesquisa.

Ao meu marido Felipe Araruna, minha filha Isabel Araruna e familiares por todo amor e incentivo nos momentos de dificuldade.

À minha mãe Maria de Jesus e sogra Célia Maria, pelos cuidados carinhosos com a minha filha, o que permitiu a minha dedicação a este trabalho.

Aos amigos e professores, que direta ou indiretamente somam para a construção do conhecimento a cada dia.

*“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para
todo propósito debaixo do céu.
Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar,
e tempo de colher o que se plantou”*

Eclesiastes 3, 1-3

RESUMO

O babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.) é uma árvore da família das palmeiras (Arecaceae). O seu fruto é um coco composto de quatro partes: epicarpo, mesocarpo, endocarpo e amêndoa. O mesocarpo do coco é rico em amido (50 a 60%), por isso as características desse material têm sido estudadas para desenvolvimento de adjuvantes farmacêuticos e no desenvolvimento de materiais biodegradáveis. Outro campo promissor da utilização do amido é no desenvolvimento de biofilmes curativos biodegradáveis e cicatrizantes. Estes produtos podem oferecer muitos benefícios, pois além de proteger as feridas durante a cicatrização, podem ser impregnados com um princípio ativo e liberá-los lentamente. Dessa forma, considerando as propriedades do amido do coco babaçu e o seu potencial biotecnológico, este trabalho teve como objetivo avaliar as características do amido de mesocarpo de coco babaçu no desenvolvimento de filmes que possam ser usados como curativos cicatrizantes para proteger feridas. Este trabalho foi dividido em dois capítulos. O capítulo I “*Progress in the composition of natural polymer-based dressings: development in their formulations*” que trata de um artigo de revisão visando avaliar os avanços no desenvolvimento de curativos à base ou derivados de polímeros naturais, bem como o uso de terapias usadas em combinação com esses curativos, com ênfase particular em pesquisas publicadas nos últimos 15 anos. Através da consulta em bases de dados, foi possível observar que apesar da volumosa publicação em ciência básica, poucos produtos cicatrizantes à base de polímeros naturais que combinem eficiência e baixo custo estão disponíveis no mercado. O Capítulo II “Desenvolvimento e caracterização de filmes curativos à base de mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex spreng e extrato glicólico de *Aloe vera* (L.) Brurm. F.” em que o mesocarpo do coco babaçu foi coletado no município de Esperantinópolis no estado do Maranhão, o material foi lavado com uma solução de metabissulfito de sódio (5 g/L de água) e hidróxido de sódio (NaOH) a 0,05 mol/L para a extração do amido e fabricação dos filmes *casting*. Os filmes à base de mesocarpo do coco babaçu e *Aloe vera*, mostraram-se estáveis e autossustentáveis, sendo facilmente removidos da placa de suporte. As características físicas, mecânicas e de citotoxicidade mostraram que os filmes *casting* obtidos são promissores para a proteção de feridas e absorção do exsudato, com potencial para futuro desenvolvimento de curativos para auxílio na reparação tecidual.

Palavras-chave: Curativos, Polímeros Naturais, Reparação Tecidual, Biofilmes.

ABSTRACT

Babassu (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng.) Is a tree in the palm family (Arecaceae), its fruit is a coconut composed of four parts: epicarp, mesocarp, endocarp and almond. The coconut mesocarp is rich in starch (50 to 60%), so the characteristics of this material have been studied for the development of pharmaceutical adjuvants and the development of biodegradable materials. Another promising field for the use of starch is in the development of biodegradable and healing biofilms. These products can offer many benefits, because in addition to protecting wounds during healing, they can be impregnated with an active ingredient and release them slowly. Thus, considering the properties of babassu coconut starch and its biotechnological potential, this work aimed to evaluate the characteristics of babassu coconut mesocarp starch in the development of films that can be used as healing dressings to protect wounds. This work was divided into two chapters. Chapter I “Progress in the composition of natural polymer-based dressings: development in their forms” which deals with a review article aimed at evaluating advances in the development of dressings based on or derived from natural polymers, as well as the use of used therapies in combination with these dressings, with particular emphasis on research published in the past 15 years. Through consultation in databases, it was possible to observe that despite the massive publication in basic science, few healing products based on natural polymers that combine efficiency and low cost are available on the market. Chapter II “Development and characterization of curative films based on the mesocarp of *Attalea speciosa* Mart. ex spreng and glycolic extract of *Aloe vera* (L.) Brurm. F.” where the babassu coconut mesocarp was collected in the municipality of Esperantinópolis in the state of Maranhão, the material was washed with a solution of sodium metabisulfite (5 g / L of water) and sodium hydroxide (NaOH) at 0.05 mol \ L for starch extraction and manufacturing of casting films. The mesocarp-based films of babassu coconut and Aloe vera, proved to be stable and self-sustaining, being easily removed from the support plate. The physical, mechanical and cytotoxicity characteristics showed that the obtained casting films are promising for the protection of wounds and absorption of exudate, with the potential for future development of dressings to aid in tissue repair.

Keywords: Dressings; Natural polymers; Tissue repair; Biofilmes

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Palmeira nativa do babaçu (<i>Attalea speciosa</i> Mart ex. Spreng).....	17
Figura 2. Componentes e subprodutos potenciais do coco babaçu (<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex Spreng.).....	18
Figura 3. Mesocarpo do coco babaçu (<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex Spreng.).....	20
Figura 4. Esquema com desenho do grão de amido e fórmulas estruturais do amido, amilose e amilopectina.....	22
Figura 5. Influência do aquecimento e resfriamento do grão de amido em excesso de água...	24
Figura 6. Fases do processo de cicatrização de feridas.....	26
Figura 7. Curativo ideal para o tratamento de feridas.....	29
Figura 8. Representação da configuração da eletrofição para a fabricação de nanofibras e suas possíveis aplicações.....	30

CAPÍTULO I - PROGRESS IN THE COMPOSITION OF NATURAL POLYMER-BASED DRESSINGS: DEVELOPMENT IN THEIR FORMULATION

Figura 1. Model of natural polymer-based dressing on wounded skin.....	39
Figura 2. Ideal dressing for the treatment of wounds.....	56

CAPÍTULO II - 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.

Figura 1. Microscopia óptica das amostras de amido de mesocarpo do coco babaçu (<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex Spreng) (a), solução de gel formador do filme (b) e filme após secagem (c) (40X).....	77
Figura 2. Filme à base de Amido de mesocarpo de coco babaçu	77
Figura 3. Efeito citotóxico em macrófagos RAW 264.7 após 72h de tratamento.....	82
Figura 4. Efeito da solução filmogênica sobre hemáceas humanas (atividade hemolítica) avaliado nas concentrações 0, 5, 8 e 10% de <i>Aloe vera</i> em relação a massa base dos filmes...	84

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1. Fatores locais e sistêmicos que retardam a cicatrização de feridas.....27

CAPÍTULO I - PROGRESS IN THE COMPOSITION OF NATURAL POLYMER-BASED DRESSINGS: DEVELOPMENT IN THEIR FORMULATION

Tabela 1. Advantages and disadvantages of main dressing.....38

Tabela 2. Applications of natural polymers in dressings available on the market.....55

CAPÍTULO II - 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.

Tabela 1. Teor de umidade (ω), espessura (δ), solubilidade em água (S) e permeabilidade ao vapor de água (PVA) de filmes de mesocarpo de babaçu e Aloe vera.....78

Tabela 2. Resistência a tração (TR), Tensão de ruptura (e), módulo de Young (E).....81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOAC	<i>Official Methods of Analysis</i>
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
b-FGF	<i>Growth factor of b-fibroblast</i>
CC ₅₀	Concentração do extrato que reduz em 50% o crescimento celular
CMC	Carboxymethylcellulose
CMC	Carboxymethylcellulose
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
E	Módulo de Young
e	Tensão de ruptura
FMAV 10%	Filme de mesocarpo com 10% de <i>Aloe vera</i>
FMAV 8%	Filme de mesocarpo com 8% de <i>Aloe vera</i>
FMVA 5%	Filme de mesocarpo com 5% de <i>Aloe vera</i>
FMSA	Filme de mesocarpo sem <i>Aloe vera</i>
FTIR	Infravermelho por transformada de Fourier
HA	<i>Hyaluronic acid</i>
HUVEC	<i>Endothelial cells of the human umbilical vein</i>
LDC	<i>Anesthetic medicine lidocaine chlorhydrate</i>
Mpa	Megapascal
MTT	Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio
PVA	Permeabilidade ao vapor de água
PVP	Polyvinylpyrrolidona
S	Solubilidade em água
TGA	<i>Thermogravimetric analysis</i>
TGF- β 1	<i>Growth factor transformer-β1</i>
TR	Resistência à tração
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
WVTR	<i>Water vapor transmission rate</i>
δ	Espessura
ω	Conteúdo de umidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 <i>Attalea speciosa</i> Mart. ex Spreng.....	17
2.2 O mesocarpo do coco babaçu (<i>Attalea speciosa</i> Mart. ex Spreng.).....	19
2.3 O Amido como espessante.....	21
2.4 <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. na composição de filmes curativos.....	24
2.5 Cicatrização de feridas.....	25
2.6 Uso de curativos para a cicatrização.....	28
3 OBJETIVOS	31
4 CAPÍTULOS	32
CAPITULO I - PROGRESS IN THE COMPOSITION OF NATURAL POLYMER- BASED DRESSINGS: DEVELOPMENT IN THEIR FORMULATION	32
CAPÍTULO II - DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES CURATIVOS À BASE DE MESOCARPO DE <i>Attalea speciosa</i> MART. EX SPRENG E EXTRATO GLICÓLICO DE <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	66
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
REFERÊNCIAS	92
ANEXOS	97

1 INTRODUÇÃO

Attalea speciosa Mart. ex Spreng, conhecida popularmente como babaçu, é uma palmeira da família Arecaceae, que se desenvolve naturalmente por cerca de 15 milhões de hectares no norte e nordeste do Brasil, mais precisamente nos estados do Piauí, Tocantins e Maranhão (VINHALA et al., 2014). Essa planta representa grande importância econômica e sociocultural, principalmente no estado do Maranhão, estando associada às "quebradeiras de coco", mulheres que quebram o coco para vender as sementes ricas em óleo (BRITO, 2015; CAVALLARI; TOLEDO, 2016).

A produção anual de coco em uma área com 141-160 palmas por hectare é de cerca de 2,5 toneladas, sendo 102.499 toneladas de amêndoa do babaçu, aproximadamente 94% desta quantidade foi produzida no estado do Maranhão (CINELI et al., 2014). O coco babaçu é composto de quatro partes, e os pesos médios de cada componente são: 11% de epicarpo fibroso, 23% de mesocarpo (parte intermediária), 59% de endocarpo (camada de madeira dura), e 7% de amêndoa (TEIXEIRA et al., 2008).

O desenvolvimento de processos mais eficientes para a exploração de biomassas subutilizadas têm se tornado um dos maiores desafios em biotecnologia e com objetivo de agregar valor e converter matérias-primas biológicas em produtos intermediários e finais como um ponto chave para um futuro sustentável dessas plantas (MANIGLIA et al., 2019).

O mesocarpo do coco babaçu após ser extraído, pulverizado e ressuspenso em água, é utilizado como suplemento alimentar, uma vez que é rico em carboidratos e minerais. Há relatos do seu uso no tratamento de doenças inflamatórias e infecciosas. Várias atividades biológicas têm sido atribuídas a propriedades do mesocarpo como: anti-inflamatório (NASCIMENTO et al., 2006), cicatrizante (BATISTA et al., 2006), antitumoral (RENNÓ et al., 2008; FORTES et al., 2009), antitrombótico (AZEVEDO et al., 2007) e antimicrobiano (CAETANO, 2002).

Por ser rico em amido, o mesocarpo do babaçu tem sido estudado também como adjuvante farmacêutico (CINELI et al., 2014). O amido é um polissacarídeo importante devido às suas propriedades físico-químicas, podendo ser utilizado como espessante, estabilizante e regulador de propriedades funcionais do organismo (ASHRAF et al., 2019).

O amido, é um importante recurso renovável, é considerado a segunda maior fonte de biomassa na terra após a celulose e tem sido estudado amplamente como matéria-prima para a fabricação de biofilmes para as mais diversas aplicações, inclusive utilizando a técnica de eletrofiação (LIU et al., 2017). A gelatinização do amido em água e subsequente tratamento térmico demonstram o uso de amido como polímero termoplástico, sendo uma característica

importante, resultando em várias estruturas, como espumas, filmes e folhas, potencializando o uso de amido em campos biomédicos e de engenharia de tecidos (ASHRAF et al., 2019).

Adicionalmente, o amido pode auxiliar no desenvolvimento de filmes curativos biodegradáveis, cicatrizantes no tratamento de feridas crônicas (ESKANDARINIA et al., 2019). As feridas crônicas cicatrizam muito lentamente, devido a traumas repetidos na área lesionada ou condições fisiológicas subjacentes, como diabetes, infecções persistentes, tratamento primário inadequado e outros fatores relacionados ao paciente (BOATENG; CATANZANO, 2015). Essas lesões resultam em uma interrupção da sequência ordenada de eventos durante o processo de cicatrização. Além disso, a cicatrização prejudicada da ferida pode levar à produção excessiva de exsudatos que podem causar maceração de tecido saudável da pele ao redor da ferida (MOORE et al., 2006).

Os curativos cicatrizantes são um dos tratamentos mais eficientes para auxiliar no reparo tecidual, com o objetivo de manter um ambiente úmido para as feridas, permitindo a permeação de vapor e gás e adsorção dos exsudatos, que sejam antimicrobianos e biocompatíveis, fáceis de usar, confortáveis e de baixo custo (MANDELBAUM et al., 2003; WEI et al., 2019).

A incorporação de agentes terapêuticos em curativos e sua liberação tópica tem ganhado bastante relevância devido à baixa eficácia do tratamento sistêmico para essas lesões (PEREIRA et al., 2013).

A *Aloe vera* (L.) Burm. f. é uma planta com características muito atrativas para compor um curativo para o tratamento de feridas. Suas propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias, antissépticas e antimicrobianas tem sido testadas e utilizadas com sucesso, como é relatado na literatura (HASHEMI et al., 2015; MURUGESAN et al., 2020).

Os benefícios da *Aloe vera* à saúde são baseados na quantidade e diversidade de compostos biologicamente ativos, e presença de bioestimulantes que agem sinergicamente com os componentes bioativos presentes no corpo (BIALIK-WAS et al., 2020). Fazem parte da composição do gel de *Aloe vera* cerca de 98,5 % a 99,5 % de água, com os sólidos restantes contendo mais de 200 componentes diferentes, sendo os polissacarídeos os compostos mais abundantes. Como responsáveis pelas propriedades curativas dessa planta, destacam-se os polissacarídeos acamanana e glucomanana (ALVES, 2020).

Dessa forma, considerando as propriedades do amido de mesocarpo de coco babaçu e *Aloe vera* bem como seus potenciais biotecnológicos para o desenvolvimento de filmes, este trabalho tem como objetivo avaliar os avanços no desenvolvimento de curativos à base ou derivados, de polímeros naturais. Além disso, desenvolver filmes que possam ser usados como curativos cicatrizantes para proteger feridas.

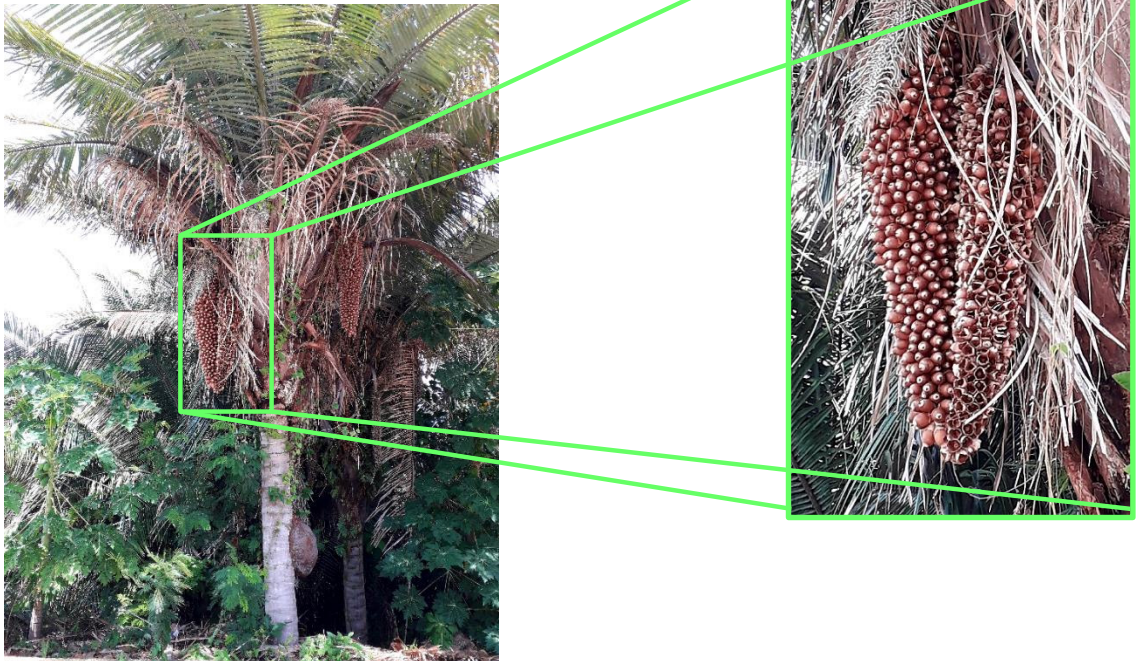
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng

Attalea speciosa Mart. ex Spreng (babaçu) é uma árvore de palma da família Arecaceae (Figura 1). A literatura científica exibe informações discordantes em relação ao seu nome científico, sendo reconhecido como sinônimos taxonômicos: *Attalea glassmanii* Zona, *Orbignya phalerata* Mart., *Attalea lydiae* (Drude) Barb. Rodr., *Orbignya barbosiana* Burret, *Orbignya cuci* Kunth ex H. Wendl., *Orbignya huebneri* Burret, *Orbignya lydiae* Drude, *Orbignya macropetala* Burret, *Orbignya martiana* Barb.Rodr. e *Orbignya speciosa* (Mart.) Barb.Rodr. (FLORA DO BRASIL, 2021; TROPICOS, 2021).

Essa palmeira nativa está presente nas regiões no norte e nordeste do Brasil, ela também se desenvolve no cerrado e na floresta Amazônica em um ecossistema chamado mata dos Cocais. Em menor escala, aparece na Bolívia, Colômbia e Suriname (ALBIERO et al., 2007; VINHALA et al., 2014).

Figura 1. Palmeira nativa do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.)



Fonte: Autora (2021).

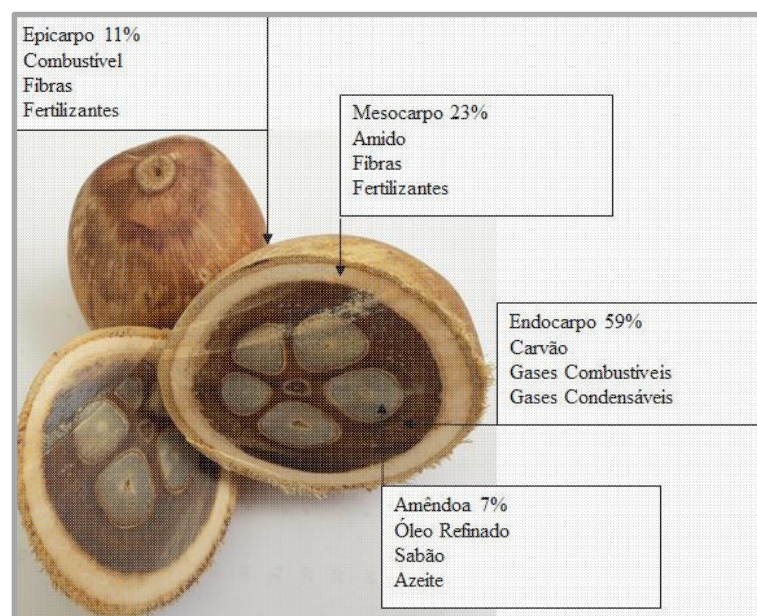
Local: São Luís - MA

A palmeira do babaçu atinge a maturidade para produção de frutos após 10 a 12 anos, e já que não há plantações destas espécies, os frutos têm de ser recolhidos a partir de florestas naturais preferencialmente em latossolo vermelho-amarelo, argila de textura média e baixa inclinação de áreas planas, também solos de argila de textura média, em paisagem de baixa declividade (ALBIERO et al., 2007).

O babaçu chega a alcançar 10 a 30 metros de altura e 30 a 60 cm de diâmetro, com copa em formato de taça. O fruto é uma drupa geralmente em número de 4 (habitat natural), com elevado número de frutos por cacho, de 150 a 250, ele varia de 10 a 12 cm de comprimento, em formato elipsoidal, diâmetro de 5 a 10 cm, pesando de 90 a 280 g. As sementes contidas no fruto (3 a 6 por fruto) têm espessura de 1,0 a 1,8 cm. Entre as espécies de palmeiras utilizadas na indústria extrativista brasileira, o babaçu representa a mais rica do ponto de vista econômico, uma vez que é aproveitada integralmente (TEIXEIRA et al., 2008).

Na Figura 2, observam-se os componentes e subprodutos potenciais do fruto dessa palmeira. Com a crise da produção do algodão e da cana-de-açúcar no Maranhão no final do século XIX, a extração do babaçu surgiu como atividade alternativa absorvedoras de mão de obra e geradora de renda, estimulando pequenos empreendimentos industriais processadores desta matéria-prima e continua sendo uma importante atividade econômica até os dias atuais (MESQUITA, 2014; SIRAKOV et al., 2019).

Figura 2. Componentes e subprodutos potenciais do coco babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.)



Fonte: Autora (2019)

No Maranhão, a exploração do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.), tem sido uma atividade alternativa complementar à agricultura de subsistência para cerca de 300.000 pessoas, que variam entre a coleta realizada por quebradeiras de coco até refinamento do óleo extraído. Os produtos derivados de babaçu estão sendo produzidos dessa maneira artesanal e pelo menos 64 aplicações já foram catalogadas (VINHALA, 2014).

A partir do óleo da amêndoa do babaçu se extrai a matéria-prima utilizada na fabricação de margarinas, sabão e cosméticos. O broto dessa palmeira fornece palmito de boa qualidade e o fruto, enquanto verde, serve para defumar a borracha. Quando maduro, sua parte externa é comestível (BRITO, 2015).

O caule da palmeira de babaçu é empregado em construções civis na zona rural e as folhas secas são utilizadas em artesanato para a fabricação de cestos, sendo ainda utilizadas para cobrir casas. É comum, também, a extração de celulose e fabricação de papel a partir das folhas. A exemplo de outros tipos de palmeiras, a partir do pedúnculo cortado é extraído um líquido, que fermentado, resulta em bebida alcoólica apreciada por índios das regiões de ocorrência desse vegetal (BEZERRA, 1995).

Apesar da alta densidade de babaçu no Maranhão, seus produtos e subprodutos ainda são extraídos de forma rudimentar, com repercussões negativas sobre a cadeia produtiva. Portanto, sugere-se que medidas precisam ser implementadas, para a qualificação e certificação desses produtos (SOUZA et al., 2011).

2.2 O mesocarpo de coco babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.)

O mesocarpo, quando fresco, apresenta cor creme clara e pode ser facilmente reduzido a pó. À medida que envelhece, vai adquirindo rigidez lenhosa e cor castanho-avermelhada. (ALMEIDA et al., 2011). Mudanças na composição físico-química da farinha de babaçu podem ocorrer em razão de alterações no clima, no solo, na região, ou variação nos fatores genéticos, entre outras variáveis (OLIVEIRA, 2019).

Após ser extraído, pulverizado (Figura 3) e ressuspenso em água, o mesocarpo é utilizado como suplemento alimentar, uma vez que é rico em carboidratos e minerais. Na prática popular, o mesocarpo é utilizado no tratamento de dismenorréia, constipação, obesidade, reumatismo, úlceras, doenças venosas e inflamatórias, além do uso no tratamento de leucemias e tumores (FORTES et al., 2009).

Figura 3. Mesocarpo de coco babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.)



Fonte: Autora (2019)

As atividades biológicas do mesocarpo de babaçu já foram estudadas por diversos autores, como o de Guerra et al. (2011) que observou a capacidade do mesocarpo de induzir a liberação de peróxido de hidrogênio pelos macrófagos, sugerindo um efeito imunológico na sua ativação e atuação na produção de citocinas, indicando um efeito imunomodulador. A atividade antitumoral também foi relatada por Rennó et al. (2008) e Fortes et al. (2009). A Tabela 1 resume algumas das atividades biológicas testadas cientificamente com grande importância para o desenvolvimento de um material com propriedades cicatrizantes.

Estudos de Barroqueiro et al. (2016) confirmaram o potencial da farinha do mesocarpo como bacteriostático, relevante e seletivo contra algumas bactérias, como por exemplo, Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, além de aumentar a sobrevivência dos animais submetidos à sepse letal, atividade possivelmente relacionada à diminuição da produção de TNF- α e IL-6 e consequente inibição da inflamação sistêmica.

Silva et al. (2018) avaliaram a atividade imunológica e anti-*Leishmania amazonensis* das micropartículas de poli (ácido lático-co-glicólico) contendo extrato aquoso de mesocarpo de babaçu, concluindo que elas podem ser úteis para o direcionamento de medicamentos no tratamento da leishmaniose, devido ao efeito imunomodulador na polarização de macrófagos e ao aumento da eficácia como um anti-*Leishmania* produzido após a encapsulação química.

O mesocarpo de babaçu tem sido estudado também como matéria-prima para a fabricação de filmes (DA SILVA, 2019; MANIGLIA et al., 2019; LOPES et al., 2020). Maniglia et al. (2017) prepararam e caracterizaram filmes comestíveis de farinha de mesocarpo de babaçu, sugerindo sua utilização como material para embalagem de alimentos sensíveis à

oxidação. Nos experimentos de Hoffmann et al. (2019), o mesocarpo de babaçu foi utilizado para facilitar o processamento do poli (3-hidroxitirato), mantendo as propriedades mecânicas gerais e dando acesso a materiais compósitos com propriedades aprimoradas, adequadas para embalagens em potencial e películas para aplicações agrícolas, alimentares, ecologicamente corretos e econômicos.

O amido de mesocarpo foi ainda utilizado por De Sousa Leal et al. (2018), com o objetivo de obter filmes de mesocarpo de *Orbignya* sp. e carboximetilcelulose para aplicação como matriz de liberação de fármacos. O ácido tânico foi utilizado como droga padrão. Esse polímero mostrou boa compatibilidade na mistura e os resultados sugerem que os filmes obtidos são promissores como matrizes de liberação de drogas.

Outra atividade importante do amido de mesocarpo de coco babaçu é na cicatrização de feridas, um processo complexo, com diferentes fases. Embora exista grande variedade de plantas medicinais, poucas têm sido investigadas com intenção de melhorar a cicatrização de órgãos e tecidos, dentre elas, destaca-se a *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng. (Babaçu). Estudos de Azevedo (2009) sugerem efeito favorável também no uso do extrato aquoso de mesocarpo de babaçu no processo de cicatrização da anastomose colônica em ratos *Wistar*.

Além disso, por ser rico em amido, cerca de 50 a 60% da sua composição, o mesocarpo de babaçu tem sido estudado como adjuvante farmacêutico e na fabricação de filmes para as mais diversas aplicações (CINELI et al., 2014). Porém ainda não há registros do seu uso na fabricação de curativos cicatrizantes.

2.3 O amido como espessante

Os polímeros naturais são provenientes de fontes renováveis como milho, celulose, batata, cana-de-açúcar e babaçu. Podem ser sintetizados por bactérias, ou até mesmo serem derivados de fonte animal, como a quitina, a quitosana ou proteínas (COATS et al., 2008). Dentre eles, os polissacarídeos são macromoléculas formadas por muitas unidades de monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas que podem ser separados por hidrólise ou degradados por ação de enzimas (CHAKRABORTY et al., 2019).

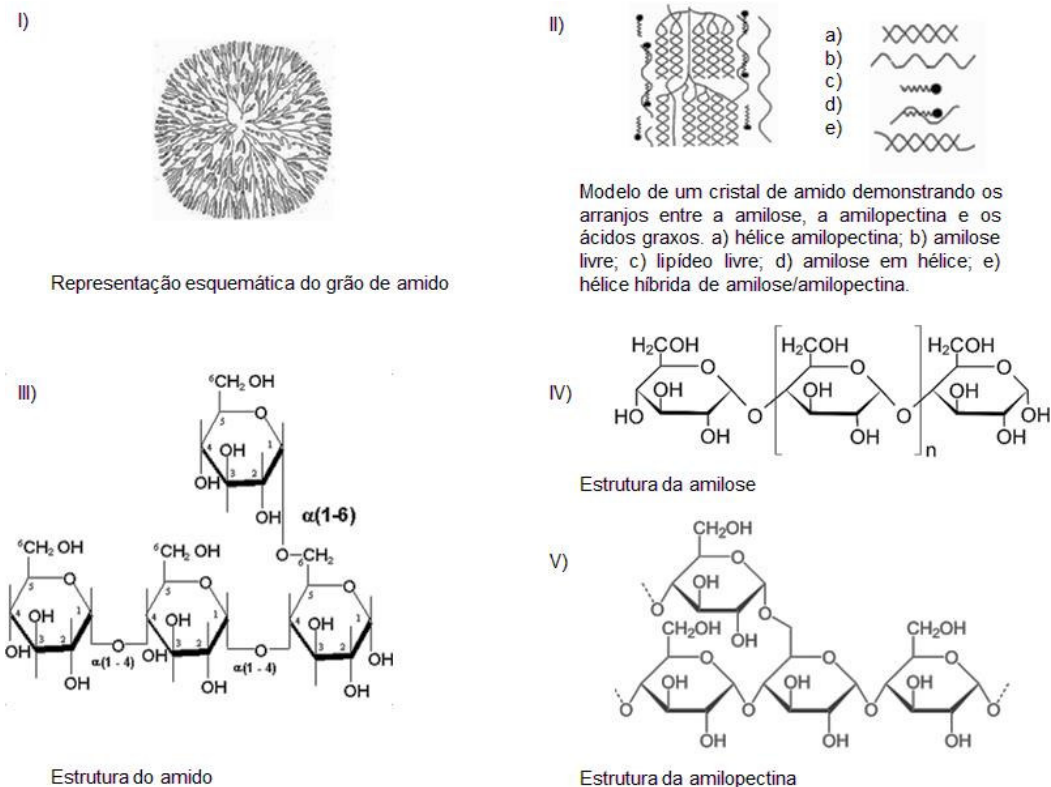
O amido é um polissacarídeo constituído apenas de moléculas de glicose, e devido às suas propriedades físico-químicas é um dos componentes estruturais mais importantes na fabricação de alimentos. Muitos desses produtos que contém amido são preparados na presença de água aquecida, o que provoca grandes alterações na sua estrutura. Essas alterações são

referidas em conjunto com a gelatinização e dependem da temperatura, da quantidade de água presente e agitação durante aquecimento (CINELI et al., 2014).

Em tecidos vegetais, o amido está presente na forma de grânulos insolúveis em água, que apresentam regiões ordenadas, que são semi-cristalina e mostram birrefringência. A maioria dos amidos consiste de uma mistura de dois tipos de cadeia: amilose e amilopectina e a proporção entre essas moléculas e sua organização dentro do grânulo está diretamente relacionada com a funcionalidade do amido (HEMAMALINI; DEV, 2018).

A amilose é uma molécula essencialmente linear formada por ligações D-glicose α (1 \rightarrow 4), com apenas algumas ramificações cerca de 2 a 8 pontos por molécula. Representa em média 15 a 30% do amido (SRICHUWONG et al., 2005). A amilopectina é formada por moléculas de D-glicose em ligações α (1 \rightarrow 4), porém, diferentemente da amilose, é bastante ramificada devido a 10 unidades de glicose em ligações α (1 \rightarrow 6) (Figura 4). Esta molécula apresenta em média 70 a 85% do grânulo. A proporção entre amilose e amilopectina é variável e depende da origem botânica do amido (NASSERI; MOHAMMADI, 2014).

Figura 4. Esquema com desenho do grão de amido e fórmulas estruturais do amido, amilose e amilopectina



Fonte: Santos (2009)

Quando os grânulos de amido nativo secos são suspensos em água à temperatura ambiente, uma pequena quantidade de água é absorvida de forma reversível. O aquecimento do amido em excesso de água resulta na fusão dos grânulos, com perda de cristalinidade de raios-X (NASSERI, 2014). Quase simultaneamente, uma perda de birrefringência pode ser observada. Ao mesmo tempo, os grânulos de amido podem inchar muitas vezes o seu tamanho original, dependendo do espaço disponível (HOOVER, 2001).

Estas mudanças na estrutura dos grânulos de amido são acompanhadas pela separação de amilose e amilopectina, o que resulta em lixiviação da amilose a partir dos grânulos. A separação de amilose e amilopectina em aquecimento seria devido a essas grandes moléculas serem termodinamicamente incompatíveis (SANTOS, 2009). No grânulo de amido nativo, a separação de amilose e amilopectina dificilmente pode ocorrer, devido aos domínios cristalinos. Deste modo, pode ser considerado como uma espécie de sistema congelado, durante o aquecimento de uma suspensão de amido. Os cristalitos derretem e absorvem água, o que resultaria em um aumento do movimento de moléculas grandes, a amilose e a amilopectina começam a separar-se (ITURRIAGA, 2017).

Ocorre então a fragmentação parcial dos grânulos e fragmentos dispersos em uma fase contínua podem ser observados nos géis resultantes. A gelificação é desse modo definida como o colapso (ruptura) da ordem molecular dentro do grânulo de amido, manifestada em mudanças irreversíveis nas propriedades, tais como aumento de tamanho granular, fusão de cristais, perda da birrefringência e solubilização do amido (DAUDTA, 2014).

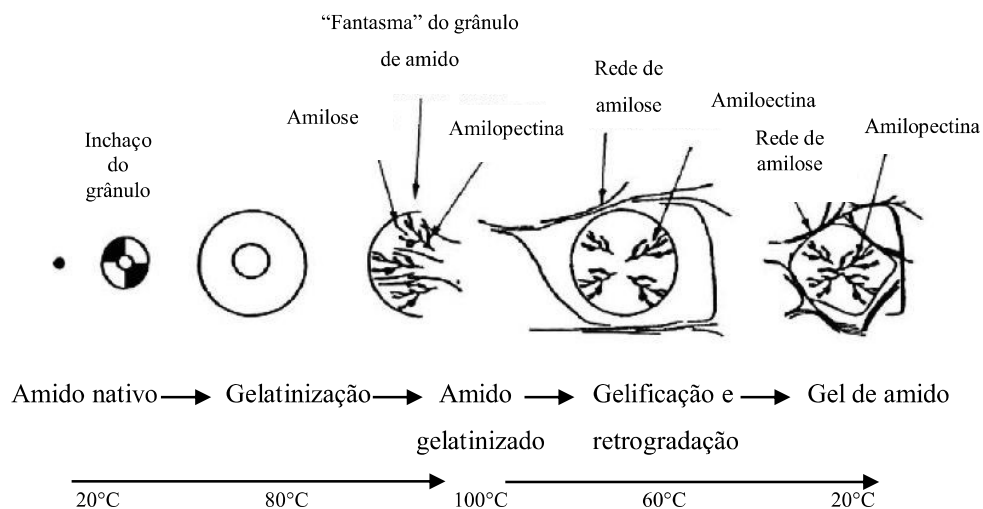
Essas alterações ocorrem acima de uma determinada temperatura, com grânulos maiores gelificando primeiro e os menores depois. A temperatura inicial de gelificação depende do método de medida, da relação amido-água, do tipo de grânulo e heterogeneidade dentro do grânulo. Durante o armazenamento, as moléculas dos géis de amido se reorganizam e a rigidez aumenta (NASSERI, 2014).

As pastas formadas de amido não são estáveis e sofrem transformações estruturais por resfriamento e/ou armazenamento que, no conjunto, são chamadas de retrogradação (Figura 5). A retrogradação ocorre quando as moléculas de amido se reassociam e formam uma estrutura ordenada. Sob condições favoráveis, uma ordem cristalina aparece e ocorre separação da fase líquida. Durante essa re-associação, há liberação de água, processo que recebe o nome de sinerese (NASSERI, 2014).

Para amidos que são facilmente gelificados, quanto maior o teor de amilose, maior a retrogradação. A retrogradação é um dos principais fatores que causam a deterioração da qualidade dos alimentos durante o armazenamento de produtos de amido, a exemplo de

sobremesas e molhos fabricados com amido como base ou que utilizaram amido como um espessante. Portanto, é perfeitamente compreensível que muita atenção seja dada para a importância tecnológica da gelatinização do amido e da retrogradação (REZLER; POLISZKO, 2010).

Figura 5. Influência do aquecimento e resfriamento do grão de amido em excesso de água



Fonte: Adaptado de Vicentini (2003)

2.4 *Aloe vera* (L.) Burm. f. na composição de filmes curativos

Aloe vera (L.) Burm. f., também conhecida como babosa é uma planta, suculenta, que pertence a ordem Liliales, família Asphodelaceae, subfamília Asphodeloideae, gênero *Aloe* e espécie *A. vera* (*A. barbadensis*), bastante utilizada na medicina popular e em aplicações biomédicas (ALVES, 2020). As folhas frescas da *Aloe vera* contêm duas partes principais: uma casca composta de um suco amarelo, amargo, utilizado como laxante, no tratamento da constipação intestinal; e o um gel mucilaginoso transparente (gel de *Aloe vera*), contido na polpa da folha, utilizado no tratamento tópico de feridas cutâneas e queimaduras (BOUNDREAU; BELAND, 2006; HASHEMI et al., 2015).

A composição química da *Aloe vera* é constituída de água e açúcares solúveis, lipídios, proteínas, polissacarídeos de amido, lignina, vitaminas (A, C, E) e minerais (cálcio, potássio, sódio, magnésio) (PEREIRA et al., 2013; MURUGESAN et al., 2020).

O gel de *Aloe vera* é comumente usado como: anti-inflamatório, anti-séptico, antimicrobiano, auxilia na cicatrização, tratamento de queimaduras e redução da dor local (BOUNDREAU; BELAND, 2006; SWEAH; MOHAMMED, 2021). Essas atividades

biológicas se devem aos polissacarídeos e glicoproteínas presentes na polpa da folha. Dentre os polissacarídeos isolados e identificados estão incluídos o acemanana, ácido pécico, galactana e glucomanano. O acemanana é o principal polissacarídeo presente na *Aloe vera*, um carboidrato solúvel em água composto por monômeros de glicose e manose unidos por ligações β -(1,4) – glicosídicas. Essas estruturas químicas desempenham um papel importante no processo de cicatrização de feridas, inibindo o crescimento bacteriano e estimulando a atividade macrofágica (NI et al., 2004; BOUNDREAU; BELAND, 2006).

Outro polissacarídeo de relevância nas propriedades curativas da *Aloe vera* é o glucomanano. Esse composto atua estimulando, melhorando a proliferação de fibroblastos e aumentando a secreção de colágeno, acelerando assim, a melhora da ferida (HASHEMI et al., 2015). Além das características citadas, o extrato do gel de *Aloe vera* pode ainda atuar como plastificante quando combinado com polímeros sintéticos e naturais visando criar matrizes de filmes e nanofibras (SWEAH; MOHAMMED, 2021).

Bialik-Was et al. (2020) avaliaram também a presença de *Aloe vera* dentro da estrutura de filmes de hidrogel à base de alginato. A presença de *Aloe vera* forneceu controle dos parâmetros mecânicos dos curativos, como resistência à tração, dependendo da concentração desse elemento. Foi observado também um perfil de liberação gradual de *Aloe vera*, que pode estender o efeito cicatrizante do curativo, o nível do efeito terapêutico manteve-se estável por mais tempo. Esses materiais não mostraram toxicidade para fibroblastos humanos normais e não diminuíram sua viabilidade.

Todas essas características comprovadas cientificamente da *Aloe vera* podem contribuir para o desenvolvimento de um curativo ideal, com capacidade de hidratar e manter um ambiente úmido para a ferida, com liberação controlada de compostos anti-inflamatórios e antibióticos que promovam a regeneração tecidual (PEREIRA et al. 2013).

2.5 Cicatrização de Feridas

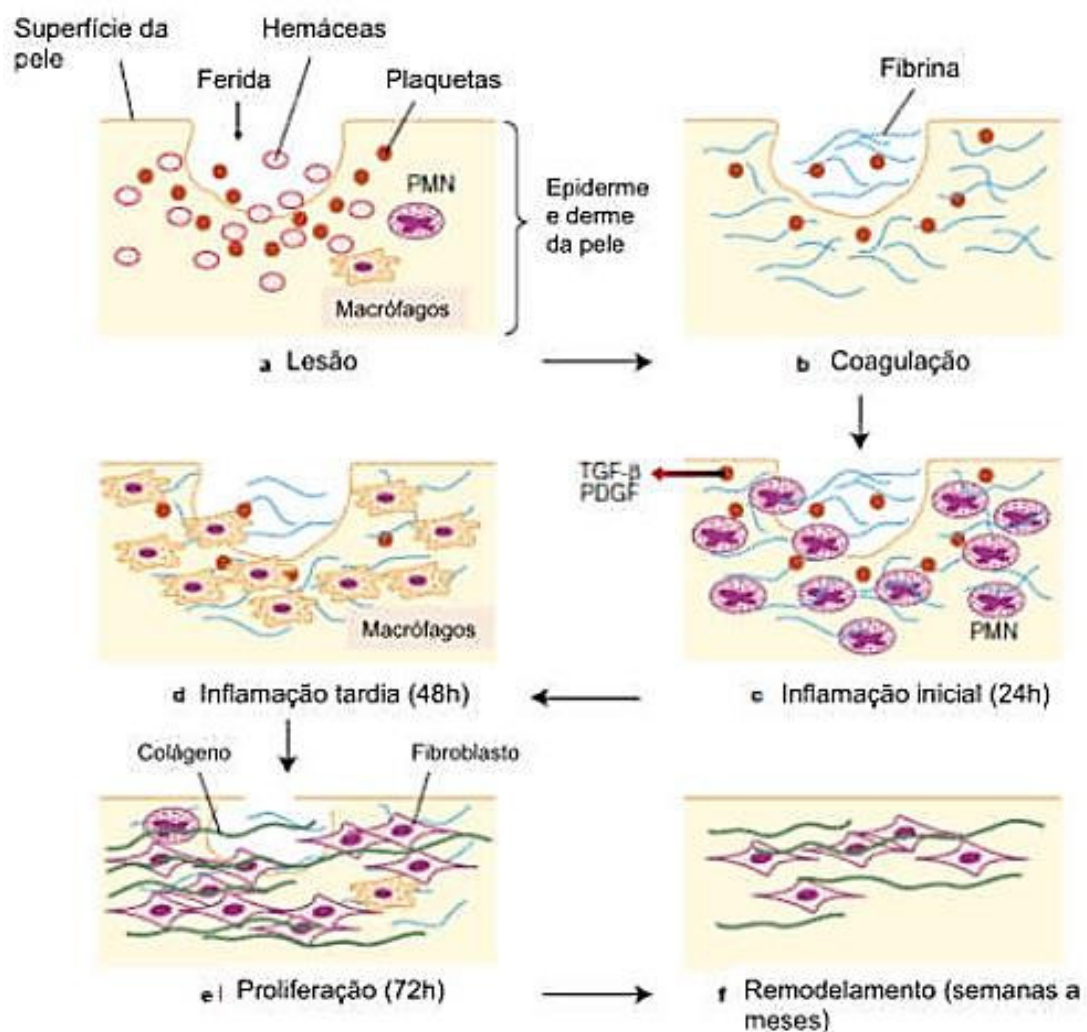
Uma ferida ou úlcera pode representar um grave problema de saúde, pois desestrutura a continuidade da pele, podendo se estender para outras regiões como tecidos subcutâneos. Qualquer lesão na estrutura da pele compromete a barreira mecânica e a resistência à penetração bacteriana, podendo ser muito prejudicial para o organismo (FRADE et al., 2012).

O processo de cicatrização das feridas é complexo e envolve várias atividades biológicas e moleculares inter-relacionadas para obter a regeneração do tecido. Os principais eventos fisiológicos incluem coagulação, inflamação e remoção de componentes matriciais danificados,

seguidos de proliferação e migração celular, angiogênese, síntese e deposição de matrizes, reepitelização e remodelação. Estes geralmente são classificados em cinco fases, conhecidas como hemostasia, inflamação, proliferação, migração e remodelação/maturação (Figura 6) (BOATENG; CATANZANO, 2015).

As etapas de reparo tecidual incluem um enorme grupo de funções biomoleculares. A resposta inflamatória é controlada com apoio de células monócitos/macrófagos, formação de novos tecidos através da proliferação de queratinócitos/fibroblastos e uma etapa final da remodelação do colágeno tipo III para colágeno tipo I, que fornece reforço adicional à ferida reparada (KASIEWICZ; WHITEHEAD, 2017).

Figura 6. Fases do processo de cicatrização de feridas



Fonte: Tollazzi (2007)

As feridas se tornam crônicas quando surgem a partir de lesões nos tecidos que se curam lentamente (não se curam em 12 semanas) e com frequência reaparecem. Geralmente são contaminadas e envolvem perda de tecido, podendo afetar estruturas vitais, como ossos, articulações e nervos. Tais feridas não cicatrizam devido a traumas repetidos na área lesionada ou condições fisiológicas subjacentes, como diabetes, infecções persistentes, tratamento primário inadequado e outros fatores relacionados ao paciente (Tabela 1) (BOATENG; CATANZANO, 2015; AHMED et al., 2019).

Tabela 1. Fatores locais e sistêmicos que retardam a cicatrização de feridas

Fatores Locais	Fatores Sistêmicos
Suprimento inadequado de sangue	Choque
Deiscência da ferida	Insuficiência renal e hepática crônica
Infecção	Avanço da idade fisiológica
Excesso de mobilidade local, como sobre uma articulação	Obesidade
Má colocação cirúrgica ou técnica	Fumar
Aumento da tensão cutânea	Quimioterapia e radioterapia
Medicamentos tópicos	Diabetes mellitus
Drenagem venosa deficiente	Malignidade sistêmica
Presença de corpo estranho ou reações a corpos estranhos	Imunossupressores, anticoagulantes, corticosteroides
Hematoma	Deficiência de vitamina e oligoelementos

Fonte: Boateng; Catanzano (2015)

Essas lesões resultam em uma interrupção da sequência ordenada de eventos durante processo de cicatrização. Além disso a cicatrização prejudicada da ferida pode levar à produção excessiva de exsudatos causando maceração do tecido saudável da pele ao redor da ferida (MOORE et al., 2006; BRODERICK, 2009; BOATENG; CATANZANO, 2015).

Pacientes com doenças crônicas metabólicas têm o processo de cicatrização prejudicado, principalmente por fatores graves de neuropatia, isquemia e doenças cardiovasculares. Nesses pacientes os complexos processos biomoleculares relacionados ao

fechamento da ferida são frequentemente perturbados por diferentes fatores como de hiperglicemia, aumento de células inflamatórias, alteração fenotípica de fibroblastos com migração celular reduzida e principalmente infecções microbianas devido à diminuição da liberação de citocinas dos macrófagos, a exemplo de pacientes diabéticos (PASCHOU et al., 2018).

O tratamento de feridas é um problema que afeta pessoas de diferentes níveis econômicos ao redor do mundo, impactando na saúde pública de diversos países, envolvendo um alto custo financeiro e gerando altos índices de morbimortalidade (AHMED et al., 2019).

2.6 Uso de curativos para a cicatrização

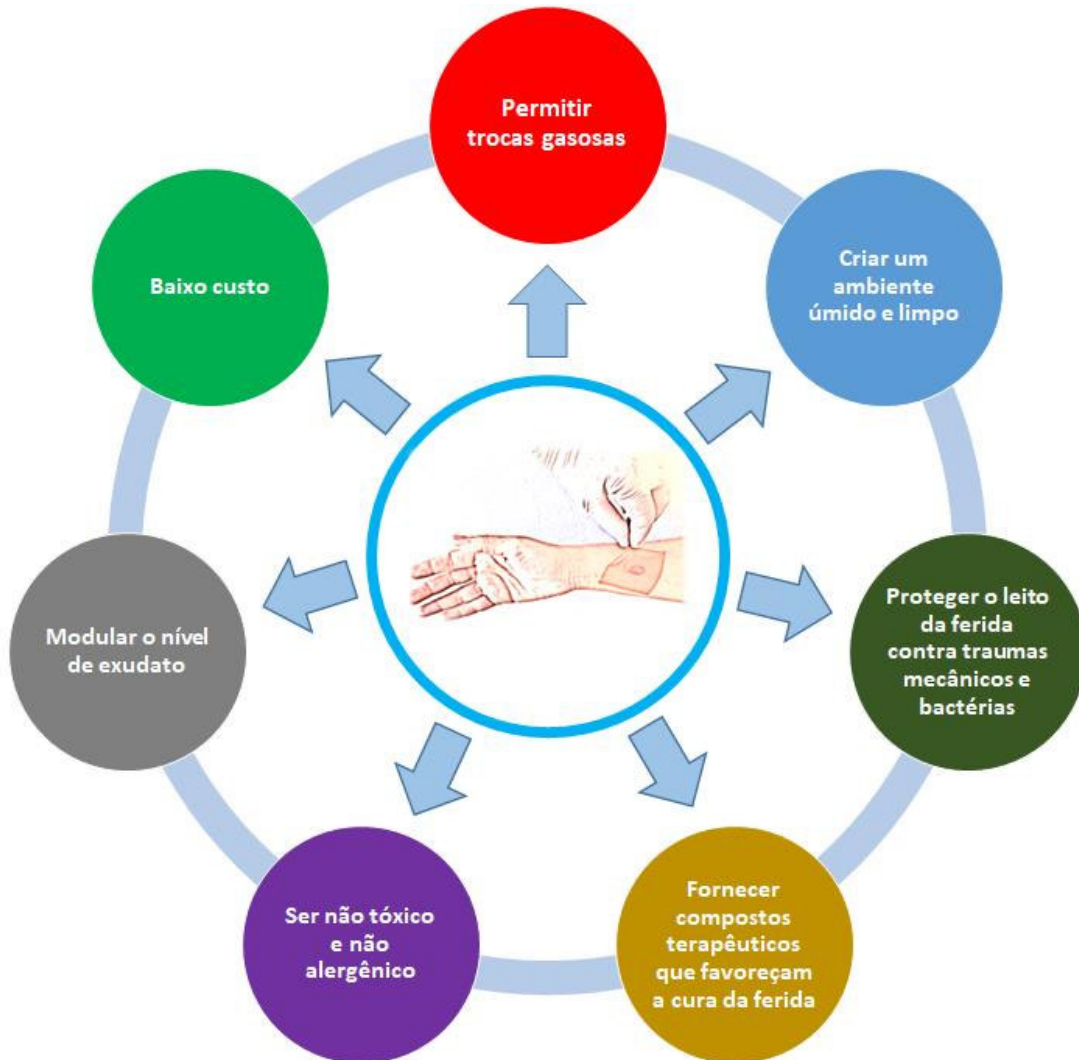
Sabe-se que a cicatrização se torna mais eficiente em um ambiente úmido, que forneça condições adequadas para as células regenerarem e movimentarem-se, mantendo a atividade biológica de enzimas e do fator de crescimento da epiderme, acelerando a cicatrização da ferida (SONAMUTHU et al., 2019).

De acordo com a teoria de cicatrização úmida, espera-se que um curativo ideal: mantenha um ambiente úmido para as feridas, permita a permeação de vapor e gás, adsorva os exsudatos da ferida, que sejam antimicrobianos, biocompatíveis, fáceis de usar, confortáveis e de baixo custo (Figura 7). Além disso, o uso de curativos adesivos reduziria a complexidade do processo de bandagem, o que é especialmente crítico para os primeiros socorros (MANDELBAUM et al., 2003; WEI et al., 2019).

A escolha adequada e a otimização na aplicação de um curativo são necessárias e representam uma fase importante para o sucesso terapêutico, devendo ser feita em comum acordo entre as orientações dos profissionais de saúde e os benefícios para o paciente (DE MELO LIMA; ARAÚJO, 2013).

Dentre os avanços na fabricação de curativos mais eficientes estão o uso de polímeros naturais, à base de plantas, bactérias e algas marinhas, além da liberação controlada de fármacos e associação do uso de curativos com terapias já comumente utilizadas no tratamento de feridas, que incluem: *medicamentos* - antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios; *carvão ativado* - usado para minimizar os odores; *terapias mecânicas* - terapia por pressão negativa; drenagem linfática; *eletroterapia* - laser e ozonioterapia (PAWAR, et al. 2015).

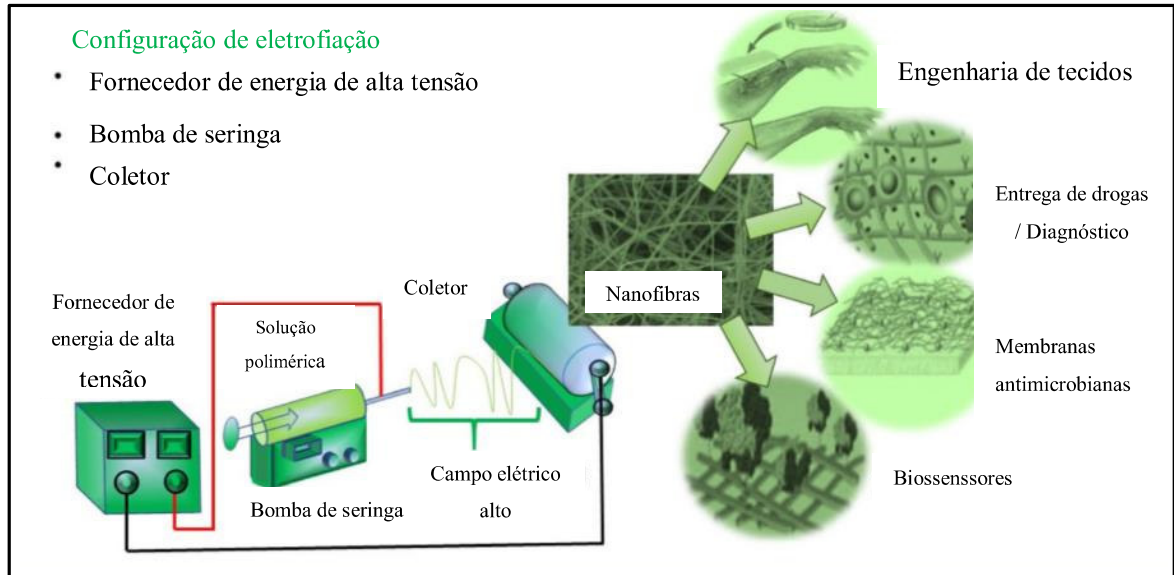
Figura 7: Curativo ideal para o tratamento de feridas de acordo com os dados de Mandelbaum et al (2003)



Fonte: Autora (2019)

A exemplo de novas tecnologias na fabricação de curativos e medicamentos transdérmicos à base de polímeros, destaca-se a técnica da eletrofiação (Figura 8), um processo acionado eletrostaticamente para a fabricação de nanofibras. Essa técnica tem explorado novos caminhos ao fabricar andaimes a partir de polímeros de fontes naturais ou sintéticas (PAWAR, et al. 2015). As nanofibras são bem aceitas em várias aplicações biomédicas devido às suas propriedades versáteis, como elevada área de superfície, melhor porosidade e propriedades mecânicas eficazes, além de serem biodegradáveis (CÁRDENAS, et al., 2016).

Figura 8. Representação da configuração da eletrofiação para a fabricação de nanofibras e suas possíveis aplicações



Fonte: Adaptado de Ashraf et al. (2019)

O amido é um importante recurso renovável, sendo considerado a segunda maior fonte de biomassa na terra após a celulose. Esse polímero tem sido estudado como matéria-prima para a fabricação de filmes nas mais diversas aplicações, inclusive utilizando a técnica de eletrofiação. A gelatinização do amido em água e subsequente tratamento térmico permitem o seu uso como polímero termoplástico, uma característica importante, resultando em estruturas como: espumas, filmes e folhas (LIU et al., 2017).

As reações químicas de gelatinização, potencializam o uso do amido em campos biomédicos e de engenharia de tecidos (ASHRAF et al., 2019). Aliada a este polissacarídeo a incorporação de *Aloe vera* melhora as características do filme, pois além de poder ser usado como um plastificante, pode fornecer um ambiente úmido na área lesionada, e ainda ser um agente terapêutico no controle da inflamação e promoção da regeneração tecidual (PEREIRA et al., 2013; SWEAH et al., 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os avanços no desenvolvimento de curativos à base ou derivados de polímeros naturais e desenvolver filmes que possam ser usados como curativos cicatrizantes para proteger feridas.

3.2 Objetivos específicos

- Relatar sobre os avanços no desenvolvimento de filmes poliméricos na reparação tecidual;
- Desenvolver filmes biodegradáveis a partir do amido de mesocarpo de babaçu e babosa que possam ser utilizados como curativos cicatrizantes para proteger feridas;
- Caracterizar os filmes produzidos por meio de ensaios físicos e mecânicos;
- Avaliar as características de imagem dos filmes;
- Realizar teste de toxicidade *in vitro* das soluções filmogênicas.

4 CAPÍTULOS

CAPITULO I - PROGRESS IN THE COMPOSITION OF NATURAL POLYMER-BASED DRESSINGS: DEVELOPMENT IN THEIR FORMULATION

Revista: Journal of Integrative Medicine (Qualis A3)

Fernanda Oliveira Sousa Araruna^{a,b}, Felipe Bastos Araruna^{a,c}, Luciana Patrícia Lima Alves Pereira^a, Maria Cristiane Aranha Brito^a, Carla Gianna Alves Carvalho^b, Leydianne dos Santos Sousa^{b,d}, Wellyson da Cunha Araújo Firmo^e, Antônio Carlos Romão Borges^a, Marilene Oliveira da Rocha Borges^a, Lívio César Cunha Nunes^f, Denise Fernandes Coutinho^a.

^a Postgraduate Program in Biotechnology of the Renorbio Network, Universidade Federal do Maranhão, Avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís MA 65065-545, Brazil.

^b Faculdade Pitágoras – São Luís, Avenida Rei de França, 32, Turu, São Luís MA Brazil.

^c Departamento de Tecnologia Química, Universidade Federal do Maranhão, Avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís MA 65065-545, Brazil.

^d Faculdade Inspirar, Rua Inácio Lustosa, 792, Curitiba PR 80510-000, Brazil.

^e Universidade Ceuma, Rua Josué Montello, nº 1, Renascença II, São Luís MA 65075-120, Brazil.

^f Postgraduate Program in Biotechnology of the Renorbio Network, Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Petrônio Portella, Ininga, Teresina - PI, 64049-550, Brazil.

*Author's mailing address: Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Renorbio, Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís MA 65065-545, Brazil. Phone: +55 98 32729531. e-mail: nandiveira@yahoo.com.br

Highlights

- Natural polymers are obtained from renewable and sustainable sources
- Most natural polymer-based dressings are obtained in film form
- Special properties make it more beneficial than traditional dressings
- Combining therapies with natural polymers increases the healing effect

ABSTRACT. The evolution in the use of natural polymers for wound dressings is described. Natural polymers may be retrieved from several sources, such as plants, bacteria and marine algae, which have recently been focused in research work. They have been applied in the manufacture of renewable biomaterials as promising replacements for synthetic compounds in the production of dressings, due to their good properties, especially biocompatibility and biodegradability, underscoring their application in pharmaceutical and biomedical industries. Manufacture technique of dressings have developed significantly. For instance, electrospinning has been applied in a wide range of materials. Several research works have contributed towards the improvement of wound dressings with a wide range of applications. Current study is based on publications retrieved from databases Science Direct, PubMed, Web of Science and Google Scholar, published during the last fifteen years, with special emphasis on publications between 2019 and 2020. Wound treatment requires solutions, such as improvement in the mechanical properties of dressings, to decrease hydrophilicity of the material for the viability of their application with greater efficiency by associating with other substances and overcoming the main impairments in wound-healing which include pain, inflammation, smell, infection, cure delay and additional costs.

Keywords: Tissue bioengineering, Biomaterials, Wounds, Films, Macromolecules.

1. Introduction

The treatment of wounds affects people at different economic levels worldwide and impacts public health in several countries. Wounds may be severe and may produce high indexes of morbidity and mortality. In developed countries, approximately 1.5% of the population has problem-causing wounds which may total between 2 and 4% of health expenses. Rates may be higher in underdeveloped countries. In the USA, approximately 6.5 million people spend some 25 billion dollars a year in the treatment of chronic wounds [1]. A wound or an ulcer may be a big health issue since it ruptures skin continuity (a large body organ for the protection of internal organs) and may spread to other areas, such as subcutaneous tissues, muscles, tendons, nerves, vessels and even bones [2]. Any lesion in the skin structure may compromise the mechanical barrier and the resistance of bacteria penetration which is greatly harmful for the body [3].

Although authors who deal with this issue do not have a classification pattern for wounds, there is a consensus on the aspects by which they may be differentiated. Description is highly relevant for definite treatment and cure. The most relevant factors comprise the type of lesion, the acute or chronic period, skin depth and the subjacent tissues, patient's conditions, such as diabetes and low immunity rates which may worsen the problem. These factors affect the healing capacity, with or without surgery [4]. Wounds may be classified as simple or complex, superficial or deep, acute or chronic [5,6]. A simple wound develops spontaneously towards healing, following the stages inflammation, cell proliferation and tissue remodeling, whilst complex ones involve a wider skin area and require several methods to help in their closure. The evolution process is changed and represents a threat to body's integrity [2,7]. Superficial wounds are lesions that affect only the epidermal surface, whereas medium depth and deep wounds involve skin, dermal layers, blood vessels, sweat glands, capillary follicles, subcutaneous fat or deeper tissues [8].

Dressings are an important segment in the world market of medical and pharmaceutical products for wound treatment. Their primary function originally consisted in the evaporation of exudates and the prevention of penetration of bacteria in the wounds. On the other hand, modern dressings are based on the concept of a satisfactory milieu for the movement of epithelial cells to trigger the closure of the wound, which comprise a humid area surrounding the lesion, effective circulation of oxygen for cell and tissue regeneration and the decrease of bacteria [9].

The concept of dressings has significant characteristics which have to be taken into account, or rather, adherence to the wound, porosity, macrostructure and dressing size, mechanic properties, biodegradation rate and mucus-adhesion [10]. The proper choice and optimization in dressing application are required since they represent an important phase for therapeutic success; they require a complete assessment of the wound, its contamination degree, local and systemic factors and exudates to accelerate the healing process and protect the wound against external physical, mechanical or biological agents to reduce, prevent and minimize eventual complication risks [11].

Owing to the issues involving wounds and acknowledging the importance of progress in the discovery of new material employed in the development of dressings, current review analyzes the evolution in the use of natural polymers for the composition of dressings. In other words, the paper shows the applications during the last fifteen years in scientific publications, dissertations and theses retrieved from databases such as Science Direct, PubMed, Web of Science and Google Scholar. Keywords employed in the bibliographical survey included “dressings”, “wounds”, “natural polymers”, “tissue repair”, “tissue engineering” in the papers’ title or abstract. Inclusion criteria were articles, dissertations and theses on the use of natural polymers in dressings, published during the last fifteen years, especially in 2019 and 2020. In spite of a great number of scientific publications, few natural polymer-based products, which combine efficaciousness and low cost, are available on the market, albeit highly promising.

2. History of dressings

The human prerogative to intervene in the process of the healing of wounds, whether they are accidentally or intentionally produced, as a procedure phase, goes back to ancient times. There have always been attempts to avoid wound complications causing local or general harm to the patient [12]. The first registers may be found in ancient Egyptian manuscripts of 3000-2000 BC where dressings based on honey, fat, linen yarns and different types of excrements were the main ingredients of Egyptian pharmacopeia. The father of scientific medicine, Hippocrates warned that wounds had to be kept clean and dry. He recommended cleaning with warm water, wine and vinegar. In fact he was a pioneer in wound healing by first and second intention [13].

Several types of dressing, based on linen fibers, were manufactured in the 19th century and developed between 1840 and the Second World War. Antiseptics and topic agents with antimicrobial and dry coverage for protection were focused. Between 1945 and 1950, the use

of permeable transparent films was employed for burns. However, when Winter and Roove demonstrated in 1962 that the epithelium cure rate was 50% faster in a humid environment, with minimum crusty scab formation, great interest in research developed triggering the production and commercialization of the resource. A true revolutionary in the concept of dressings had really started [12].

According to Fontes et al. (2004) [14], the 19th century circus artist, Gamba Curta, was the first to employ a compound to glue biological tissue. He removed fragments of the skin and glued them together. Tissue adhesives in surgery were the idea of Young & Medawar in the 1940, but only in the 1960s there were actually systematic studies on the application of these materials [15]. In the beginning of the century, several research works on adhesives derived from fibrin solidified coagulates were used, including on intestinal sutures. In the 1970s, fibrin adhesives were highlighted due to their sealing and hemostatic features. Innovation in its use in surgery started with Helene Matras, who employed fibrin in intestine anastomosis in 1977 [14].

The endorsement of permeation of a medicine through the skin is an ancient method, already mentioned in the Ebers's Egyptian papyruses dated c. 1550 BC, in which the use of castor extract, *Ricinus communis* L., was employed on the skin for headaches [16]. The first transdermal system, known as Transderm Scop, was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 1979. The medicine counters nausea and vomits due to travel sickness, especially seasickness [17]. Medicine administration in this format has been consolidated in the pharmaceutical industry and at present it is greatly accepted as a method to release medicine to the circulatory system through the skin. The method is employed in conventional medicine for hypertension, angina pectoris, climacteric syndrome, movement disorders, chronic pain, nicotine dependence and others. Transdermal medicines may be prepared in various ways and may be produced as adhesives, liposomes, micro-emulsions and even micro-pin systems [18].

Several research groups have recently invested in studies on the application of polymers in the production of dressings. Polymers are macromolecules formed by smaller units called monomers which may be synthetic, such as silicone, or natural, produced mainly from plants, bacteria and marine algae. Electrospinning technique, an electrostatic process for the manufacture of nanofibers, is one of advances in the manufacture of polymer-based dressings and transdermal medicines. The technique explores new pathways in the manufacture of scaffolding from natural or synthetic polymers [19]. Nanofibers are highly acceptable in several biomedical applications due to their versatile characteristics, such as great surface area, better porosity and efficient mechanical properties [20].

The advantage of natural on synthetic polymers is due to their features such as biodegradability, biocompatibility, non-toxicity, low immunogenicity and efficient bioactivity responses, proved in animal models. Their advantages have been widely explored in the biomedical field of tissue and filtration engineering [19,21].

The use of other therapies associated with dressings may capacitate analgesic effects, acceleration of wound closure, especially chronic ones, improvement in wound healing impairment of relapses, which is highly relevant in the wake of the severity of the lesion in which systemic changes occur [22].

3. The use of dressings and conventional therapies

Dressings directly placed on the wound are called primary, whereas secondary dressings cover the primary dressing. Depending on the nature, place and wound size, they may be classified as *semi-occlusive*, normally employed in surgical wounds, drains, exudate wounds to absorb the exudate and isolate it from the healthy skin; *occlusive* dressings, functioning as a mechanical barrier, impairing the entrance of air or fluids and promoting thermal isolation, sealing the wound, hindering emphysema and scab formation; compressive dressing is used to reduce blood flow by promoting stasis and helping in the closure of the lesion [23].

The choice of a proper dressing should aim at (1) eliminating non-viable tissue; (2) minimizing infection risks; (3) attending to the characteristics of the wound; (4) attending to the therapy targets for patient and family; (5) being convenient to the patient and family; (6) having costs/benefits relationship; (7) being available. Further, intrinsic factors, such as age, mobility, nutritional state, associated diseases and the use of continuous medicines, especially immunosuppressing drugs, should be taken into account. Dressings should also take into account extrinsic factors such as the anatomic site of the wound, infections and dead tissues [24].

Table 1 evaluates the use of groups of materials and therapies in wound treatment.

Table 1: Advantages and disadvantages of main dressings [24,25].

Product	Advantages	Disadvantages
FATTY ACIDS	Maintenance of humid surroundings	Hypersensitivity to product
ANTIMICROBIAL AGENTS	Products with non-toxic alternatives; wide spectrum coverage; capacity to reduce wound smell; formation of bacterial barrier;	-
UNNA BOOT	Weekly change	It may be harmful if incorrectly placed
COLLAGEN DEBRIDANTS	Autolysis, humid surroundings; bio-integrated product Fast activity	- Pain
FOAMING	Lessening of number of exchanges	Difficulty in seeing exudate
FILMS	Prevention of incontinence-associated dermatitis (IAD) and other types of dermatitis, shearing; protection of special primary coverings	Permanence for at least 3 days (frequent changes may cause lesions because of adhesion)
GAUZE	Minimize traumas when dressings are changed	Petrolatum (Vaseline)-based products may cause irritation in patients sensitive to the product
HYDROCOLLOIDS	Lessening of the number of changes removes the need of secondary dressings, impermeable	Difficulty in visualizing exudate and smelling characteristic of the dissolution of the covering.
HYDROGELS	Without any trauma on removal; Maintenance of humid surrounding; pain decrease; adaptable to the wound's format;	Maceration of margins
SILICONES	Elasticity and repositioning of coverings. Association with other coverings.	-
REGENERATING MEMBRANES	non-traumatic removal, adaptation to the base of the wound (cavities), long permanence with only secondary cuttable changes.	-
THERAPY BY NEGATIVE PRESSURE	Fastness and good efficaciousness in handling deep, extensive and complex wounds.	High costs and requires connection with vacuum pump
HYPERBARIC OXYGEN THERAPY (HBO)	Great amount of oxygen dissolved in the blood helps the healing process and decreases infections; angiogenesis, an oxygen-dependent process, is promoted by hyperbaric environment.	-
LASER THERAPY	Vasodilator activity, increase in oxygenation, nutrition of tissues, removal of toxins and improvement of homeostasis. It is a non-invasive and non-pharmacological method, with low number of collateral effects in healthy and in diabetic people.	Counter-indicated for photosensitive patients.

4. Use of natural polymers

The employment of natural polymers in the manufacture of dressings is due to their biodegradability and biocompatibility, and to the versatility of these materials in forming or composing films with positive features for tissue repair, such as flexibility, absorption of exudate fluids of the wound, self-adherence that dispenses other tools, micro porosity which favors the maintenance of the wound's humidity and allows gas exchange, its function as a physical barrier which not only controls temperature but prevents natural traumas (Figure 1) [26–29]. Polymers are retrieved from several sources such as plants, algae, animals, fungi and bacteria [30]. The most relevant polymers employed in the manufacture of dressings are given below.

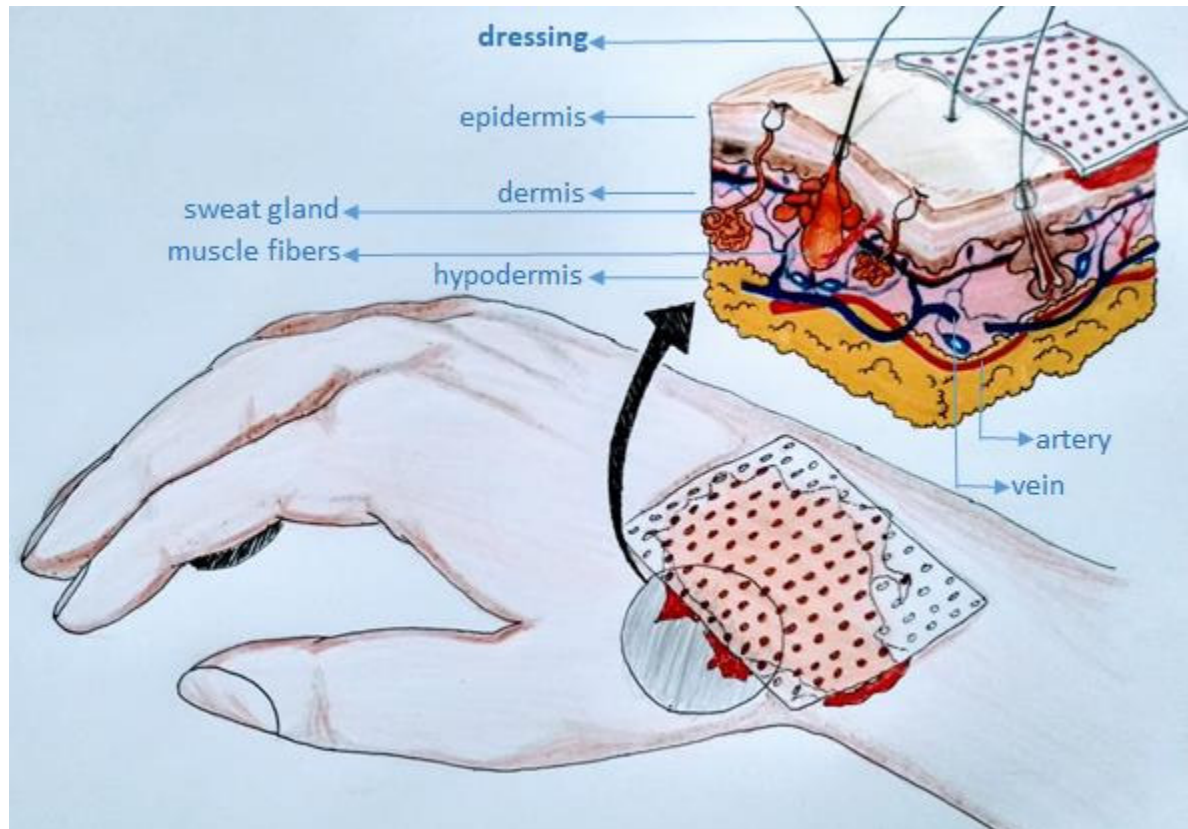


Figure 1: Model of natural polymer-based dressing on wounded skin

Source: Authors

4.1 Bacterial cellulose

Bacterial cellulose is one of the most employed polymers. It enhances autolytic debridement, pain killer and granulation fast-tracker, which are extremely relevant aspects in dressings. It is a non-branched polysaccharide comprising linear chains of β -1,4-glucopyranose residues, a composition similar to vegetal cellulose, but dissimilar due to different nanometer-sized fiber structure, with such attributes as high mechanical resistance and traction. The use of the material is commonly associated with different active molecules, such as antioxidants, hormones, enzymes, vitamins and antimicrobial medicine [26,31].

Volova et al. (2019) [32] developed mixed dressings made of bacterial cellulose and copolymer of acids 3-hydroxybutiric and 4-hydroxybutiric [P (3HB / 4HB)] – a microbial biodegradable polymer (*Cupriavidus eutrophus* B10646) and investigated the membranes' qualities. Through experiments of wound planimetry, histological tests, biochemical and molecular methods for the detection of angiogenesis factors, inflammation, type 1 collagen and keratin 10 and 14, used to monitor wound healing, they obtained promising results. In fact, dressings triggered healing with greater efficaciousness than the commercial one.

Wichai et al. (2019) [33] have recently developed antibacterial dressing employing bacterial cellulose associated with other polymers, alginate (algae) and chitosan (a semisynthetic made of animal chitin) covered with copper (Cu). Properties such as weight fraction, traction resistance, swelling ratio and characteristic of Cu release were investigated. Compounds showed antibacterial properties against gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin (MRSA) and gram-negative bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*). Further, an indirect cytotoxicity test was also performed to evaluate whether compounds obtained were safe when in contact with fibroblasts of live cell of mice L929 and human dermal fibroblasts. All results revealed that compounds were promising materials to be used as antimicrobial dressing.

Another relevant application of bacterial cellulose in the manufacture of dressings was developed by Pooja Ra, Vadodaria & Vidhya.S (2019) [34]. The process of bacterial cellulose synthesis developed had a high performance with Scoby culture. When the bacterial cellulose was obtained, active compounds isolated from henna extracts (*Lawsonia inermis*) were incorporated through Soxhlet method for the development of a film which improved wound healing up to 90% in mice (L292) fibroblast cells.

4.2 Silk fibroin

Silk fibroin has several excellent advantages for dressings since it features good adherence, flexibility, absorption of exudates and low inflammatory reaction [35]. Consequently, it has important applications in biomedicine industry [36]. It is a protein structured on antiparallel beta leaves whose primary structure is mainly made up of a sequence of replicated amino acids (Glicina-Serina-Glicina-Alanina-Glicina-Alanina) n . Several biomaterials may be manufactured from silk fibroin, such as scaffoldings, film and other tissue engineering materials, although research on films is very common [37].

Xie et al. (2019) [38] developed a robust film of silk fibroin by dissolving it in ionic liquid under UV light. The developed film proved to be 85% more resistant than the reference one, featuring good adhesion, proliferation and biocompatibility to mice (L929) fibroblasts. The developed biotechnological device was an advance in research related to the manufacture of resistant silk fibroin films.

Vanawati et al. (2019) [39] constructed hydrogel scaffoldings from silk gelatin and fibroin which facilitated the growth of human mesenchyme stem cells (hMSC). However, Yan et al. (2019) [40] produced a biomaterial with good thermal stability and enhanced adhesion and cell proliferation, combining silk fibroin and hyaluronic acid. Results may trigger the development of promising structures of tissue engineering.

4.3 Carrageenan

Carrageenan is a natural polysaccharide extracted from red algae or macroalgae (*Rhodophyceae*) which, due to their high capacity for retaining water, have been widely used for the manufacture of hydrogel [41]. It is highly efficient in tissue repair since it is similar to the skin's glycosaminoglycans [42]. The polysaccharide is classified in six basic forms according to sulfate rate, extraction source and solubility, such as Kappa (κ), Iota (ι), Lambda (λ), Mu (μ), Nu (ν) and Theta (θ). However, κ , ι and λ are commercially relevant due to their viscoelastic and jellifying properties [43,44]. They are also used in anticancer therapy due to their inflammatory and immune-modulating properties [45], as anti-hyperlipid agents [46] in the treatment of herpes [47] and as inhibitors of human papillomavirus [48].

Jaiswal, Shankar & Rhim (2019) [49] produced κ -carrageenan (Carr) functional hydrogel films for the healing of wounds, adding chitosan, sulfur nanoparticles (SNP) and extract of grapefruit seeds (*Citrus x paradisi*) (GSE). Their experiments revealed a strong

antibacterial activity against *Staphylococcus epidermis* and *Escherichia coli* within 3 h incubation and high biocompatibility rate against fibroblast of mice (cell lines L929). Hydrogel film (Carr / GSE / SNP3%) demonstrated an excellent healing effect (1.3% of wound area after 2 weeks) when compared with control (31% of wound area after 2 weeks) by *in vivo* healing test. Histological test apparently revealed a totally healed epidermis.

Zepon et al. (2019) [50] developed an intelligent dressing with carrageenan (κ C), locust bean gum (LBG) and cranberry extract (*Vaccinium macrocarpon*) (CB) to monitor bacterial infections of wounds. κ C hydrogel film: LBG: CB had adequate mechanical properties and a pH-dependent swelling behavior. Cytotoxicity tests indicated that hydrogel film κ C: LBG: CB had dose-dependent cytotoxicity against fibroblasts NIH 3T3 cells; *in vitro* studies with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* demonstrated that the film's color changes could be seen by the naked eye and confirm the potential use of the hydrogel film as a visual system for monitoring bacterial infections.

Fan et al. (2016) [51] developed a carrageenan- and collagen-based film. When evaluated for fibroblast proliferation of chickens' embryos, results of experiment Multi Table Tournament (MTT) revealed that wounds covered with the film were totally filled with the new epithelium within 2 weeks without any significant collateral negative reactions. Consequently, the film proved its capacity of usage in skin repair, and in the fields of cosmetics, biomedicine and pharmacy.

4.4 Carboxymethylcellulose

Carboxymethylcellulose is an anion polymer retrieved from cellulose usually presented as sodium salts, highly soluble in water, which form solutions or gels. It has been employed by the pharmaceutical industry as lubricant, stabilizer, emulsifier, viscosity changer and feed additive due to its physiological inertia. It is normally manufactured through Williamson's reaction by the treatment of cellulose with monochloroacetic acid with sodium hydroxide excess where replacement of hydroxyls groups by-CH₂-COOH occurred [52].

Its use is advantageous due to such characteristics as the possibility of being produced at atmospheric pressure, differently from most cellulose ethers; it is soluble in water when medium substitution degree (G-S) is greater than 0.5 due to carboxylate groups; and may be obtained by abundant and cheap material such as sugar cane bagasse [53].

Developed Ramli & Wong (2011) [52] developed Carboxymethylcellulose scaffoldings with different molecular weights for wound healing through the technique of solvent

evaporation. The authors investigated mechanical and chemical parameters and *in vivo* healing profiles. Significant results for rats' tissue repair were obtained. Among other advantages, the developed material prevented loss of humidity. Results also indicated that healing levels were linked to the increasing mode with molecular weight of the scaffolding used.

Namazi et al. (2016) [54] produced a novel carboxymethylcellulose hydrogel through the incorporation of an antibiotic-releaser nanocompound, namely, mesopore MCM-41 silica. The material acted as a drug nano-transporter. Hydrogels were chemically characterized and results demonstrated that hydrogels provided an increase in *in vivo* dilation, erosion, permeability of water vapor and oxygen, and antimicrobial activity. There are extremely favorable characteristics for their application as dressings since they suggest an increase of time intervals required for the change of dressings.

Hu, Qiang & Wang (2017) [55] obtained a film by mixing N-(2-hydroxyl) propyl-3-trimethylammonium chitosan chloride (HTCC), polyvinyl alcohol (PVA) and sodium carboxymethylcellulose (CMC), prepared by the diffusion method in the solution. Films had antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, with a great capacity for biomedical applications.

Ghorpade et al. (2019) [56] produced films based on carboxymethylcellulose, PVA and citric acid. They were evaluated with regard to traction resistance, intumescence, drug load and release, hemocompatibility, and characterized by ^{13}C -CP-MAS NMR, ATR-FTIR and thermal analysis (TGA and DSC). Hydrogel films had a trend towards prolonging the release of gentamicin sulfate for more than 24 h. Hemolysis test showed hemocompatibility of hydrogel films. The authors concluded that hydrogel films may be considered promising biomaterials for the administration of water soluble basic medicines.

4.5 Pectin

Pectin is a heterogeneous polysaccharide in the walls of vegetal cells made up of linear polymers of ligations α -(1 \rightarrow 4) of galacturonic acid and rhamnogalacturonan I and II residues, which consist of units of galacturonic acid alternated by specific units of rhamnose [\rightarrow 4)- α -D-GalA-(1 \rightarrow 2)- α -L-Rha-(\rightarrow), in which structure loses its linearity. Rhamnose residues carry other sugars such as D-galactose, D-arabinose, D-fucose, 2-O-methylfucose, D-apiose and others [57,58]. As an abundant polysaccharide, it is generally employed as stabilizer, emulsifier, encapsulator, gellifier, a ligand agent in the formulations of pills and controlled delivery agents of drugs in pharmaceutical and food industries [59–61].

Gaudio et al. (2019) [62] forwarded a dressing with significant results in tissue repair made of a mixture of alginate and pectin used as encapsulator of peptide Ac2-26 derived from annexin A1 to improve the stability of the peptide at room temperature and to control its release by an *in situ* formed gel. The device promotes the controlled release of peptide for up to 48 h. *In vitro* healing test in HaCaT cells enhanced the capacity of peptide Ac2-26 to significantly accelerate wound healing when compared to de-loaded particles, with total closure of wound model within 24 h.

Alipour et al. (2019) [63] investigated the healing properties of electrospun nanofibers with polyvinyl alcohol (PVA), polyvinylpyrrolidone (PVP), pectin (PEC) and mafenida acetate (MF) incorporated with silver nanoparticles. The nanofibers' antibacterial activity against *E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. aureus* was analyzed *in vitro*. *In vitro* cytotoxicity test of nanofibers used the MTT assay and showed that nanofibers were a-toxic and biocompatible. Studies on dermal regeneration of wound dressings were undertaken *in vivo* in model animals' wounds. The developed material had a significant effect in wound healing in white New Zealand rabbits.

Long et al. (2019) [64] manufactured a biopolymer dressing from chitosan-pectin hydrogel (CS-PEC) for the administration of lidocaine and showed for the first time the feasibility of CS-PEC hydrogel impressed in 3D, incorporating the local anesthetic medicine lidocaine chlorhydrate (LDC) as a potential dressing. It was prepared by physical reticulation of polysaccharides producing scaffolding by extrusion-based 3D printing, employing a distribution system of positive mechanical displacement followed by lyophilization. According to the authors, hydrogels had a good printing capacity, dimensional integrity and auto-adhesion to the skin. High intumescence rate and water absorption indicated an adequate absorption of exudates and maintenance of a humid environment for wound healing. Research showed the relevant use of 3D printing technique for the development of dressings.

Yu et al. (2019) [65] employed the fruit of *Akebia trifoliata* var. *australis*, normally a food, to obtain pectin by citric acid with good water solubility and high galacturonic units. Further, the researchers used pectin for the synthesis of silver nano-particles in an ecological process of a phase and later produced a dressing with very good absorption properties and prolonged water retention. The material effectively enhanced a humid environment with the capacity of bacterial disinfection accelerating the healing of infected wounds. A healing bio-product was obtained from a byproduct generally discarded by food industries.

4.6 Collagen

Collagen is an animal derived fiber protein with high resistance and elasticity rates, composed of the amino acids glycine, proline, lysine, hydroxylysine, hydroxyproline and alanine. Fibers occur due to the organization of peptide chains parallel to an axis, defining its properties. It has a 280 nm long molecule and molecular mass 300,000 Da, stabilized by hydrogen bridges and intermolecular bonds [66,67]. The natural polymer is non-toxic, biocompatible, biodegradable and chemically inert, with great versatility in pharmaceutical and biomedical applications as a vector for drugs, proteins and genes, as a substitute for human skin, blood vessels and ligaments. These factors contribute towards an increase in production during the last few years [68,69].

Felician et al. (2019) [70] conducted a study where collagen was extracted from flame jellyfish (*Rhopilema esculentum*) using 1% pepsin, later employing collagenase II, papain and alkaline proteinase to decompose the collagen of the jellyfish into collagen peptides. The material was then tested in an *in vitro* assay to determine the migration potential of endothelial cells of the human umbilical vein (HUVEC), covering the artificial wound developed in the cell monolayer after treatment with collagen peptides. Further, *in vivo* studies were also performed to determine the effects of collagen peptides in the healing of wounds by examining wound contraction, re-epithelization, tissue regeneration and collagen deposition on the wounded skin of mice. Assay on wound scratches showed that there were significant effects on their closure in cells treated with collagen peptide at a concentration of 6.25 mg/mL for 48 h when compared to normally treated cells. Treatment with collagen peptide in mice wounds had a positive result in wound contraction when compared to control. The peptide-treated mice's histological evaluation demonstrated significant signs of re-epithelization, tissue regeneration and deposition collagen increase. The immune-histochemical of cutaneous sections revealed significant increase in the growth factor of b-fibroblast (b-FGF) and the expression of the growth factor transformer-b1 (TGF-b1) in a group treated with collagen peptides. The authors concluded that collagen peptides derived from *Rhopilema esculentum* gel may quicken the healing process of wounds. It proved to be a potential therapeutic product in tissue repair.

Rezaii, Oryan & Javeri (2019) [71] developed scaffolding for tissue repair based on collagen and chitosan and evaluated wound healing on the puncture model with full thickness, using male Wistar rats. However, scaffolding with only collagen and chitosan failed to cause any significant positive regulation in mRNA of TGF- β 1 or in mRNA of Smad7 (with the exception of day 3 after wounding) when compared to control. When incorporated with

nanoparticles of curcumin, they enhanced wound healing by a regulating effect of mRNA of TGF- β 1 and Smad7 in the cutaneous healing model.

Mousavi et al. (2019) [72] synthesized chitosan-based hydrogels (CS) associated with collagen biopolymers (COL) and gelatin (GEL) (respectively at a proportion 1:5 and 1:1). Hydrogel properties were analyzed, such as morphology, intumescence ratio, mechanical characteristics, loss of water vapor, water vapor transmission rate (WVTR) and biodegradation. Cell viability was evaluated by MTT. Hydrogels with collagens had excellent WVTR when compared to the group chitosan and hydrogels with gelatin ($p < 0.05$). They featured a homogeneous and interconnected structure. Collagen impregnation enhanced cell survival and fixation when compared to chitosan hydrogels after 7 days ($p < 0.05$). As a rule, results demonstrated the capacity of chitosan/collagen hydrogels in the application of dressings.

4.7 Chitosan

Chitosan is a natural polymer, ecofriendly and cheaply obtained, with favorable characteristics for biological applications, especially in dressings, particularly hydrophilicity, biocompatibility, biodegradability, low toxicity, positive load and mucus-adhesion. It is being increasingly used in pharmaceutical, biomedical and cosmetic industries. It is a highly important economic and environmental polysaccharide made up of co-polymers of glucosamine and N-acetylglucosamine and may be obtained by de-acetylation of chitin whose main source is the shell of crustaceans, an abundant and residual material from the fishing industry. It may also be found in other micro-organisms. It is soluble in diluted acid and forms a cation polymer with the protonation of the amino group, producing the ion NH_3^+ , and conferring different properties of vegetal fibers to it. Japan is the biggest producer of chitosan with more than 100 billion tons/year from the shells of shrimps and crabs [73–77].

Abbas et al. (2019) [78] evaluated the antibacterial activities and the potential of healing of curcumin wounds in rabbits, linked to chitosan-PVA membranes. By spectrophotometric methods, the authors determined their antibacterial capacity, free radicals eliminator and total phenolic concentration and flavonoids. Membranes presented antibacterial property against *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. Wound healing assays revealed that in second degree burns, membranes acted as a significant healing agent, chitosan dressings increased granule formation and of the fibers of connective tissues.

Colobatiu et al. (2019) [79] evaluated an improved chitosan film as dressings for diabetic wounds. Antioxidant and cell viability of chitosan films were assessed *in vitro*. Films

were tested *in vivo* by employing a diabetic rat model induced by streptozotocin. Chitosan film provided a good humid environment for the wound, decreasing dehydration risk, favoring the closure of wounds, showing good antioxidant activity, proliferating effect and adequate biocompatibility. Biofilm stimulated wound contraction and accelerated the healing process of the wounds. Consequently, the new biomaterial was developed for the application of wound healing.

Bano et al. (2019) [80] produced new soft membranes of chitosan-PVA with low molecular weight and with significant antibacterial properties against *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*, adequate for the healing of wounds such as second degree burns caused in rabbits. Morphological studies have shown that dressings with chitosan accelerated the formation of granules and fibrous connecting tissues.

4.8 Starch

Starch é composed of two glucose polymers, amylose and amylopectin. The former is a linear polymer composed of D-glucose units linked by α -(1 \rightarrow 4) bonds, with polymerization degree between 200 and 3000. Amylopectin is a highly branched polymer, with D-glucose units linked by α -(1 \rightarrow 4) bonds and ramification in α -(1 \rightarrow 6) [81]. It is a greatly relevant storage hydrocarbon in several vegetal cells [82] as a feed for humans and animals. It is also employed as prime matter in food, paper, textile, pharmaceutical, polymer and biomedical industries. Further, it has a promising application in biotechnology especially in the development of biodegradable plastics [83].

Adeli et al. (2018) [84] developed biopolymer-based electrospun nano-fibrous tissues with great morphological resemblance to natural extracellular matrix (MEX), using PVA, chitosan and starch for application as dressing. Morphological studies by SEM and AFM showed that cordless uniform electrospun nano-fiber tissues were formed. Adequate porosity and balanced rates of absorption and water vapor transmission (WVTR) became the obtained dressings capable of providing a humid environment for the required respiration of the wound and for the efficient absorption of the wound's exudates. The antibacterial test revealed excellent results against the bacteria *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* (gram-positive and gram-negative). Further, *in vitro* cytotoxicity was evaluated by MTT assay and revealed cytocompatibility and cell viability.

Batool et al. (2019) [85] prepared starch- and PVA-based membranes impregnated with silver nanoparticles, synthesized by *Diospyros lotus* extracts. The author characterized them

chemically and evaluated their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, with results comparable to those for ciprofloxacin. The above demonstrated the capacity of these membranes in the application of dressings.

Hadisi et al. (2018) [86] developed a new starch nano-fiber oxidized by bioactive gelatin with *Lawsonia inermis* (henna) for the treatment of second degree burn wounds. Continuous, smooth and protuberance fibers were obtained with a ratio gelatin-starch at 70:30. The success of henna loading in nano-fibers of starch oxidized with gelatin was proved by FTIR and by differential scanning calorimetry. Nano-fiber enhanced proliferation and fixation of fibroblasts and secretion of collagen, with antibacterial activity. *In vivo* studies showed that henna-loaded nano-fibers greatly accelerated wound closure, with the absence of harmful suppuration reaction at the burn site. Stained immune-histochemical images reveal that the treatment of burn sites with nano-fiber decrease significantly inflammatory response and the number of macrophages.

Sago-starch-based biomaterials (*Metroxylon sagu*) were developed for dressings [87,88]. Carboxymethyl sago starch hydrogels were obtained in the first study by irradiation with electron bands featuring a 5300% absorption capacity per 1 g of hydrogel. The second assay used glutaraldehyde associated with starch to produce films with excellent mechanical properties and more regular features, with good results in rats. Great capacity may be perceived for applications in tissue engineering.

4.9 Sodium alginate

Sodium alginate is a polysaccharide extracted from marine algae with pharmaceutical and biomedical applications and, particularly, in the food industry due to its viscosity, to the formation of heat-stable gel, resistance under proper acid conditions, abundance in nature and higher taste levels when compared to other viscous fibers.

It is a family of non-branched binary co-polymers of (1,4)- β -D-mannuronic acid and residues of (1,4)- α -L-guluronic acid featuring a widely varied composition and sequential structure. Calcium and magnesium alginates may be produced from sodium alginate [89,90].

So that issues on skin reinfections could be solved, Montaser et al. (2018) developed a polyvinyl alcohol- sodium alginate- and acrylamid N-isopropyl-based thermosensitive hydrogel through the immobilization of the anti-inflammatory drug sodium diclofenac (SD) and evaluated them by an *in vitro* study with the release of SD in acid and neutral pH (5.5 and 7), respectively. Results showed *in vitro* total release of hydrogel's SD within 60 min. The

authors affirmed that a new hydrogel with pH sensitivity may have to cope with the re-infection issues of wounds on the skin.

Summa et al. (2018) [91] suggested a sodium alginate (NaAlg)- and povidone iodine (PVPI)-based compound with polymer material and evaluated it in a wound healing model in rats. Films had excellent healing properties similar to bactericides and fungicides and provided a controlled antiseptic release. They are capable of decreasing the inflammatory response in fibroblasts of the human prepuce after lipopolysaccharide stimulus (LPS) and in rodents after wound induction. Further, the treated animals revealed a significantly greater wound closure when compared to non-treated animals with complete wound closure after 12 days.

Ma et al. (2019) [92] developed dressings with great flexibility, mechanical resistance and porosity, in the shape of a sponge of sodium alginate (NaAlg), graphene oxide (GO) and polyvinyl alcohol (PVA) prepared by a freeze-thaw cyclic process and molding by lyophilization. Hemolysis tests revealed that sponges made of hemolytic material and the CCK-8 assay proved that an appropriate amount of GO enhances cell proliferation, or rather, an excellent bio-availability of norfloxacin (NFX) with sustained release behavior and a strong inhibitory effect against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Consequently, sponges seem to be promising dressings for wound healing.

4.10 Hyaluronic acid

Hyaluronic acid, an acid mucus-polysaccharide, belongs to the animal-derived glycosaminoglycan family and is abundantly present in the extracellular matrix of the articular cartilage. It has an important role in several cell processes. Since it is biocompatible and biodegradable, it also forms hydrogels and, consequently, several researches on tissue engineering have been undertaken [93–95]. Hyaluronic acid participates in migration, adhesion, proliferation and cell differentiation processes [96] and functions as an extracellular signaling agent [97]. It has several pharmacological activities, including immune-regulating, anti-inflammatory, antioxidant and anti-aging ones. It has recently been used as the main prime matter for the scaffolding construction of biomaterials in tissue engineering [93].

Ying et al. (2019) [98] produced an injectable hydrogel composed of collagen I and hyaluronic acid to imitate the extracellular matrix for the growth of vascular cells and wound closure. The hydrogel had a porous structure which contributed towards gas exchange, medium and nutrition. Human microvascular endothelial cells (HMEC) and fibroblasts (COS-7) cultivated within the hydrogel had a significant proliferation. Further, a certain level of vascular

endothelial growth factor (VEGF) was detected in the cultivated hydrogel which may have made possible vascular regeneration. Results of total wound healing had a higher rate than those of commercial drugs.

Makvandi et al. (2019) [99] studied wound closure with thermal sensitive and injectable hydrogels based on hyaluronic acid (HA), corn silk extract (CSE) and silver nanoparticles (produced by micro-waves employing as medium solvent-less corn silk). Nano-compounds may be easily administered locally in wounded skin due to their mechanical qualities at a gelification temperature close to body temperature. Besides exhibiting antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria (*Bacillus Subtilis*, *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Escherichia Coli*), hydrogels have a good bio-compatibility. Finally, the developed biomaterial had the best healing *in vitro* results when compared to control (non-incubated thermal sensitive hydrogels). Consequently, the study demonstrated promising results for the application of hydrogels developed for wound dressing.

Eskandarinia et al. (2019) [100] prepared dressings in the form of films with corn starch, hyaluronic acid, ethanol extract from propolis (CS/HA/EEP) by solvent casting and then characterized them. The dressing with film CS/HA/5.0% EEP exhibited a greater antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* (2.08 ± 0.14 mm), *Escherichia coli* (2.64 ± 0.18 mm) and *Staphylococcus epidermidis* (1.02 ± 0.15 mm) when compared to films CS, CS/HA and CS/HA 0.25 % EEP. Although they did not have cytotoxicity for cells of the fibroblast L929, they effectively accelerated the wound healing process in excisions of female Wistar rats' skin. Consequently, the enrichment of corn starch dressings with HA and EEP significantly increases their efficaciousness as dressings.

4.11 Gelatin

Gelatin is a protein natural polymer greatly similar to collagen in its composition and biological properties. It may be obtained by collagen's hydrolysis. It may increase cell adhesion and proliferation due to its biological origin and accelerate the healing of wounds and tissue regeneration. Its non-toxic, bio-compatible and bio-degradable properties suggest that nano-fibers from gelatin obtained by electrospinning will have a wide application rate as dressings, systems of controlled release and scaffolding of tissue engineering. Impairments exist, such as low mechanical productivity and solubility in water, which may be minimized by reticulation. When associated with antibacterial agents, they may become excellent dressings [101].

Hubner et al. (2019) [102] evaluated mechanical, chemical, thermal, morphological and antimicrobial properties of gelatin-based films employing glycerol as plasticizer and incorporated with different clinoptilolite zeolite impregnated with silver ions. Antimicrobial analysis with bacteria *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* demonstrated that all films were active for the two strains tested. The characterization also showed that films with more adequate properties for their application as dressings are those with concentration of glycerol at 25% and concentration of zeolite at 0.5%. In fact, they were produced in the slow release of the active compound (silver), as expected. Based on these results, one may infer that films prepared from gelatin/c clinoptilolite-Ag may be used as dressing with excellent antibacterial properties, even aiding wound healing.

Mousavi et al. (2019) [72] investigated the properties of chitosan-based hydrogels associated with collagen and gelatin polymers (respectively at ratios of 1:5 and 1:1) by morphology analyses, intumescence ratio, mechanical characteristics, loss of water vapor, water vapor transmission rate (WVTR), biodegradation and cell viability employing MTT. The addition of collagen to hydrogels reduced swelling and degradation rates when compared to chitosan/gelatin hydrogels ($p < 0.05$) and improved mechanical resistance. The addition of collagen brings about a homogeneous and interconnected structure and promoted cell survival and fixation when compared to chitosan hydrogels after 7 days ($p < 0.05$). Results reveal a greater capacity of chitosan/collagen hydrogels than that of chitosan/gelatin hydrogels for the applications of dressings. Liu et al. (2019) [103] prepared a novel multifunctional hydrogel of poly (γ -glutamic acid) (γ -PGA)/gelatin and used it as a dressing. The oligomere proanthocyanidines (OPCs) were employed as a non-toxic reticulation agent. Cell viability showed that hydrogels from γ -PGA/gelatin (PGO) reticulated by OPCs were not cytotoxic for fibroblasts L929. Hydrogels were neither allergic nor dermal sensitizers in guinea-pigs. Rather, they accelerated wound contraction and re-epithelization in rats. Results suggest that PGO hydrogels are promising materials for dressings applied to the treatment of healing wounds.

4.12 Elastin

Elastin, the main component of elastic fibers, is a polymer protein that gives elasticity to tissues and organs of living being. It is highly hydrophobic, rich in proline and glycine, very similar to collagen, without glucose and with scanty hydroxyproline and no hydroxylysine. It has specific properties such as elasticity, bioactivity, physiological capacity for conversion in

its precursor, tromboelastine (self-assembly), extremely stable protein. All these features make it increasingly useful as a biomaterial [104,105].

Chong et al. (2019) [106] tried an alternative treatment for severe burn lesions to replace the autologous skin graft and the employment of commercial dermal substitutes. The authors developed a triple polymer scaffolding made of collagen-elastin-polycaprolactone (CEP) to improve the scaffolding's mechanical properties maintaining its biological properties for cell bonding, proliferation and tissue regeneration. The inclusion of elastin in the scaffolding decreases rigidity and hysteresis and increases elasticity. The electrospun scaffolding collagen-elastin-PCL enhanced the proliferation of keratinocytes and fibroblasts, tissue integration and angiogenesis in the accelerated initial phase. The biomaterial may replace skin to enhance the skin's cell growth and the regeneration of tissues after severe burn wounds.

Devalliere et al. (2017) [107] re-projected the growth factor of keratinocytes (KGF) and the peptide of cell protection ARA290 in a suspension of protein polymers to increase its proteolytic resistance and its *in vivo* activity. KGF and ARA290 were cast with elastin-type peptide (ELP), a polymer of a tropoelastin-derived protein. ARA290-ELP accelerates wound healing and greatly increases angiogenesis on the wound's bottom. The co-administration of ARA290 and KGF, at the rate of 1:4 KGF-ELP for ARA290-ELP, was the most efficacious wound treatment with a quicker healing rate. Tissue made of thicker granulation and the epidermis regenerated after 28 days. It is a greatly promising treatment for chronic wounds.

Vasconcelos & Cavaco-Paulo (2012) [108] produced scaffolding of silk fibroin (SF) and elastin (EL) for the first time for the treatment of burns. Porous props were obtained by lyophilization, reticulated with genipin (GE). Genipin reticulation induces conformational transition from the random coil to the leaf b of SF network and produces scaffolding with the size of the smallest pore and reduced swelling, degradation and release rates. Faster closure of wounds occurred in wounds treated with scaffold 50SF with a greater amount of elastin after 6 days of healing when compared to other dressings and control. Cytocompatibility with fibroblasts of the human skin plus improvement in wound healing make this type of scaffolding highly adequate for dressings.

4.13 Fibrinogen

Fibrinogen, the main matrix protein in the wound immediately after lesion, is a hexamer with 340.000 kDa, composed of two chains $A\alpha$, two $B\beta$ and two γ and circles at approximately

3 g per L [109]. Plasmatic fibrinogen is a good indicator of response to acute infection whose increase is frequently perceived in inflammatory and infectious processes in dogs [110].

Dainiak et al. (2010) [111] produced reticulated gelatin-fibrinogen-type macroporous scaffolding (Gl-Fg) at different concentrations (0.05 – 0.5 %) of glutaraldehyde (GA) by a cryoelation technology, a cheap process which allows the preparation of highly porous scaffolding without jeopardizing its mechanical properties. They provided an open porous structure, interconnected and uniform, with porosity up to 90-92 % and a distribution of pore size 10-120 μm . The rate of glucose intake was three times greater in cryogels Gl – Fg – GA (0.1) when compared to cryogels Gl – Fg – GA (0.5) 10 days after seeding. After a long culture, an increased cell motility in cryogels was obtained with a decrease in GA reticulation. Increased cell infiltration has been detected in some gels. Scaffold started to disintegrate after 42 days of *in vitro* culture. Data demonstrated a good scaffolding capacity as matrixes for wound healing.

Li et al. (2019) [112] produced a low cost adhesive from P (LLA-CL)/fibrinogen, and compared it to an adhesive made from the submucosa of the pig's small intestine to repair hernia, in a multicenter, randomized, controlled, single and blind study in three hospitals in Shanghai. Patients were treated with Lichtenstein technique and the primary endpoint was the recurrence of hernia 33 months after surgery. During 33 months of follow-up, recurrence was detected in 2 patients (2/79; 2.53%) in the control group against none in the experimental group (0/78) (IC difference of 95% between experimental and control groups was between 0.93 and 6.00% and within a predefined margin not less than ± 10 %). There were no significant differences for the two groups in degree of chronic pain and complications. The adhesive P (LLA-CL) /fibrinogen may be described as a low cost alternative for general clinic use.

There are several other reports of natural polymers employed for the production of dressings, such as the *membrane powder of processed egg shell*, rich in collagen and cysteine. It may increase the deposition of collagen after a 10-day-treatment of wounds in rats with limited inflammatory reaction and thus revealing a biocompatible, non-cytotoxic and low-cost material with great capacity for the application in wound healing [1]; *látex*, with antibacterial activity, especially against *S. aureus* (MIC = 2 mg/mL), with bacteriostatic activity and efficaciousness in wound healing similar to positive control Recoveron [113]; *papain*, associated with other polymers, is capable of providing films without toxicity by the cell viability test, with great capacity for dressings [114]; *collagenase*, improved the closure of wounds *in vitro* and *in vivo*. Repair process was dose-dependent and in topic applications on cutaneous wounds significantly accelerated the healing rate and the formation of granulation tissue [115].

5. Dressings available on the market

Natural polymers have several relevant characteristics for application in tissue engineering, with good results in wound protection and as aids in wound healing. Some are already available on the market. Table 2 shows several polymers used in the manufacture of these formulations, the type of wound for which they are prescribed and their commercial brand.

Table 2: Applications of natural polymers in dressings available on the market

2

Polymer	Aspects of formulation	Examples of commercial dressings	Indications	Referências
Calcium alginate	Available as adhesive, hydrogel and sponges.	Algicell Ag (Dermasciences, Princeton, N.J.)	Arterial ulcers; diabetic ulcers; mixed etiology ulcers on the legs; ulcer caused by total and partial thickness pressure; traumatic and surgical wounds; venous ulcers.	[116,117]
Non-tissue alginate+ carboxymethylcellulose (CMC)	CMC improves the capacity for gelification and handling of fluids.	Maxorb® Extra (Medline, Mundelein, Ill)	Lesion due to pressure; ulcer on the legs; diabetic ulcers; partial wounds and total thickness, surgical wounds, lacerations and abrasions, first and second degree burns.	[118]
Calcium alginate + silver	Controlled release of silver ions provides a wide spectrum for antimicrobial protection for up to 14 days.	ReliaMed Silver Alginate (ReliaMed, Fort Worth, Texas)	Applications include superficial erosions, diabetic ulcers, pediatric burns; graft sites of donors; post-laser and post-dermal-abrasion recapping.	[119]
Calcium alginate + silver	Joint treatment to establish a wide spectrum antimicrobial activity with advanced properties of exudate administration.	Invacare Silver Alginate (Invacare Spplly Group, Elyria, Ohio)	Wide spectrum antimicrobial activity with advanced properties of exudate administration. Dressing has an absorption capacity and is efficacious against bacteria resistant to antibiotics.	[120]
Carboxymethylcellulose	It may or not be associated with silver.	Aquacel Ag® (ConvaTec, Skillman, N.J.)	Abrasions, lacerations, second degree burns, vasculogenic ulcers; surgical and traumatic wounds.	[121]
Cadoxomer (microgranules of modified starch), polyethylenoglycol, potoxamer and iodine.	Color change to indicate when dressing change is required.	Iodosorb Dressing (Healthpoint, For Worth, Texas)	Indicated for topic treatment of chronic exudate wounds and may be used in infected wounds.	[122,123]
Type 1 collagen with calcium alginate.	Association with calcium alginate for absorption of excess in local humidity and prevention of slight local bleedings.	Fibracol® Plus (Systagenix)	Total thick and partial wounds; lesion due to pressure; vasculogenic ulcers venous or arterial, diabetic ulcers, second degree burns, bleeding areas on the skin and other superficial wounds, abrasions; traumatic wounds healed by second intention, dehiscence of surgical incisions.	[124,125]
Collagen and oxidized regenerated cellulose.	Interactive therapy for wounds, topical application, as sterile and lyophilized composition of oxidized regenerated cellulose and collagen.	Promogran® (Systagenix)	Indicated for the treatment of all wounds without necrotic tissue or visible signs of infection, including: diabetic ulcers, venous ulcers, ulcers due to pressure, ulcers caused by mixed vascular etiology and traumatic and surgical wounds.	[126,127]
Iodine gel of cadoxomere.	Non-adhesive cushion impairs retention of fluids when dressing is changed.	Iodoflex Pad (Healthpoint, Fort Worth, Texas)	Used for cleaning humid ulcers and wounds, such as ulcers of venous stasis, ulcers due to pressure, diabetic ulcers in the feet and infected traumatic and surgical wounds.	[128,129]

According to the humid wound healing theory, it is expected that the ideal dressing maintains a humid environment for wounds, allows the permeation of vapor and gas, and absorbs the wound's antimicrobial and biocompatible exudates, easy to use, comfortable and low-cost (Figure 2). Further, the use of adhesive dressings would reduce the complexity of bandaging particularly critical for first aid [4].

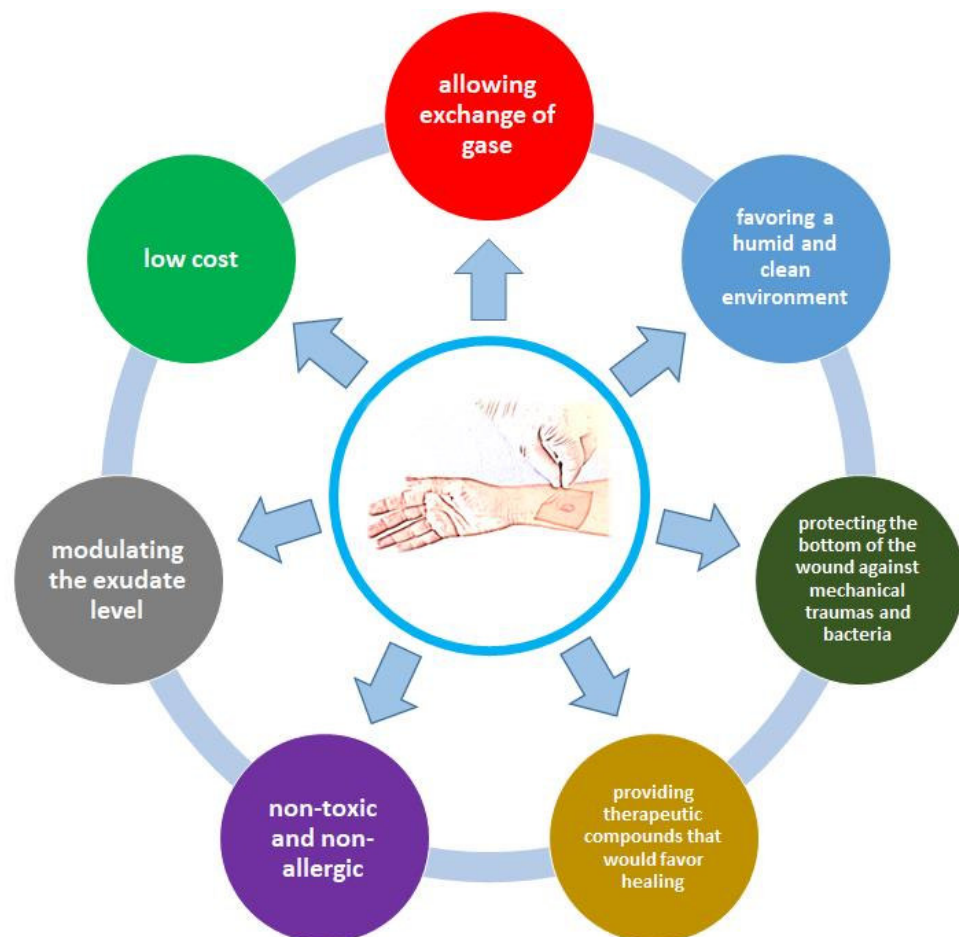


Figure 2: Ideal dressing for the treatment of wounds

The availability of polymer-based dressings on the market has been on the increase since they alter the micro-environment of the chronic blood bottom, induce stimuli and endogenous signals which cause the organization of the wound's repair. However, there is no ideal dressing since these approaches do not attend to needs worldwide of a low-cost wound healing product. The choice of a type of material should be executed by a health professional who takes into account the systemic frame involving the lesion, treatment benefits, hospital costs and the patient [1,23,129].

Taking into account data from online shops amazon.com, ambercity.com and brightsky.com.au, for 15 May 2020, the most low-cost commercial unit delivered to Brasil is approximately US\$ 12.00 and the most expensive costs approximately US \$ 107.00, taxes included. Research work underscores their high costs and its impairing in using them for adequate treatment of wounds.

6. Final considerations

Wound treatment, especially chronic wounds, is a problem worldwide and affects people of all social levels, with significant expenses for health administrations. The development of more advanced therapies and the manufacture of more efficient dressings may mitigate current situation.

Natural polymers have numerous advantages when compared to those of synthetic ones for the development of dressings in wound treatment. This is due to their properties, such as high mechanical resistance and porosity, chemical stability, biocompatibility and biodegradability. Several research works have been undertaken to improve mechanical properties and decrease hydrophilicity of the material to make feasible their application with more efficaciousness through their association with other compounds and overcome the main impairing against healing, such as pain, inflammation, smell, infection, treatment delay and costs. In spite of the great number of publications on basic science, very few products on the market combine low costs and efficaciousness. The development of new, simpler and efficacious technologies which valorize prime matter available in less developed regions is welcome.

Current review reported tissue repair using an association of natural polymers and therapies, analyzing new pathways at different phases of research and development. The emergence of new strategies in the manufacture and in clinical applications is highly important so that we may have more progress in tissue bioengineering.

7. Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

8. Acknowledgments

Current study was funded by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and Foundation for the Support of Research and Scientific and Technological Development of Maranhão (FAPEMA) through scholarships and financial support. Thanks are also due to Luís Alfredo Bastos Matos for his relevant collaboration.

References

- [1] T.A. Ahmed, H.-P. Suso, A. Maqbool, M.T. Hincke, Processed eggshell membrane powder: Bioinspiration for an innovative wound healing product, *Materials Science and Engineering: C*. 95 (2019) 192–203.
- [2] J. Boateng, O. Catanzano, Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 104 (2015) 3653–3680.
- [3] M.A.C. Frade, R.V.C. de Assis, J. Coutinho Netto, T.A.M. de Andrade, N.T. Foss, The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers, *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 87 (2012) 45–51.
- [4] S. Wei, Y. You, Y. Ma, W. Huang, X. Liang, A. Zhang, Y. Lin, Bi-layer supramolecular polydimethylsiloxane elastomer film: Synthesis, characterization, and application in wound dressing on normal and diabetic rat, *Reactive and Functional Polymers*. 141 (2019) 21–32.
- [5] S.L. Hansen, S.J. Mathes, Problem wounds and principles of closure, *Plastic Surgery*. 1 (2006) 901–1030.
- [6] G.C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M.T. Longaker, Wound repair and regeneration, *Nature*. 453 (2008) 314–321.
- [7] T. Bjarnsholt, K. Kirketerp-Møller, P.Ø. Jensen, K.G. Madsen, R. Phipps, K. Krogh, N. Højby, M. Givskov, Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis, *Wound Repair and Regeneration*. 16 (2008) 2–10.
- [8] H. Derakhshandeh, S.S. Kashaf, F. Aghabaglou, I.O. Ghanavati, A. Tamayol, Smart bandages: the future of wound care, *Trends in Biotechnology*. 36 (2018) 1259–1274.
- [9] J.S. Boateng, K.H. Matthews, H.N. Stevens, G.M. Eccleston, Wound healing dressings and drug delivery systems: a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 97 (2008) 2892–2923.
- [10] B.D. Ratner, Surface properties and surface characterization of biomaterials, in: *Biomaterials Science*, Elsevier, 2013: pp. 34–55.
- [11] M.H. de Melo Lima, E.P. Araujo, Diabetes mellitus e o processo de cicatrização cutânea, *Cogitare Enfermagem*. 18 (2013).
- [12] S. Mehta, J.T. Watson, Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications, *Journal of Orthopaedic Trauma*. 22 (2008) 432–438.
- [13] M.J. Martínez-Zapata, A. Martí-Carvajal, I. Solà, I. Bolibar, J. Angel Exposito, L. Rodriguez, J. García, Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review, *Transfusion*. 49 (2009) 44–56.
- [14] C.E.R. Fontes, M.O. Taha, D.J. Fagundes, M.V. Ferreira, O.R. Prado Filho, M.J. Mardegan, Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato, *Acta Cirúrgica Brasileira*. 19 (2004) 37–42.

- [15] C. Soares Júnior, C. de Souza, Uso de 2-octil cianoacrilato em anastomose colônica: estudo experimental em ratos wistar, *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 37 (2010) 128–134.
- [16] Finnin, B. C., & Morgan, T. M. (1999). Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential. *Jour*, (n.d.).
- [17] H.C. Ansel, N.G. Popovich, L.V. Allen, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, Williams & Wilkins Baltimore, 1995.
- [18] M.J. Garland, K. Migalska, T.M.T. Mahmood, T.R.R. Singh, A.D. Woolfson, R.F. Donnelly, Microneedle arrays as medical devices for enhanced transdermal drug delivery, *Expert Review of Medical Devices*. 8 (2011) 459–482.
- [19] H.A. Pawar, S.R. Kamat, P.D. Choudhary, An overview of natural polysaccharides as biological macromolecules: their chemical modifications and pharmaceutical applications, *Biology and Medicine*. 7 (2015) 1.
- [20] W. Cárdenas, E.Y. Gómez-Pachon, E. Muñoz, R. Vera-Graziano, Preparation of potato starch microfibers obtained by electro wet spinning, in: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, IOP Publishing, 2016: p. 012001.
- [21] R. Ashraf, H.S. Sofi, A. Malik, M.A. Beigh, R. Hamid, F.A. Sheikh, Recent trends in the fabrication of starch nanofibers: electrospinning and non-electrospinning routes and their applications in biotechnology, *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 187 (2019) 47–74.
- [22] F. Sanchez, *Avaliação do processo de reparação tecidual em úlcera crônicas utilizando curativos de celulose bacteriana associados ou não à laserterapia*, PhD Thesis, Universidade de São Paulo, 2012.
- [23] G.R.T. Ribeiro, *Atlas de Curativos baseado nas Coberturas padronizadas no Hospital Anchieta*, (n.d.) 37.
- [24] D. Franco, L.F. Gonçalves, Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado, *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 35 (2008) 203–206.
- [25] D. Morgan, Wounds—what should a dressing formulary include, *Hosp Pharmacist*. 9 (2002) 261–266.
- [26] J.M. Rajwade, K.M. Paknikar, J.V. Kumbhar, Applications of bacterial cellulose and its composites in biomedicine, *Applied Microbiology and Biotechnology*. 99 (2015) 2491–2511.
- [27] I. Sulaeva, U. Henniges, T. Rosenau, A. Potthast, Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications. A review, *Biotechnology Advances*. 33 (2015) 1547–1571.
- [28] B.-S. Liu, T.-B. Huang, A novel wound dressing composed of nonwoven fabric coated with chitosan and herbal extract membrane for wound healing, *Polymer Composites*. 31 (2010) 1037–1046.
- [29] T.N. Yudanova, I.V. Reshetov, Drug synthesis methods and manufacturing technology. Modern wound dressings: making and properties. II. Wound dressings containing immobilized proteolytic enzymes (a review), *Pharm Chem J*. 40 (2006) 430–434.
- [30] G. Perale, J. Hilborn, *Bioresorbable polymers for biomedical applications: from fundamentals to translational medicine*, Woodhead Publishing, 2016.
- [31] Í.A. Donini, D.T. De Salvi, F.K. Fukumoto, W.R. Lustri, H.S. Barud, R. Marchetto, Y. Messaddeq, S.J. Ribeiro, *Biossíntese e recentes avanços na produção de celulose bacteriana*, *Eclética Química*. 35 (2010) 165–178.
- [32] T.G. Volova, A.A. Shumilova, E.D. Nikolaeva, A.K. Kirichenko, E.I. Shishatskaya, Biotechnological wound dressings based on bacterial cellulose and degradable copolymer P (3HB/4HB), *International Journal of Biological Macromolecules*. (2019).
- [33] S. Wichai, P. Chuysinuan, S. Chairwut, P. Ekabutr, P. Supaphol, Development of bacterial cellulose/alginate/chitosan composites incorporating copper (II) sulfate as an antibacterial wound dressing, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 51 (2019) 662–671.
- [34] R. Pooja, K. Vadodaria, S. Vidhya, Synthesis of bacterial cellulose and herbal extract for the development of wound dressing, *Materials Today: Proceedings*. 15 (2019) 284–293.

- [35] G.H. Altman, F. Diaz, C. Jakuba, T. Calabro, R.L. Horan, J. Chen, H. Lu, J. Richmond, D.L. Kaplan, Silk-based biomaterials, *Biomaterials*. 24 (2003) 401–416.
- [36] F.G. Omenetto, D.L. Kaplan, New opportunities for an ancient material, *Science*. 329 (2010) 528–531.
- [37] E.S. Lintz, C. Neinhuis, T. Scheibel, Altering Silk Film Surface Properties through Lotus-Like Mechanisms, *Macromolecular Materials and Engineering*. 303 (2018) 1700637.
- [38] C. Xie, W. Li, Q. Liang, S. Yu, L. Li, Fabrication of robust silk fibroin film by controlling the content of β -sheet via the synergism of Uv-light and ionic liquids, *Applied Surface Science*. 492 (2019) 55–65.
- [39] N. Vanawati, A. Barlian, Y. Tabata, H. Judawisastro, I. Wibowo, Comparison of human Mesenchymal Stem Cells biocompatibility data growth on gelatin and silk fibroin scaffolds, *Data in Brief*. 27 (2019) 104678.
- [40] S. Yan, G. Han, Q. Wang, S. Zhang, R. You, Z. Luo, A. Xu, X. Li, M. Li, Q. Zhang, Directed assembly of robust and biocompatible silk fibroin/hyaluronic acid composite hydrogels, *Composites Part B: Engineering*. 176 (2019) 107204.
- [41] K.M. Zia, S. Tabasum, M. Nasif, N. Sultan, N. Aslam, A. Noreen, M. Zuber, A review on synthesis, properties and applications of natural polymer based carrageenan blends and composites, *International Journal of Biological Macromolecules*. 96 (2017) 282–301.
- [42] V.L. Campo, D.F. Kawano, D.B. da Silva Jr, I. Carvalho, Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis—A review, *Carbohydrate Polymers*. 77 (2009) 167–180.
- [43] R. Yegappan, V. Selvaprithiviraj, S. Amirthalingam, R. Jayakumar, Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing, *Carbohydrate Polymers*. 198 (2018) 385–400.
- [44] L. Cunha, A. Grenha, Sulfated seaweed polysaccharides as multifunctional materials in drug delivery applications, *Marine Drugs*. 14 (2016) 42.
- [45] G. Zhou, A. Ruhan, H. Ge, L. Wang, M. Liu, B. Wang, H. Su, M. Yan, Y. Xi, Y. Fan, Research on a novel poly (vinyl alcohol)/lysine/vanillin wound dressing: Biocompatibility, bioactivity and antimicrobial activity, *Burns*. 40 (2014) 1668–1678.
- [46] L.N. Panlasigui, O.Q. Baello, J.M. Dimatangal, B.D. Dumelod, Blood cholesterol and lipid-lowering effects of carrageenan on human volunteers., *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 12 (2003).
- [47] M.J. Carlucci, L.A. Scolaro, E.B. Damonte, Inhibitory Action of Natural Carrageenans on Herpes simplex Virus Infection of Mouse Astrocytes, *Chemotherapy*. 45 (1999) 429–436. <https://doi.org/10.1159/000007236>.
- [48] C.B. Buck, C.D. Thompson, J.N. Roberts, M. Müller, D.R. Lowy, J.T. Schiller, Carrageenan Is a Potent Inhibitor of Papillomavirus Infection, *PLoS Pathog*. 2 (2006) e69. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020069>.
- [49] L. Jaiswal, S. Shankar, J.-W. Rhim, Carrageenan-based functional hydrogel film reinforced with sulfur nanoparticles and grapefruit seed extract for wound healing application, *Carbohydrate Polymers*. 224 (2019) 115191. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115191>.
- [50] K.M. Zepon, M.M. Martins, M.S. Marques, J.M. Heckler, F. Dal Pont Morisso, M.G. Moreira, A.L. Ziulkoski, L.A. Kanis, Smart wound dressing based on κ -carrageenan/locust bean gum/cranberry extract for monitoring bacterial infections, *Carbohydrate Polymers*. 206 (2019) 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.11.014>.
- [51] L. Fan, J. Tong, C. Tang, H. Wu, M. Peng, J. Yi, Preparation and characterization of carboxymethylated carrageenan modified with collagen peptides, *International Journal of Biological Macromolecules*. 82 (2016) 790–797. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.10.063>.

- [52] N.A. Ramli, T.W. Wong, Sodium carboxymethylcellulose scaffolds and their physicochemical effects on partial thickness wound healing, *International Journal of Pharmaceutics*. 403 (2011) 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.023>.
- [53] J. Fujimoto, E.A. de O. Reis, D.F. Petri, S.P. Campana Filho, Formação de multicamadas de polissacarídeos e proteína, *Química Nova*. 25 (2002) 757–761.
- [54] H. Namazi, R. Rakhshaei, H. Hamishehkar, H.S. Kafil, Antibiotic loaded carboxymethylcellulose/MCM-41 nanocomposite hydrogel films as potential wound dressing, *International Journal of Biological Macromolecules*. 85 (2016) 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.12.076>.
- [55] D. Hu, T. Qiang, L. Wang, Quaternized chitosan/polyvinyl alcohol/sodium carboxymethylcellulose blend film for potential wound dressing application, *Wound Medicine*. 16 (2017) 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2016.12.003>.
- [56] V.S. Ghorpade, R.J. Dias, K.K. Mali, S.I. Mulla, Citric acid crosslinked carboxymethylcellulose-polyvinyl alcohol hydrogel films for extended release of water soluble basic drugs, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 52 (2019) 421–430. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.05.013>.
- [57] L. Khedmat, A. Izadi, V. Mofid, S.Y. Mojtahedi, Recent advances in extracting pectin by single and combined ultrasound techniques: A review of techno-functional and bioactive health-promoting aspects, *Carbohydrate Polymers*. (2019) 115474.
- [58] E.P. Paiva, M.S. Lima, J.A. Paixão, Pectina: propriedades químicas e importância sobre a estrutura da parede celular de frutos durante o processo de maturação, *Revista Iberoamericana de Polímero*. 10 (2009) 196–211.
- [59] V. Mofid, M. Mousavi, Z. Emam-Djomeh, S.H. Razavi, S.M.T. Gharibzahedi, F. Jahanbakhsh, Rheological characterization of functional walnut oil-enriched butters stabilized by the various polysaccharides, *Journal of Dispersion Science and Technology*. 39 (2018) 469–477. <https://doi.org/10.1080/01932691.2013.866576>.
- [60] A.N. Grassino, J. Halambek, S. Djaković, S. Rimac Brnčić, M. Dent, Z. Grabarić, Utilization of tomato peel waste from canning factory as a potential source for pectin production and application as tin corrosion inhibitor, *Food Hydrocolloids*. 52 (2016) 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.06.020>.
- [61] K. Amini, S.Y. Mojtahedi, M. Mousaiefard, Consumption of fruits, vegetables, dairy products and meat among high school students in Zanjan Province, Iran, *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*. 7 (2009) 25–39.
- [62] P. Del Gaudio, C. Amante, R. Civale, V. Bizzarro, A. Petrella, G. Pepe, P. Campiglia, P. Russo, R.P. Aquino, In situ gelling alginate-pectin blend particles loaded with Ac2-26: A new weapon to improve wound care armamentarium, *Carbohydrate Polymers*. 227 (2020) 115305. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115305>.
- [63] R. Alipour, A. Khorshidi, A.F. Shojaei, F. Mashayekhi, M.J.M. Moghaddam, Skin wound healing acceleration by Ag nanoparticles embedded in PVA/PVP/Pectin/Mafenide acetate composite nanofibers, *Polymer Testing*. 79 (2019) 106022.
- [64] J. Long, A.E. Etxeberria, A.V. Nand, C.R. Bunt, S. Ray, A. Seyfoddin, A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery, *Materials Science and Engineering: C*. 104 (2019) 109873. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109873>.
- [65] N. Yu, X. Wang, F. Ning, C. Jiang, Y. Li, H. Peng, H. Xiong, Development of antibacterial pectin from *Akebia trifoliata* var. *australis* waste for accelerated wound healing, *Carbohydrate Polymers*. 217 (2019) 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.03.071>.
- [66] D.L. Nelson, M.M. Cox, *Princípios de Bioquímica de Lehninger-7*, Artmed Editora, 2018.
- [67] T.F. da Silva, A.L.B. Penna, Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais, *Revista Do Instituto Adolfo Lutz*. (2012) 530–539.
- [68] E. Tonhi, A.M. de G. Plepis, Obtenção e caracterização de blendas colágeno-quitosana, *Química Nova*. 25 (2002) 943–948.

- [69] C.H. Lee, A. Singla, Y. Lee, Biomedical applications of collagen, *International Journal of Pharmaceutics*. 221 (2001) 1–22. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00691-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00691-3).
- [70] F.F. Felician, R.-H. Yu, M.-Z. Li, C.-J. Li, H.-Q. Chen, Y. Jiang, T. Tang, W.-Y. Qi, H.-M. Xu, The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish *Rhopilema esculentum*, *Chinese Journal of Traumatology*. 22 (2019) 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2018.10.004>.
- [71] M. Rezaii, S. Oryan, A. Javeri, Curcumin nanoparticles incorporated collagen-chitosan scaffold promotes cutaneous wound healing through regulation of TGF- β 1/Smad7 gene expression, *Materials Science and Engineering: C*. 98 (2019) 347–357.
- [72] S. Mousavi, A.B. Khoshfetrat, N. Khatami, M. Ahmadian, R. Rahbarghazi, Comparative study of collagen and gelatin in chitosan-based hydrogels for effective wound dressing: Physical properties and fibroblastic cell behavior, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 518 (2019) 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.102>.
- [73] F. Khan, D.T.N. Pham, S.F. Oloketuyi, P. Manivasagan, J. Oh, Y.-M. Kim, Chitosan and their derivatives: Antibiofilm drugs against pathogenic bacteria, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 185 (2020) 110627. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110627>.
- [74] P.-H. Elchinger, C. Delattre, S. Faure, O. Roy, S. Badel, T. Bernardi, C. Taillefumier, P. Michaud, Immobilization of proteases on chitosan for the development of films with anti-biofilm properties, *International Journal of Biological Macromolecules*. 72 (2015) 1063–1068. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.09.061>.
- [75] W.-J. Jung, R.-D. Park, Bioproduction of Chitooligosaccharides: Present and Perspectives, *Marine Drugs*. 12 (2014) 5328–5356. <https://doi.org/10.3390/md12115328>.
- [76] A.A. Mendes, P.C. de Oliveira, H.F. de Castro, R. de L. Giordano, Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial, *Química Nova*. 34 (2011) 831–840.
- [77] V.V.C. Azevedo, S.A. Chaves, D.C. Bezerra, M.V. Lia Fook, A. Costa, Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais, *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*. 2 (2007) 27–34.
- [78] M. Abbas, T. Hussain, M. Arshad, A.R. Ansari, A. Irshad, J. Nisar, F. Hussain, N. Masood, A. Nazir, M. Iqbal, Wound healing potential of curcumin cross-linked chitosan/polyvinyl alcohol, *International Journal of Biological Macromolecules*. 140 (2019) 871–876. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.153>.
- [79] L. Colobatiu, A. Gavan, A.-V. Potarniche, V. Rus, Z. Diaconeasa, A. Mocan, I. Tomuta, S. Mirel, M. Mihaiu, Evaluation of bioactive compounds-loaded chitosan films as a novel and potential diabetic wound dressing material, *Reactive and Functional Polymers*. 145 (2019) 104369. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104369>.
- [80] I. Bano, M. Arshad, T. Yasin, M.A. Ghauri, Preparation, characterization and evaluation of glycerol plasticized chitosan/PVA blends for burn wounds, *International Journal of Biological Macromolecules*. 124 (2019) 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.073>.
- [81] R.P. Ellis, M.P. Cochrane, M.F.B. Dale, C.M. Duffus, A. Lynn, I.M. Morrison, R.D.M. Prentice, J.S. Swanston, S.A. Tiller, Starch production and industrial use, *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 77 (1998) 289–311.
- [82] E. Bancel, H. Rogniaux, C. Debiton, C. Chambon, G. Branlard, Extraction and Proteome Analysis of Starch Granule-Associated Proteins in Mature Wheat Kernel (*Triticum aestivum* L.), *J. Proteome Res.* 9 (2010) 3299–3310. <https://doi.org/10.1021/pr9010525>.
- [83] A. Bher, I.U. Unalan, R. Auras, M. Rubino, C.E. Schvezov, Graphene modifies the biodegradation of poly(lactic acid)-thermoplastic cassava starch reactive blend films, *Polymer Degradation and Stability*. 164 (2019) 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2019.04.014>.
- [84] H. Adeli, M.T. Khorasani, M. Parvazinia, Wound dressing based on electrospun PVA/chitosan/starch nanofibrous mats: Fabrication, antibacterial and cytocompatibility

- evaluation and in vitro healing assay, *International Journal of Biological Macromolecules*. 122 (2019) 238–254. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.115>.
- [85] S. Batool, Z. Hussain, M.B.K. Niazi, U. Liaqat, M. Afzal, Biogenic synthesis of silver nanoparticles and evaluation of physical and antimicrobial properties of Ag/PVA/starch nanocomposites hydrogel membranes for wound dressing application, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 52 (2019) 403–414. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.05.016>.
- [86] Z. Hadisi, J. Nourmohammadi, S.M. Nassiri, The antibacterial and anti-inflammatory investigation of Lawsonia Inermis-gelatin-starch nano-fibrous dressing in burn wound, *International Journal of Biological Macromolecules*. 107 (2018) 2008–2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.061>.
- [87] V. Pushpamalar, S.J. Langford, M. Ahmad, K. Hashim, Y.Y. Lim, Preparation of carboxymethyl sago pulp hydrogel from sago waste by electron beam irradiation and swelling behavior in water and various pH media, *J. Appl. Polym. Sci.* 128 (2013) 451–459. <https://doi.org/10.1002/app.38192>.
- [88] V. Ramnath, S. Sekar, S. Sankar, C. Sankaranarayanan, T.P. Sastry, Preparation and evaluation of biocomposites as wound dressing material, *J Mater Sci: Mater Med*. 23 (2012) 3083–3095. <https://doi.org/10.1007/s10856-012-4765-5>.
- [89] L. Guo, H.D. Goff, F. Xu, F. Liu, J. Ma, M. Chen, F. Zhong, The effect of sodium alginate on nutrient digestion and metabolic responses during both in vitro and in vivo digestion process, *Food Hydrocolloids*. (2019) 105304. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105304>.
- [90] K.S. Khairou, W.M. Al-Gethami, R.M. Hassan, Kinetics and mechanism of sol–gel transformation between sodium alginate polyelectrolyte and some heavy divalent metal ions with formation of capillary structure polymembranes ionotropic gels, *Journal of Membrane Science*. 209 (2002) 445–456. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(02\)00353-8](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(02)00353-8).
- [91] M. Summa, D. Russo, I. Penna, N. Margaroli, I.S. Bayer, T. Bandiera, A. Athanassiou, R. Bertorelli, A biocompatible sodium alginate/povidone iodine film enhances wound healing, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 122 (2018) 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.004>.
- [92] R. Ma, Y. Wang, H. Qi, C. Shi, G. Wei, L. Xiao, Z. Huang, S. Liu, H. Yu, C. Teng, Nanocomposite sponges of sodium alginate/graphene oxide/polyvinyl alcohol as potential wound dressing: In vitro and in vivo evaluation, *Composites Part B: Engineering*. 167 (2019) 396–405.
- [93] Y. Luo, Y.-W. Cheng, C.-Y. Yu, R.-M. Liu, Y.-J. Zhao, D.-X. Chen, J.-J. Zhong, J.-H. Xiao, Effects of hyaluronic acid on differentiation of human amniotic epithelial cells and cell-replacement therapy in type 1 diabetic mice, *Experimental Cell Research*. 384 (2019) 111642. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111642>.
- [94] X. Xu, A.K. Jha, D.A. Harrington, M.C. Farach-Carson, X. Jia, Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks, *Soft Matter*. 8 (2012) 3280–3294.
- [95] C.R. Correia, L.S. Moreira-Teixeira, L. Moroni, R.L. Reis, C.A. van Blitterswijk, M. Karperien, J.F. Mano, Chitosan Scaffolds Containing Hyaluronic Acid for Cartilage Tissue Engineering, *Tissue Engineering Part C: Methods*. 17 (2011) 717–730. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2010.0467>.
- [96] C. Chung, M. Beecham, R.L. Mauck, J.A. Burdick, The influence of degradation characteristics of hyaluronic acid hydrogels on in vitro neocartilage formation by mesenchymal stem cells, *Biomaterials*. 30 (2009) 4287–4296. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.04.040>.
- [97] A. Fakhari, C. Berkland, Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment, *Acta Biomaterialia*. 9 (2013) 7081–7092. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.005>.
- [98] H. Ying, J. Zhou, M. Wang, D. Su, Q. Ma, G. Lv, J. Chen, In situ formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing, *Materials Science and Engineering: C*. 101 (2019) 487–498. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.093>.

- [99] P. Makvandi, G.W. Ali, F. Della Sala, W.I. Abdel-Fattah, A. Borzacchiello, Biosynthesis and characterization of antibacterial thermosensitive hydrogels based on corn silk extract, hyaluronic acid and nanosilver for potential wound healing, *Carbohydrate Polymers*. 223 (2019) 115023. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115023>.
- [100] A. Eskandarinia, A. Kefayat, M. Rafienia, M. Agheb, S. Navid, K. Ebrahimpour, Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: In vitro and in vivo studies, *Carbohydrate Polymers*. 216 (2019) 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.03.091>.
- [101] M. İnal, G. Mülazımoğlu, Production and characterization of bactericidal wound dressing material based on gelatin nanofiber, *International Journal of Biological Macromolecules*. 137 (2019) 392–404. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.119>.
- [102] P. Hubner, N. Donati, L.K. de M. Quines, I.C. Tessaro, N.R. Marcilio, Gelatin-based films containing clinoptilolite-Ag for application as wound dressing, *Materials Science and Engineering: C*. 107 (2020) 110215. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110215>.
- [103] W.-C. Liu, H.-Y. Wang, T.-H. Lee, R.-J. Chung, Gamma-poly glutamate/gelatin composite hydrogels crosslinked by proanthocyanidins for wound healing, *Materials Science and Engineering: C*. 101 (2019) 630–639. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.018>.
- [104] M. de A. Munhoz, Capacidade osteorregenerativa da elastina, hidroxiapatita e proteína morfogenética óssea no tratamento de defeitos femorais em ratos, PhD Thesis, Universidade de São Paulo, 2018.
- [105] A. de F. Giglioti, G. Goissis, Matrizes acelulares de colágeno: elastina a partir da desvitalização do pericárdio bovino: caracterização química, físico-química e estrutural, (2005).
- [106] C. Chong, Y. Wang, A. Fathi, R. Parungao, P.K. Maitz, Z. Li, Skin wound repair: Results of a pre-clinical study to evaluate electropulsed collagen–elastin–PCL scaffolds as dermal substitutes., *Burns*. 45 (2019) 1639–1648. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.04.014>.
- [107] J. Devalliere, K. Dooley, Y. Hu, S.S. Kelangi, B.E. Uygun, M.L. Yarmush, Co-delivery of a growth factor and a tissue-protective molecule using elastin biopolymers accelerates wound healing in diabetic mice, *Biomaterials*. 141 (2017) 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.043>.
- [108] A. Vasconcelos, A.C. Gomes, A. Cavaco-Paulo, Novel silk fibroin/elastin wound dressings, *Acta Biomaterialia*. 8 (2012) 3049–3060. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.04.035>.
- [109] M. Kubo, L. Van De Water, L.C. Plantefaber, M.W. Mosesson, M. Simon, M.G. Tonnesen, L. Taichman, R.A.F. Clark, Fibrinogen and Fibrin are Anti-Adhesive for Keratinocytes: A Mechanism for Fibrin Eschar Slough During Wound Repair, *Journal of Investigative Dermatology*. 117 (2001) 1369–1381. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01551.x>.
- [110] J.J. Kaneko, J.W. Harvey, M.L. Bruss, *Clinical biochemistry of domestic animals*, Academic press, 2008.
- [111] M.B. Dainiak, I.U. Allan, I.N. Savina, L. Cornelio, E.S. James, S.L. James, S.V. Mikhailovsky, H. Jungvid, I.Yu. Galaev, Gelatin–fibrinogen cryogel dermal matrices for wound repair: Preparation, optimisation and in vitro study, *Biomaterials*. 31 (2010) 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.029>.
- [112] S. Li, H. Xiao, L. Yang, L. Hua, Z. Qiu, X. Hu, D. Ping, K. Zheng, H. He, J. Tang, Electrospun P(LLA-CL) Nanoscale Fibrinogen Patch vs Porcine Small Intestine Submucosa Graft Repair of Inguinal Hernia in Adults: A Randomized, Single-Blind, Controlled, Multicenter, Noninferiority Trial, *Journal of the American College of Surgeons*. 229 (2019) 541-551.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.08.1446>.
- [113] A.B. Hernandez-Hernandez, F.J. Alarcon-Aguilar, J.C. Almanza-Perez, O. Nieto-Yañez, J.M. Olivares-Sanchez, A. Duran-Diaz, M.A. Rodriguez-Monroy, M.M. Canales-Martinez, Antimicrobial and anti-inflammatory activities, wound-healing effectiveness and chemical characterization of the latex of *Jatropha neopauciflora* Pax, *Journal of Ethnopharmacology*. 204 (2017) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.04.003>.

- [114] Dutra, J. A. P., Carvalho, S. G., Zampiroli, A. C. D., Daltoé, R. D., Teixeira, R. M., Careta, F. 80. Elchinger, P.-H., (n.d.).
- [115] A. Abood, A.M.M. Salman, A.M. abdefattah, A.E. El-Hakim, A.M. Abdel-Aty, A.M. Hashem, Purification and characterization of a new thermophilic collagenase from *Nocardiosis dassonvillei* NRC2aza and its application in wound healing, *International Journal of Biological Macromolecules*. 116 (2018) 801–810. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.030>.
- [116] C. Miller, Examining the efficacy of silver and cadexomer iodine dressings in treating wounds compromised by bacterial burden: A review of the literature, Mendez-Vilas A, *Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*. Formatex Research Centre. (2011) 14–22.
- [117] Q. Yang, D.T. Kerekes, G.S. Schultz, Antibacterial and Flow Rate Assessment of a Nonadherent Layer Interface on a Silver Alginate Dressing, *WOUNDS*. 27 (2015) 1–4.
- [118] G. Sun, Dressings, in: K. Nouri, L. Benjamin, J. Alshaiji, J. Izakovic (Eds.), *Pediatric Dermatologic Surgery*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2019: pp. 125–130. <https://doi.org/10.1002/9781118769836.ch12>.
- [119] Y. Qin, Antimicrobial textile dressings to manage wound infection, in: *Advanced Textiles for Wound Care*, Elsevier, 2019: pp. 193–210. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102192-7.00007-2>.
- [120] Y. Barnea, J. Weiss, E. Gur, A review of the applications of the hydrofiber dressing with silver (Aquacel Ag®) in wound care, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 6 (2010) 21.
- [121] L. Shi, R. Ermis, B. Kiedaisch, D. Carson, The Effect of Various Wound Dressings on the Activity of Debriding Enzymes:, *Advances in Skin & Wound Care*. 23 (2010) 456–462. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000383224.64524.ae>.
- [122] J.S. Verdú, Chronic wounds treated with iodinated cadexomer. Study of a series of clinical cases with Iodosorb, *Revista de Enfermeria (Barcelona, Spain)*. 33 (2010) 38–42.
- [123] D.C.S. Pinto, R.L. Sakai, F.S. Rocha, M.H. Campos, A. Andrade, A.A. Souza, Estudo comparativo entre o curativo de colágeno 90% e alginato 10%(fibracol® plus) e o convencional de rayon no tratamento das áreas doadoras de enxerto de pele, *Rev Bras Queimaduras [Periódico Na Internet]*. 9 (2010) 155–215.
- [124] L.S. MILLAN, D.B.D. SILVA, P.S. COLTRO, P.C.C.D. ALMEIDA, C.A. MATTAR, L. FAIWICHOW, Curativo da área doadora de enxerto de pele parcial com curativo de colágeno e alginato (Fibracol®): uma experiência de 35 pacientes, *Rev. Bras. Cir. Plást.* 30 (2015) 273–276.
- [125] A. Veves, P. Sheehan, H.T. Pham, A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers, *Archives of Surgery*. 137 (2002) 822–827.
- [126] N. Onugha, A.M. Jones, The management of hard-to-heal necrobiosis with PROMOGRAN™, *British Journal of Nursing*. 12 (2003) S14–S20.
- [127] D.J. Fitzgerald, P.J. Renick, E.C. Forrest, S.P. Tetens, D.N. Earnest, J. McMillan, B.M. Kiedaisch, L. Shi, E.D. Roche, Cadexomer iodine provides superior efficacy against bacterial wound biofilms in vitro and in vivo: Cadexomer iodine biofilm efficacy, *Wound Rep and Reg.* 25 (2017) 13–24. <https://doi.org/10.1111/wrr.12497>.
- [128] T.L. Braunberger, S. Fatima, G. Vellaichamy, A.F. Nahhas, A. Parks-Miller, I.H. Hamzavi, Dress for Success: a Review of Dressings and Wound Care in Hidradenitis Suppurativa, *Current Dermatology Reports*. 7 (2018) 269–277.
- [129] K. Fan, J. Tang, J. Escandon, R.S. Kirsner, State of the Art in Topical Wound-Healing Products:, *Plastic and Reconstructive Surgery*. 127 (2011) 44S-59S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f8e275>.

CAPÍTULO II - 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.

Revista: Research, Society and Development (Qualis A3)

Fernanda Oliveira Sousa Araruna^{a,b}, Felipe Bastos Araruna^{a,c}, Luciana Patrícia Lima Alves Pereira^a, Maria Cristiane Aranha Brito^a, Paulo Dyago Borges Gomes^d, Danyelle Cristina Pereira Santos^d, Wellyson da Cunha Araújo Firmo^d, Adones Almeida Rocha^a, Klinger Antônio da França Rodrigues^e, Audirene Amorim Santana^a, Denise Fernandes Coutinho^a.

^a Programa de Pós graduação em Biotecnologia da Rede Renorbio, Universidade Federal do Maranhão, Avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís MA 65065-545, Brazil.

^b Faculdade Pitágoras – São Luís, Avenida Rei de França, 32, Turu, São Luís MA Brazil.

^c Departamento de Tecnologia Química, Universidade Federal do Maranhão, Avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís MA 65065-545, Brazil.

^d Universidade Ceuma, Rua Josué Montello, nº 1, Renascença II, São Luís MA 65075-120, Brazil.

^e Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Campus Ministro Reis Velloso, Av. São Sebastião, nº 2819 - Nossa Sra. de Fátima, Parnaíba - PI, 64202-020.

*Endereço do autor correspondente: Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Renorbio, Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís MA 65065-545, Brazil. Phone: +55 98 32729531. e-mail: nandiveira@yahoo.com.br

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.

Development and characterization of curative films based on *Attalea speciosa* Mart mesocarp. ex Spreng and glycolic extract of *Aloe vera* (L.) Burm. f.

Desarrollo y caracterización de películas curativas basadas en el mesocarpio de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng y extracto glicólico de *Aloe vera* (L.) Burm. F.

RESUMO

O amido de mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng (babaçu) e a *Aloe vera* (*Aloe vera* (L.) Burm. f.) são materiais naturais com vasta aplicação nas áreas de saúde. Neste trabalho de pesquisa foram preparados e caracterizados filmes *casting* compostos por amido de mesocarpo de babaçu suplementados com *Aloe vera* nas proporções de 0%, 5%, 8% e 10% observando características físicas de espessura, umidade, solubilidades em água, permeabilidade ao vapor de água e propriedades mecânicas. Além disso, foram avaliadas a citotoxicidade da solução filmogênica em macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 e células de hemácias humanas. Os resultados mostram que os filmes desenvolvidos têm superfície lisa, boa maleabilidade e são autossustentados. O teor de umidade, solubilidade e permeabilidade ao vapor de água aumentaram de acordo com o aumento da concentração de *Aloe vera*, para as propriedades mecânicas não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre as formulações testadas. A solução filmogênica apresentou efeito citotóxico considerado seguro para os macrófagos e hemácias humanas. Essas características demonstram um bom potencial para cobertura de feridas e reparação tecidual.

Palavras-chave: *Aloe vera*, Babaçu, Filmes, Reparação tecidual.

ABSTRACT

Babassu mesocarp starch (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng) and *Aloe vera* (*Aloe vera* (L.) Burm. F.) Are natural materials with wide application in the health fields. In this research work, casting films composed of babassu mesocarp starch supplemented with *Aloe vera* in the

proportions of 0%, 5%, 8% and 10% were prepared and characterized, observing physical characteristics of thickness, humidity, water solubilities, vapor permeability of water and mechanical properties. In addition, the cytotoxicity of the filmogenic solution was evaluated in murine macrophages of the RAW 264.7 strain and human red blood cells. The results show that the developed films have a smooth surface, good malleability and are self-supporting. The moisture content, solubility and water vapor permeability increased according to the increase in the concentration of *Aloe vera*, for the mechanical properties there was no significant difference ($p > 0.05$) between the formulations tested. The filmogenic solution showed a cytotoxic effect considered safe for human macrophages and red blood cells. These characteristics demonstrate a good potential for wound coverage and tissue repair.

Keywords: *Aloe vera*, Babassu, Films, Tissue repair.

RESUMEN

El almidón de mesocarpio de babasú (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng) y el *Aloe vera* (*Aloe vera* (L.) Burm. F.) son materiales naturales con amplia aplicación en el campo de la salud. En este trabajo de investigación se prepararon y caracterizaron películas de colada compuestas por almidón de mesocarpio de babasú suplementado con *Aloe vera* en las proporciones de 0%, 5%, 8% y 10%, observando características físicas de espesor, humedad, solubilidades en agua, permeabilidad al vapor agua y propiedades mecánicas. Además, se evaluó la citotoxicidad de la solución filmógena en macrófagos murinos de la cepa RAW 264.7 y glóbulos rojos humanos. Los resultados muestran que las películas reveladas tienen una superficie lisa, buena maleabilidad y son autoportantes. El contenido de humedad, solubilidad y permeabilidad al vapor de agua aumentaron de acuerdo con el incremento en la concentración de *Aloe vera*, para las propiedades mecánicas no hubo diferencia significativa ($p > 0.05$) entre las formulaciones ensayadas. La solución filmógena mostró un efecto citotóxico considerado seguro para macrófagos humanos y glóbulos rojos. Estas características demuestran un buen potencial para cubrir heridas y reparar tejidos.

Palabras clave: *Aloe vera*, Babasú, Películas, Reparación de tejidos.

1. Introdução

A cicatrização de feridas é um processo complexo dividido em fases, classificadas como inflamatória, proliferativa e de remodelação. Durante essas etapas há uma série de eventos complexos e coordenados, que incluem quimiotaxia, fagocitose, degradação do colágeno, neocolagenase e remodelação do colágeno (Khan et al., 2013). Em geral, os estudos atuais sobre reparo tecidual envolvem principalmente o mecanismo regulador de processos de cicatrização normal e anormal e formas eficazes de promover o fechamento rápido de feridas, especialmente as crônicas (Pan et al., 2021).

Os polímeros naturais têm sido uma excelente alternativa para o tratamento de ferimentos, tendo grande destaque o amido, o qual é um polissacarídeo biocompatível e biodegradável de baixo custo e com alta disponibilidade. Este material polimérico pode atuar como espessante, estabilizador e regulador de propriedades funcionais, além de auxiliar no desenvolvimento de filmes curativos biodegradáveis e cicatrizantes. O amido de babaçu reúne todas essas características, podendo ser obtido por meio de técnicas simples (Rezler & Poliszko, 2010; Eskandarinia et al., 2019).

O babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.) é uma palmeira pertencente à família Arecaceae. O seu fruto é um coco composto de quatro partes, sendo o epicarpo fibroso a parte mais externa, o mesocarpo a camada intermediária e rica em amido, endocarpo a camada de madeira dura e mais interna e a amêndoa a porção mais explorada industrialmente (Teixeira, 2008; Brito, 2015).

O mesocarpo do coco babaçu é uma biomassa subutilizada pela indústria (De Almeida et al., 2011; Maniglia et al., 2019), visto que é utilizado na maioria das vezes como suplemento alimentar, por ser rico em carboidratos e minerais, após ser extraído, pulverizado e ressuspensão em água, ademais é empregado na prática popular para solucionar problemas de saúde como: dismenorrea, constipação, obesidade, reumatismo, úlceras, doenças venosas e inflamatórias. Estudos científicos têm demonstrado várias atividades biológicas a esse mesocarpo como: anti-inflamatório (Nascimento et al., 2006), cicatrizante (Batista et al., 2006), antitumoral (Rennó et al., 2008; Fortes et al., 2009), antitrombótico (Azevedo et al., 2007) e antimicrobiano (Caetano et al., 2002).

O amido de várias fontes vegetais, tem sido descrito como matéria-prima para a produção de filmes curativos, no entanto ainda há poucos produtos no mercado (Ashraf et al., 2019).

Os curativos poliméricos representam um método eficaz para o tratamento de feridas, no entanto, para alguns tipos, como feridas infectadas, podem não ser suficiente para promover o processo de cicatrização, já que muitos desses materiais não apresentam atividade terapêutica (Pereira et al., 2013). Para resolver esta limitação, têm sido desenvolvidos curativos de polímeros naturais incorporando diferentes drogas a fim de reduzir o crescimento de microrganismos em feridas e acelerar a cicatrização (Silva et al., 2013).

Filmes curativos com efeito cicatrizante suplementados com *Aloe vera* tem uma boa eficácia tornando possível sua aplicação na engenharia de tecidos (Jithendra et al., 2013; Tummalapalli et al., 2016). A planta *Aloe vera* (*Aloe vera* (L.) Burm. f.), também conhecida como babosa, pertence à família Asphodelaceae (Liliaceae). A parte interna dessa planta contém um gel transparente com cerca de 99% de água, o restante é composto de acemananas, glucomananas, aminoácidos, lipídios, esteróis e vitaminas (Surjushe et al., 2008).

A *Aloe vera* é conhecida e usada há séculos por suas propriedades medicinais, de saúde, beleza, e cuidados com a pele. Estudos têm demonstrado que o tratamento com extratos de gel de *Aloe vera* resultou na cicatrização mais rápida de feridas promovendo um efeito imunoestimulante ao ativar macrófagos (Oryan et al., 2010; Pathalamuthu et al., 2019). Ela também foi descrita para retardar o envelhecimento celular, para tratar acne, psoríase, radiação ultravioleta e lesões associadas à quimioterapia, bem como para cicatrização de feridas, por se apresentar como antisséptico, antibacteriano, antiinflamatório, antioxidante, anticâncer e com efeito imunomodulador (Pathalamuthu et al., 2019; Lima et al., 2020).

As propriedades curativas se devem ao Glucomanano, um polissacarídeo rico em manose, e giberelina, que é um hormônio de crescimento. Esses compostos interagem com os receptores do fator de crescimento de fibroblasto, estimulando assim sua atividade e proliferação, o que por sua vez aumenta significativamente a síntese de colágeno após o uso de *Aloe vera* tópica e oral (Oryan et al., 2010).

Por ser rico em amido, cerca de 50 a 60% da sua composição, o mesocarpo de babaçu tem sido estudado como adjuvante farmacêutico e na fabricação de filmes para as mais diversas aplicações. Dessa forma, este trabalho objetiva avaliar a utilização desse polissacarídeo como matéria-prima para a fabricação de filmes com *Aloe Vera* que possam ser usados como curativos cicatrizantes.

É importante salientar que não foram encontrados na literatura artigos sobre o desenvolvimento de filmes à base de amido de mesocarpo de babaçu e *Aloe vera*, como possíveis agentes terapêuticos no tratamento de feridas.

2. Materiais e métodos

Obtenção e purificação do amido de mesocarpo do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.)

O pó do mesocarpo foi obtido a partir da moagem do mesocarpo do coco babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.), coletado no município de Esperantinópolis no estado do Maranhão. O amido contido no mesocarpo foi extraído por peneiração sucessiva usando tamises de malhas finas com aberturas entre 0,42 e 0,125 mm. Em seguida o material foi lavado com uma solução de metabissulfito de sódio (5 g/L de água), numa proporção de 1 kg de matéria-prima por 2L de solução de metabissulfito para prevenir o escurecimento do amido, foi agitado por 10 min, e filtrado utilizando papel de filtro com funil de Büchner em bomba de vácuo.

Do amido extraído retirou-se resíduos orgânicos fazendo lavagens sucessivas com uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 0,05 mol/L e com álcool etílico absoluto, respectivamente, novamente filtrou-se e levou-se à estufa entre 30 a 45°C até peso constante. Metodologia adaptada de Santos, (2009).

Elaboração dos filmes *casting* à base de amido de mesocarpo de babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.) e *Aloe vera* (L.) Burm. f.b

Os filmes foram preparados por *casting* a partir de uma suspensão de 4% (m/m) de amido de mesocarpo de babaçu em água destilada. A suspensão foi homogeneizada por 30 minutos utilizando um agitador magnético, e depois aquecida a 80 °C por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado o plastificante (20 g de glicerol/100 g de amido de mesocarpo de babaçu), e aquecida na mesma temperatura por mais 15 minutos em agitação. Após o resfriamento do gel foi adicionado o extrato glicólico de *Aloe vera* nas proporções de 5%, 8% e 10% e agitado abundantemente até obter uma solução homogênea.

A solução filmogênica obtida foi vertida nas placas de acrílico (7,5 g por placa de 9 cm), sendo identificadas pelas siglas: FMSAV - filme de mesocarpo sem *Aloe vera*; FMAV 5% - filme de mesocarpo com 5% de *Aloe vera*; FMAV 8% - filme de mesocarpo com 8% de *Aloe vera* e FMAV 10% - filme de mesocarpo com 10% de *Aloe vera*. Em seguida foi iniciado o período de secagem durante 24 h em estufa a 35 °C. Os filmes secos foram cortados em moldes

e acondicionados em dessecador com a umidade relativa controlada em 52% e temperatura de 25 °C por 24 h.

Microscopia óptica

As fotomicrografias do amido de mesocarpo purificado, solução filmogênica e filme do mesocarpo, foram realizadas com auxílio de microscópio óptico, acoplado com câmera fotográfica digital.

Características dos filmes de mesocarpo de babaçu com *Aloe vera*

Espessura (δ)

A espessura dos filmes foi determinada através da média aritmética de onze medidas aleatoriamente na superfície do filme (área = 28,26 cm²), usando um micrômetro externo da marca Carbografite (Capacidade: 0 – 25 mm – leitura: 0,01 mm).

Conteúdo de umidade (ω)

Foi utilizado o método gravimétrico de secagem em estufa (Solar, SL-100A, Brasil) a 105 °C por 24 h de acordo com a metodologia AOAC nº 926.12 (AOAC, 2007). O teor de umidade foi determinado em triplicata para cada formulação e expresso como a fração de massa após o cálculo da média.

Solubilidade em água (S)

A solubilidade foi determinada em triplicata usando a metodologia adaptada de Tapiá-Blácido et al. (2011) na qual as massas determinadas para cada filme composto (m_i) foram imersas em 50 mL de água destilada e agitadas constantemente em uma mesa agitadora (modelo 3545-40-EA, Termo Fisher Sci Inc., EUA) por 24 h à temperatura ambiente 25 °C (\pm 2 °C). O material foi então seco em estufa (Nova Técnica, modelo 400-1ND, Brasil) a 105 °C por 24 h, para obtenção da massa seca (m_f), sendo a solubilidade calculada conforme a Equação 1:

$$S = \left\{ \frac{m_i (1-\omega) - m_f}{m_i (1-\omega)} \right\} \times 100 \quad (1)$$

Onde: ω é o teor de umidade (g /100 g); m_i é a massa inicial do material (g).

Permeabilidade ao vapor de água (PVA)

A permeabilidade ao vapor de água (PVA) foi determinada usando um método gravimétrico de acordo com a metodologia E96/E96M-16 (ASTM 2016). Amostras retangulares com áreas de aproximadamente 36 cm² foram cortadas de cada filme composto e colocados em recipientes de acrílico contendo CaCl₂ anidro (Êxodo, Brasil) para manter o teor de umidade dentro do recipiente em aproximadamente 0%. Os compósitos foram cuidadosamente colocados no topo dos recipientes, os quais foram colocados em outro frasco contendo uma solução de NaCl (Synth, Brasil) na parte inferior para estabelecer uma umidade relativa de 75%, obtendo-se assim, uma diferença na pressão de vapor. A taxa de aumento da massa total do filme foi obtida monitorando-se as medidas por 72 h para obter a permeabilidade ao vapor de água através do filme. Os valores de PVA foram obtidos usando a Equação 2:

$$PVA = \left[\frac{G\delta}{A_e \Delta P_a} \right] \times F \quad (2)$$

Onde: δ é a espessura do filme (mm), G a taxa de permeabilidade à água (g/dia), calculada a partir da regressão linear da razão de massa por tempo, A_e é a área da superfície do filme exposta (m²), ΔP_a é a pressão parcial da água através do compósito (kPa). F é um fator de correção que leva em consideração a resistência adicional à transferência de uma massa de vapor d'água através de um filme estagnado com ar entre a superfície da camada de CaCl₂ e o filme. Pela metodologia utilizada, essa correção foi muito próxima de 1,0 e não foi considerada (da Silva Raposo et al., 2020).

Propriedades mecânicas

A resistência à tração (TS, MPa), alongamento na ruptura (E%) e o módulo de elasticidade (EM, MPa) foram determinados diretamente para ambas as formulações em uma

máquina de ensaio universal (modelo XLW (B), Labthink, EUA) à temperatura de 25 °C (± 2 °C) e umidade relativa de 55% ($\pm 3\%$), de acordo com o método padrão D-882 da ASTM International Methods (ASTM, 2012). As espessuras de um mínimo de doze amostras de filme de 10 cm \times 2,5 cm foram pré-determinadas a partir da média aritmética de dez medições feitas em pontos aleatórios nos filmes compostos. Um computador foi usado para registrar as curvas de tensão-deformação e as propriedades de tração foram calculadas usando o *software* da máquina de ensaio universal. Uma velocidade de 1 cm/s foi usada no teste de resistência à tração. As equações 3 e 4 são as equações para resistência à tração e alongamento na ruptura, respectivamente:

$$TS = \frac{F_m}{A_0} \quad (3)$$

$$E = \frac{l_m - l_0}{l_0} \quad (4)$$

Onde: F_m (N) é a força máxima antes da quebra, A_0 é a área transversal inicial do filme, l_m é o comprimento máximo ativo e l_0 é o comprimento inicial do filme.

Efeito citotóxico em macrófagos RAW 264.7 da solução filmogênica

Neste trabalho foram utilizados macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 mantidos no Laboratório de Doenças Infecciosas (LADIC) da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr). Foram cultivadas em meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM, do inglês *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), suplementado a 10% de soro fetal bovino (SFB) e penicilina-estreptomicina 10.000 UI/10 mg (denominado DMEM completo neste trabalho) e incubados a 37°C em 5% de CO₂.

Em placa de 96 poços foram adicionados 100 μ L de meio DMEM suplementado e cerca de 1×10^6 macrófagos RAW 264.7 por poço. Essas células foram incubadas em estufa a 37°C e 5% de CO₂ por 3 h para adesão celular. Após esse tempo, foram feitas duas lavagens com meio DMEM previamente aquecido a 37°C para retirada das células que não aderiram. Posteriormente, foram adicionados 100 μ L de DMEM suplementado contendo a solução-estoque da base do filme previamente diluído em DMSO e incubados a 37°C e 5% de CO₂ por 72 h. Ao final desse período, foram adicionados 10 μ L de MTT atingindo a concentração de 5 mg/mL e incubados por mais 4 h em estufa a 37°C com 5% de CO₂. Em seguida foram

adicionados 50 µL de uma solução a 10% de SDS e reincubados overnight a 37°C com 5% de CO₂ para completa dissolução do formazan. Por último, foi realizada a leitura da absorbância a 550 nm em leitora de placa. Os resultados foram expressos em porcentagem de viabilidade celular e em valores de concentração citotóxica para 50% dos macrófagos (CC₅₀), sendo o grupo controle, realizado com meio DMEM completo a 0,5% de DMSO, considerado como 100% de viabilidade dos macrófagos (Rodrigues et al., 2021).

Atividade hemolítica da solução filmogênica

O teste de hemólise foi feito com hemácias obtidas de um humano voluntário e saudável (sem histórico recente de antibioticoterapia ou com antiinflamatórios e/ou doenças infecciosas ou inflamatórias três semanas antes da coleta da amostra). O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade CEUMA, Brasil (CEP-UNICEUMA) sob o protocolo número 1.732.522 e foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque 1975, revisada em 2008.

Os ensaios hemolíticos foram realizados de acordo com o método previamente descrito por Yang, Sun e Fang (2005) e Oliveira et al. (2011), modificado. Resumidamente, coletou-se o sangue e uma alíquota de 4 mL foi lavada três vezes, com solução salina (0,9%). As soluções foram então centrifugadas a 3000 rpm, durante 5min, sendo o sobrenadante descartado. Os eritrócitos sedimentados no tubo foram diluídos em solução salina até obtenção de uma suspensão a 1%. Um volume de 0,5mL desta suspensão de células foi misturado a 0,5mL das soluções formadoras do filme à base mesocarpo e *Aloe vera* nas concentrações de 5%, 8% e 10 % de *Aloe vera* e solução filmogênica de mesocarpo sem *Aloe vera*.

As misturas foram incubadas a 37°C, com agitação contínua, durante 60 min. As soluções foram, então, centrifugadas a 3000 rpm por 5min. Em seguida, a absorbância do sobrenadante foi medida a 540 nm. As suspensões de hemácias acrescidas de solução salina e de água destilada foram, respectivamente, os controles hemolíticos, mínimo e máximo. Para eliminar a interferência das soluções formadoras do filme na absorbância, foram preparadas soluções controle, não havendo a adição da solução de hemácias. Todos os experimentos foram realizados em triplicata e expressos como porcentagem e concentração hemolítica média.

O nível de hemólise percentual foi calculado de acordo com a seguinte equação (5):

$$\% \text{ Hemólise} = [(At - An) \times 100] / (Ac - An) \quad (5)$$

Aqui: At é a absorvância da amostra de teste.

An é a absorvância do controle negativo (Solução salina).

Ac é a absorvância do controle positivo (Água destilada).

Análises Estatísticas

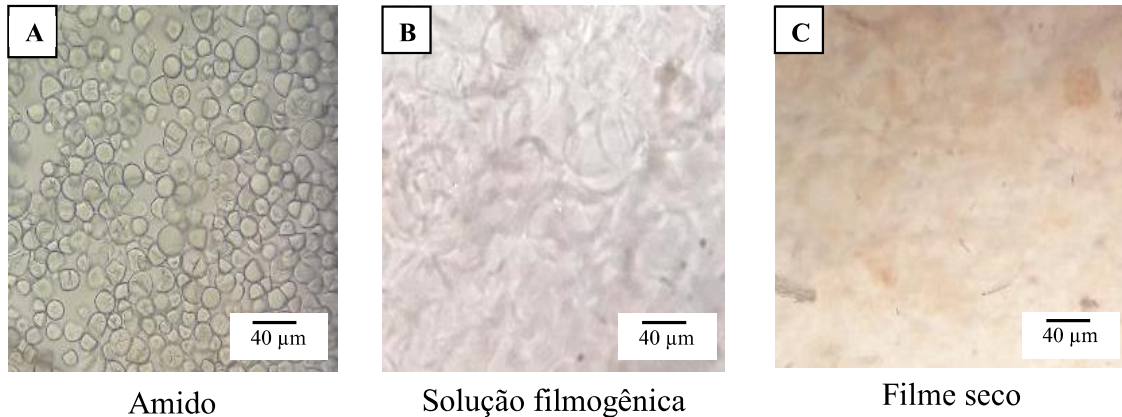
O programa GraphPad Prism 6 foi usado para análises dos dados. As comparações estatísticas entre os grupos foram analisadas usando o teste de Tukey. Um $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3. Resultados e Discussão

Microscopia óptica

O pó do mesocarpo foi avaliado microscopicamente por Brito (2015), tendo sido identificados setes tipos de grãos de amido com morfologias diferentes, sendo esta caracterização útil para avaliar a autenticidade ou a origem vegetal desse produto. Os amidos de uma maneira geral quando analisados microscopicamente podem ter suas origens identificadas através da morfologia de seu grão, como de milho, arroz, mandioca. Este trabalho foi utilizado como parâmetro para a comprovação da autenticidade do amido testado (Figura 1-A). Os grãos foram ainda analisados microscopicamente após tratamento com água à temperatura de 80°C. Na Figura 1-B, observa-se o intumescimento e a desestruturação dos grânulos de amido após a cocção à 80°C na solução utilizada para a fabricação do filme, a Figura 1-C demonstra a coloração do filme em tom de marrom e a presença de poucas fibras.

Figura 1. Microscopia óptica das amostras de amido de mesocarpo do coco babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.) (A), solução de gel formador do filme (B) e filme após secagem (C) (40X)



Fonte: Autora (2021)

Os filmes preparados à base de amido de mesocarpo de babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.) e *Aloe vera* (L.) Burm. f. apresentaram superfície lisa, boa maleabilidade e foram facilmente removidos das placas demonstrando o seu potencial como filme autossustentado, conforme mostrado na Figura 2.

Figura 2. Filme à base de amido de mesocarpo de babaçu



Fonte: Autora (2021)

Caracterização dos filmes

Dentre os objetivos de um bom curativo para feridas está a capacidade de promover a migração celular, para isso o curativo deve ter uma taxa de transmissão de vapor de água satisfatória, que juntamente com a capacidade de absorção de água irão promover o controle do balanço de fluidos. Os filmes foram avaliados quanto à homogeneidade, espessura, propriedades físicas e mecânicas.

Testes físicos

A Tabela 1 mostra os resultados das características físicas dos filmes de mesocarpo de babaçu sem e com *Aloe vera*, avaliando-se a influência desse composto bioativo nas concentrações de 5, 8 e 10% de *Aloe vera* em relação à massa base do filme.

Tabela 1: Teor de umidade (ω), espessura (δ), solubilidade em água (S) e permeabilidade ao vapor de água (PVA) de filmes de mesocarpo de babaçu e *Aloe vera*

Formulações	ω (%,b.u)	S (%,b.u)	δ (mm)	PVA (g.mm/m ² .dia.kPa)
FMSAV	12,38±1,31 ^a	23,46±3,59 ^{bc}	0,10±0,01 ^a	4,58±0,15 ^b
FMAV5%	9,84±0,99 ^a	11,73±1,70 ^c	0,11±0,01 ^a	5,82±0,80 ^b
FMAV8%	11,65±1,10 ^a	41,85±8,64 ^{ab}	0,12±0,02 ^a	8,13±0,67 ^a
FMAV10%	13,59±0,73 ^a	49,83±5,95 ^a	0,12±0,01 ^a	8,32±0,67 ^a

As mesmas letras na mesma coluna indicam que não há diferença significativa entre os valores das médias ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey.

Fonte: Autora (2021)

De acordo com essa tabela, o teor de umidade foi de 12,38% para o filme sem *Aloe vera* e para os filmes com *Aloe vera* aumentou de acordo a concentração desse componente, sendo o menor valor de 9,84%, para o filme com 5% de *Aloe vera* e o maior valor 13,59% para o filme com 10% de *Aloe vera*, o que pode estar relacionado a alta afinidade de *Aloe vera* com água

(Femenia et al., 2003; Pereira et al., 2013). Entretanto, estatisticamente estes valores não diferiram.

A solubilidade em água dos filmes seguiu o mesmo comportamento do teor de umidade, sendo de 23,46% para o filme sem *Aloe vera*. A solubilidade tornou-se maior com o aumento na concentração de *Aloe vera*, de acordo com a Tabela 1, variando entre 11,73% e 49,83%. Os resultados indicam que os filmes são pouco solúveis após a imersão em água destilada por 24 h, embora tenham aumentado com o aumento na proporção de *Aloe vera* o que pode ser devido a maior absorção de água. A massa solubilizada foi maior entre as amostras com 5% e 8% de *Aloe vera* ($p < 0,05$) e não estatisticamente diferente entre 8% e 10% de *Aloe vera* ($p > 0,05$), o que pode indicar uma redução da solubilidade a partir dessa concentração.

Conforme ilustrado na Tabela 1 a incorporação de *Aloe vera* na solução filmogênica não alterou significativamente a espessura dos filmes ($p > 0,05$); os valores variaram entre 0,10 e 0,12 mm. Foi observado comportamento parecido nas características de solubilidade e espessura encontradas nos filmes deste trabalho no estudo de Pereira et al. (2013) que avaliaram as características físicas de filmes de hidrogel à base de alginato com diferentes proporções de *Aloe vera*.

Os resultados de PVA encontrados foram considerados moderados, devido a possíveis falhas microestruturais que permitem a entrada de vapores, sendo 4,58 (g.mm)/(m².dia.kPa) para à base do filme. Este valor diferente estatisticamente dos filmes com *Aloe vera* ($p < 0,05$), que variaram de 5,82 a 8,32 (g.mm)/(m².dia.kPa). Entre os filmes com 8 e 10% de *Aloe vera* não houve diferença significativa ($p > 0,05$).

Um fator de grande influência na PVA é o material utilizado na formulação, além disso, condições ambientais, como umidade relativa, temperatura e velocidade do ar local, também podem influenciar no sucesso do curativo (Wu et al., 1995; Maniglia et al., 2019).

O mesocarpo de coco babaçu possui alta capacidade de intumescimento e, quando misturado ao glicerol, cria um sistema plastificante que mantém a umidade da matriz do biofilme controlada. Esse efeito sinérgico está associado ao processo de dispersão do mesocarpo de babaçu no glicerol, o que reduz a disponibilidade de grupos hidroxila para interagir com a água, fator determinante para o teor de umidade característico de cada filme (Da Silva et al., 2019). A presença da *Aloe vera* parece contribuir para o aumento desse efeito. Mais testes precisam ser realizados para comprovar essas interações.

Propriedades mecânicas

Na Tabela 2 estão apresentados dos valores de resistência à tração (TR), tensão de ruptura (ϵ), módulo de Young (E), de filmes de mesocarpo de babaçu e *Aloe vera*.

O conhecimento das propriedades mecânicas de estruturas poliméricas é importante para avaliar a qualidade dos filmes destinados ao uso como curativo. Os parâmetros mecânicos, químicos e estruturais e os parâmetros externos dos polímeros podem influenciar diretamente suas respostas mecânicas (Paixão et al., 2019). Das diversas características químicas e estruturais dos polímeros, algumas que alteram seu comportamento mecânico são cristalinidade, a presença de grupos polares e ligações cruzadas. Os seguintes parâmetros externos também podem influenciar o comportamento mecânico dos polímeros: a presença de um plastificante, elastômeros e o reforço com fibras, entre outros (da Silva Raposo et al., 2020). A Tabela 2 mostra que a tensão de ruptura que variaram de 1,10 a 2,35 MPa, não diferindo estatisticamente ao nível de 95% de confiança pelo teste de Tukey.

Entretanto, a maior tensão de ruptura pode estar relacionada ao número de grupos polares presentes no *Aloe vera*, que aumentam com o aumento na concentração. Isso resultou em uma interação maior entre as cadeias por meio de ligações secundárias, consequentemente aumentando a resistência mecânica do filme, ou seja, a *Aloe vera* usada nesta pesquisa poderia ter uma massa molar baixa e, portanto, tornam-se miscíveis com o polímero, que, quando incorporado, interagiu e ocupou fisicamente todo o espaço entre as cadeias poliméricas, tornando as interações entre elas difíceis e assim aumentando tensão de ruptura. No entanto, os resultados obtidos nesta pesquisa, foram inferiores aos obtidos em outros estudos utilizando mesocarpo de coco babaçu (Da Silva et al., 2019; da Silva Raposo et al., 2020; Lopes et al., 2020).

Tabela 2: Resistência à tração (TR), tensão de ruptura (e), módulo de Young (E), de filmes de mesocarpo de babaçu e *Aloe vera*

Formulações	TR (MPa)	e (%)	E (MPa)
FMSAV	1,10±0,27	14,98±17,86	105,54±95,42
FMAV5%	1,87±0,15	1,21±0,34	165,78±30,58
FMAV8%	1,94±1,12	1,39±0,25	197,09±105,27
FMAV10%	2,35±0,17	2,70±0,50	100,14±13,01

As mesmas letras na mesma coluna indicam que não há diferença significativa entre os valores das médias ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey.

Fonte: Autora (2021)

Os resultados obtidos demonstram que a adição de *Aloe vera* não alterou significativamente o alongamento na ruptura e módulo de Young dos filmes, conforme mostrado na Tabela 2, mesmo com a diminuição nos teores de amido e glicerol dentro dos filmes.

Segundo Paixão et al. (2019), o alongamento na ruptura é a porcentagem de mudança no comprimento do filme quando o filme é quebrado após um certo nível de força é aplicada. Como contrapartida, os filmes sem *Aloe vera* apresentaram valor maior para alongamento na ruptura, quando comparados com os que continham essa substância. Outro fato que pode ter ocorrido, é que com a adição do *Aloe vera* pode ter ocasionado a desplastificação do polímero (neste caso glicerol) fazendo com que o alongamento diminuísse.

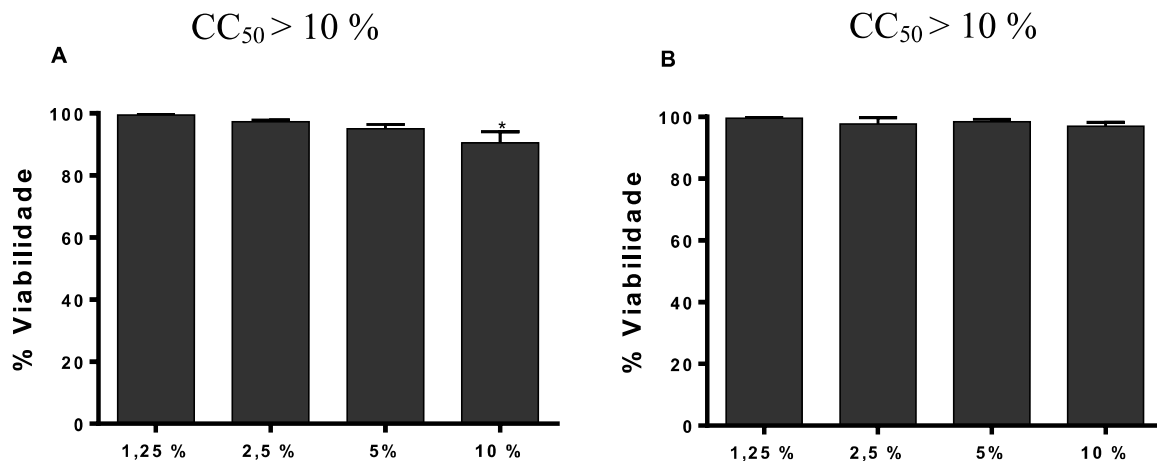
A presença do glicerol nos filmes tem influência significativa em suas propriedades mecânicas, causando redução na rigidez, diminuindo a tensão de ruptura e aumentando o alongamento na ruptura. Esse comportamento pode ser explicado pelo efeito plastificante do glicerol, que melhora o volume livre entre as cadeias poliméricas, reduzindo as interações polímero-polímero e aumentando a mobilidade das cadeias poliméricas (Pereira et al., 2013).

Considerando as espessuras médias e as formulações utilizadas na fabricação dos filmes os resultados demonstram que os filmes *casting* de mesocarpo de babaçu com *Aloe vera* são promissores para o desenvolvimento de curativos para proteção de feridas e absorção do exsudato. Mais testes precisam ser realizados para confirmar essas características.

Efeito citotóxico em macrófagos RAW 264.7 da solução filmogênica

Para as formulações testadas houve diminuição significativa da viabilidade dos macrófagos apenas na maior concentração da base do filme mais *Aloe Vera* 10 % ($p < 0.05$) (Figura 3). Como nenhuma das concentrações teve citotoxicidade acima de 50 %, a concentração citotóxica sobre 50 % dos macrófagos (CC_{50}) foi considerada como $CC_{50} > 10\%$. A elucidação sobre o mecanismo de ação desta matriz polimérica sobre os macrófagos RAW 264.7 necessita de maiores investigações.

Figura 3 – Efeito citotóxico em macrófagos RAW 264.7 após 72 h de tratamento



A – Base do filme + *Aloe vera*; B – base do filme. Os macrófagos RAW 264.7 foram incubados por 72 h à temperatura de 37°C em estufa a 5% de CO₂, na ausência e na presença de diferentes concentrações da base, e, posteriormente, a viabilidade celular foi avaliada pelo método de redução do 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolium brometo (MTT). O gráfico representa a média ± erro padrão da média de três experimentos independentes realizados em triplicata, considerando o controle (DMSO 0,5% em meio DMEM completo) como 100% de viabilidade. *One-way* ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey foi realizado para comparação entre os grupos, sendo $*p < 0,05$ ao controle.

Fonte: Autora (2021)

Os resultados obtidos concordam com os estudos de Carvalho, et al. (2018), que testaram o extrato de *Aloe vera* o qual apresentou baixa citotoxicidade em macrófagos. As propriedades antiinflamatórias dessa planta bloqueiam a inflamação e estimulam o crescimento de fibroblastos, acelerando o processo de cicatrização.

De Sousa Leal et al. (2018) identificaram uma baixa citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos Balb de filmes de mesocarpo de *Orbignya sp.* e carboximetilcelulose para aplicação como matriz de liberação de fármacos.

Os macrófagos desempenham um papel fundamental no início da inflamação e são metabolicamente ativos, sendo distribuídos no tecido conjuntivo o que influencia as funções locais e sistêmicas no reparo de lesões (Oishi & Manabe, 2018). Valores elevados de viabilidade celular de macrófagos em relação aos grupos controle são uma evidência importante que demonstra a capacidade da formulação de se associar a membranas biológicas (Santos et al., 2021).

Atividade hemolítica da solução filmogênica

A avaliação da citotoxicidade hemolítica é um dos métodos mais eficientes que analisa a hemólise provocada por uma substância (extrato de plantas medicinais e suas formulações) quando a mesma é incubada com uma suspensão padronizada de hemácias (de Haro Moreno et al., 2018).

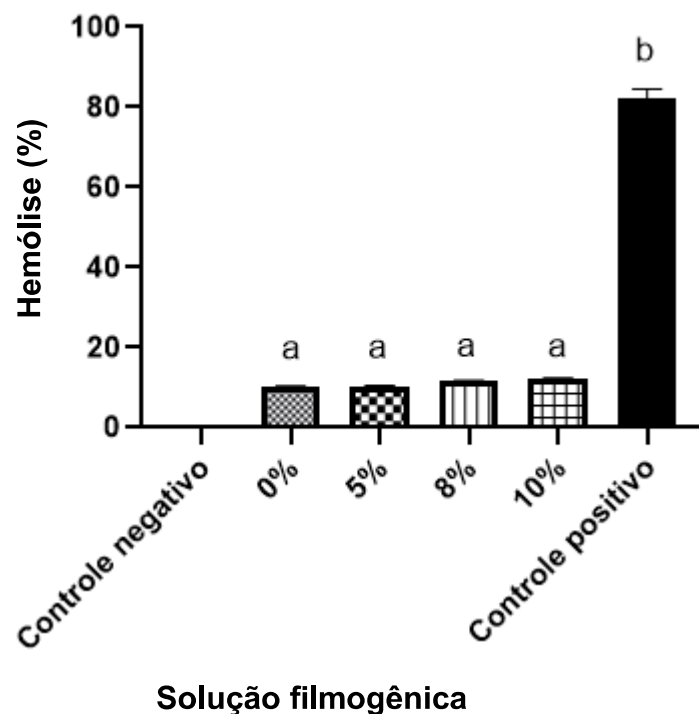
O uso de formulações em feridas pode promover acesso à corrente sanguínea, causando efeitos deletérios aos eritrócitos, portanto é importante avaliação do percentual de hemólise sanguínea para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (Maciel et al., 2002; Santos et al., 2020).

A Figura 4 mostra o perfil de hemólise das formulações da solução de mesocarpo em relação a concentração de *Aloe Vera*, nota-se que para a formulação com 0% de *Aloe vera* houve $10,27\% \pm 0,2309$ de hemólise, a de 5% de *Aloe vera* apresentou $10,47\% \pm 0,1155$, a de 8% de *Aloe vera* foi de $11,67\% \pm 0,1155$, enquanto que o produto com 10% de *Aloe vera* foi de $12,07\% \pm 0,3055$. O controle positivo da hemólise foi de $82,27\% \pm 2,301$. O controle positivo foi considerando estaticamente significativo com $p = 0,0002$. Observa-se que não houve diferença significativa no percentual de rompimento das hemácias com o aumento da concentração de *Aloe vera* na solução filmogênica.

Os resultados obtidos sugerem que o uso dessas formulações é seguro, baseado na comparação com o estudo de Dias et al. (2018) que avaliaram o efeito citotóxico do gel de *Aloe vera*, em que não houve taxa de hemólise significativa pelo teste de fragilidade osmótica que evidenciasse risco tóxico, concluindo que a substância pode ser utilizada de forma segura em

tratamento tópico de queimaduras e com atividade bacteriostática para os principais microrganismos responsáveis por infecção em pacientes queimados.

Figura 4: Efeito da solução filmogênica sobre hemácias humanas (atividade hemolítica) avaliado nas concentrações de 0, 5, 8 e 10% de *Aloe vera* em relação a massa base dos filmes



Letras diferentes nos dados foram considerados estatisticamente significativos de acordo com o teste de Tukey usando o ANOVA.

Fonte: Autora (2021)

A segurança do uso do extrato aquoso do mesocarpo de babaçu foi testada por De Araújo et al. (2013) que em seus ensaios de hemólise mostraram que a concentração de hemoglobina foi maior na cultura de hemácias tratadas com o extrato na concentração de 40 mg/mL do que quando tratadas com o controle, foi ainda observado um efeito imunomodulador apresentando uma participação no sistema complemento, possivelmente através da via das lectinas.

4. Conclusões

Os filmes apresentaram superfície lisa e boa maleabilidade, são autossustentados e estáveis. Foram avaliadas as características físicas dos filmes, que apresentaram teor de umidade de 12,38% para o FMSA, 9,84% para o FMAV 5%, 11,65% para o FMAV 8% e 13,59% para o FMAV 10%, não houve diferença estatística entre esses valores. A solubilidade para o FMSA é maior que FMAV, dentre os FMAV a solubilidade é diretamente proporcional a concentração. Os filmes são pouco solúveis após a imersão em água destilada por 24 horas. A espessura dos filmes não foi alterada significativamente com a incorporação de *Aloe vera*. Os resultados de PVA foram considerados moderados sendo 4,58 (g.mm)/(m².dia.kPa) para o FMSA. Este valor diferente estatisticamente dos filmes com *Aloe vera* ($p < 0,05$), que variaram de 5,82 a 8,32 (g.mm)/(m².dia.kPa), entre os filmes com 8 e 10% de *Aloe vera* não houve diferença significativa ($p > 0,05$).

As características mecânicas demonstraram tensão de ruptura variando de 1,10 a 2,35 MPa, sendo maior de acordo com o aumento na concentração de *Aloe vera*, o que pode estar relacionado com o aumento de grupos polares resultando em uma maior interação entre as cadeias por meio de ligações secundárias, consequentemente aumentando a resistência mecânica do filme. Esses resultados foram inferiores aos obtidos em outros estudos utilizando mesocarpo do coco babaçu. A adição de *Aloe vera* não alterou significativamente o alongamento na ruptura e módulo de Young dos filmes.

A citotoxicidade da solução filmogênica foi testada em macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 e em hemácias humanas, sendo considerada segura para a aplicação em superfícies de feridas.

As características observadas nas formulações dos filmes testados são promissoras no desenvolvimento de curativos para proteção de feridas e absorção do exsudato. Mais testes precisam ser realizados para confirmar essas características.

Agradecimentos

Agradecemos à CNPq, CAPES e FAPEMA pelo suporte financeiro e ao Laboratório de Engenharia de Produtos e Processos em Biorecursos da Universidade Federal do Maranhão pelo apoio, infraestrutura disponibilizada para a pesquisa, análise e discussão de dados.

Referências

- AOAC, Official Methods of Analysis AOAC (2007). International, Gaithersburg.
- Ashraf, R., Sofi, H. S., Malik, A., Beigh, M. A., Hamid, R., & Sheikh, F. A. (2019). Recent trends in the fabrication of starch nanofibers: Electrospinning and non-electrospinning routes and their applications in biotechnology. *Applied biochemistry and biotechnology*, 187(1), 47–74.
- ASTM International (2016) ASTM E96/E96M-16. In Standard test methods of water vapor transmission of materials. West Conshohocken.
- ASTM International ASTM D-882 (2012). Standard test method for tensile properties in thin films sheeting. In ASTM D882–18.: West Conshohocken.
- Azevedo, A. P. S., Farias, J. C., Costa, G. C., Ferreira, S. C., Aragao-Filho, W. C., Sousa, P. R., Pinheiro, M. T., Maciel, M. C., Silva, L. A., & Lopes, A. S. (2007). Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(1), 155–159.
- Batista, C. P., Torres, O. J. M., Matias, J. E. F., Moreira, A. T. R., Colman, D., Lima, J. H. F. de, Macri, M. M., Rauen Jr, R. J., Ferreira, L. M., & Freitas, A. C. T. de. (2006). Effect of watery extract of *Orbignya phalerata* (babassu) in the gastric healing in rats: Morfologic and tensiometric study. *Acta Cirurgica Brasileira*, 21, 26–32.
- Brito, M. C. A. (2015). Farmacovigilância em fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng. (babaçu). Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 112p.
- Caetano, N., Saraiva, A., Pereira, R., Carvalho, D., Pimentel, M. C. B., & Maia, M. B. S. (2002). Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. *Revista Brasileira de farmacognosia*, 12, 132–135.
- Carvalho, N. C., Guedes, S. A. G., Albuquerque-Júnior, R. L. C., de Albuquerque, D. S., de Souza Araújo, A. A., Paranhos, L. R., Camargo, S. E. A., & Ribeiro, M. A. G. (2018). Analysis of *Aloe vera* cytotoxicity and genotoxicity associated with endodontic medication and laser photobiomodulation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 178, 348–354.
- Da Silva, D. C., Lopes, I. A., Da Silva, L. J. S., Lima, M. F., Barros Filho, A. K. D., Villavélez, H. A., & Santana, A. A. (2019). Physical properties of films based on pectin and

- babassu coconut mesocarp. *International journal of biological macromolecules*, 130, 419–428.
- da Silva Raposo, A. K., Paixão, L. C., Rocha, A. A., Lopes, I. A., Santos, G. A. S., Ribeiro, G. A. C., de Menezes, A. S., Barros Filho, A. K. D., & Santana, A. A. (2020). Characterization of Biodegradable Films Produced from Mixtures of Alginate, Starch and Babassu Fibers. *Journal of Polymers and the Environment*, 1–15.
- De Almeida, R. R., Lacerda, L. G., Murakami, F. S., Bannach, G., Demiate, I. M., Soccol, C. R., da Silva Carvalho Filho, M. A., & Schnitzler, E. (2011). Thermal analysis as a screening technique for the characterization of babassu flour and its solid fractions after acid and enzymatic hydrolysis. *Thermochimica Acta*, 519(1–2), 50–54.
- de Araújo, E. M. M., de Almeida, C. S. C., Junior, J. M. F. G., & do Nascimento, F. R. F. (2013). Ativação in vitro do sistema complemento como mecanismo imunomodulador induzido pelo mesocarpo de babaçu. *Revista de Ciências da Saúde*, 15(1).
- de Haro Moreno, A., Possebon, L., Sant’ana, M., Souza, H. R., Pilon, M. M. I., & Girol, A. P. (2018). Avaliação da atividade antimicrobiana e citotoxicidade hemolítica em diferentes extratos vegetais. *Arquivos de Ciências Da Saúde*, 25(1), 11–12.
- de Sousa Leal, A., de Araújo, R., Souza, G. R., Lopes, G. L. N., Pereira, S. T., de Moraes Alves, M. M., Barreto, H. M., Carvalho, A. L. M., Ferreira, P. M. P., & Silva, D. (2018). In vitro bioactivity and cytotoxicity of films based on mesocarp of *Orbignya* sp. And carboxymethylcellulose as a tannic acid release matrix. *Carbohydrate polymers*, 201, 113–121.
- Dias, J. L., Lacerda, G. E., Cabral, J. B., Moreira, J. F., Dias, T., & do Nascimento, G. N. L. (2018). Propriedade antimicrobiana e potencial citotóxico in vitro do gel de Aloe vera: Uma discussão sobre o uso em queimaduras. *Scientia Plena*, 14(4).
- Eskandarinia, A., Kefayat, A., Rafienia, M., Agheb, M., Navid, S., & Ebrahimpour, K. (2019). Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: In vitro and in vivo studies. *Carbohydrate polymers*, 216, 25–35.
- Femenia, A., García-Pascual, P., Simal, S., & Rosselló, C. (2003). Effects of heat treatment and dehydration on bioactive polysaccharide acemannan and cell wall polymers from *Aloe barbadensis* Miller. *Carbohydrate polymers*, 51(4), 397–405.
- Fortes, T. S., Azevedo, A. P. S., Barroqueiro, E. S., Pinheiro, M. T., Guerra, R. N. M., Reis, A. S., Fialho, E. M. S., Assunção, A. K. M., & Nascimento, F. R. F. (2009).

- Desenvolvimento do Tumor de Ehrlich em Camundongos após incubação in vitro com mesocarpo de babaçu. *Revista de Ciências da Saúde*, 11, 11–18.
- Jithendra, P., Rajam, A. M., Kalaivani, T., Mandal, A. B., & Rose, C. (2013). Preparation and characterization of aloe vera blended collagen-chitosan composite scaffold for tissue engineering applications. *ACS applied materials & interfaces*, 5(15), 7291–7298.
- Khan, A. W., Kotta, S., Ansari, S. H., Sharma, R. K., Kumar, A., & Ali, J. (2013). Formulation development, optimization and evaluation of aloe vera gel for wound healing. *Pharmacognosy magazine*, 9(Suppl 1), S6.
- Lima, L. L., Bierhalz, A. C. K., & Moraes, Â. M. (2020). Influence of the chemical composition and structure design of electrospun matrices on the release kinetics of Aloe vera extract rich in aloin. *Polymer Degradation and Stability*, 179, 109233.
- Lopes, I. A., Paixão, L. C., da Silva, L. J. S., Rocha, A. A., Barros Filho, A. K. D., & Santana, A. A. (2020). Elaboration and characterization of biopolymer films with alginate and babassu coconut mesocarp. *Carbohydrate polymers*, 234, 115747.
- Maciel, M. A. M., Pinto, A. C., Veiga Jr, V. F., Grynberg, N. F., & Echevarria, A. (2002). Plantas medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. *Química nova*, 25(3), 429–438.
- Maniglia, B. C., Tessaro, L., Ramos, A. P., & Tapia-Blácido, D. R. (2019). Which plasticizer is suitable for films based on babassu starch isolated by different methods? *Food Hydrocolloids*, 89, 143–152.
- Nascimento, F. R., Barroqueiro, E. S., Azevedo, A. P. S., Lopes, A. S., Ferreira, S. C., Silva, L. A., Maciel, M. C., Rodriguez, D., & Guerra, R. N. (2006). Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. *Journal of ethnopharmacology*, 103(1), 53–58.
- Oishi, Y., & Manabe, I. (2018). Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *International immunology*, 30(11), 511–528.
- Oliveira, D. R. de. (2011). Estudo etnofarmacognóstico da saracuramirá (*Ampelozizyphus amazonicus* Ducke), uma planta medicinal usada por comunidades quilombolas do Município de Oriximiná-PA, Brasil. *Acta amaz*, 383–392.
- Oryan, A., T Naeini, A., Nikahval, B., & Gorjia, E. (2010). Effect of aqueous extract of Aloe vera on experimental cutaneous wound healing in rat. *Veterinarski arhiv*, 80(4), 509–522.

- Paixão, L. C., Lopes, I. A., Barros Filho, A. K. D., & Santana, A. A. (2019). Alginate biofilms plasticized with hydrophilic and hydrophobic plasticizers for application in food packaging. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(48), 48263.
- Pan, L., Zhang, X., & Gao, Q. (2021). Effects and mechanisms of histatins as novel skin wound-healing agents. *Journal of Tissue Viability*.
- Pathalamuthu, P., Siddharthan, A., Giridev, V. R., Victoria, V., Thangam, R., Sivasubramanian, S., Savariar, V., & Hemamalini, T. (2019). Enhanced performance of Aloe vera incorporated chitosan-polyethylene oxide electrospun wound scaffold produced using novel Spirograph based collector assembly. *International journal of biological macromolecules*, 140, 808–824.
- Pereira, R., Mendes, A., & Bártolo, P. (2013). Alginate/Aloe vera hydrogel films for biomedical applications. *Procedia CIRP*, 5, 210–215.
- Rennó, M. N., Barbosa, G. M., Zancan, P., Veiga, V. F., Alviano, C. S., Sola-Penna, M., Menezes, F. S., & Holandino, C. (2008). Crude ethanol extract from babassu (*Orbignya speciosa*): Cytotoxicity on tumoral and non-tumoral cell lines. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 80(3), 467–476.
- Rezler, R., & Poliszko, S. (2010). Temperature dependence of starch gel rheological properties. *Food Hydrocolloids*, 24(6–7), 570–577.
- Rodrigues, R. R. L., Nunes, T. A. L., de Araújo, A. R., Marinho Filho, J. D. B., da Silva, M. V., de Amorim Carvalho, F. A., Pessoa, O. D. L., Freitas, H. P. S., da Franca Rodrigues, K. A., & Araújo, A. J. (2021). Antileishmanial activity of cordiaquinone E towards *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *International Immunopharmacology*, 90, 107124.
- Santos, A. P. (2009). Extração e caracterização do amido do fruto-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hil) e elaboração de filmes biodegradáveis. *Mestrado (Dissertação)*. Anápolis.
- Santos, D. C. P., Gomes, P. D. B., Leite, D. S., Nova, B. G. V., Alves, M. B., Viana, P. R. S., Rodrigues, J. A., de Mattos-Guaraldi, A. L., Sabbadini, P. S., & Firmo, W. da C. A. (2020). Bioprospecção das atividades antioxidante, antibacteriana e antibiofilme contra *Corynebacterium ulcerans* e toxicidade de *Stryphnodendron coriaceum* Benth. *Scientia Plena*, 16(10).
- Santos, D. S., Morais, J. A. V., Vanderlei, Í. A., Santos, A. S., Azevedo, R. B., Muehlmann, L. A., Júnior, O. R., Mortari, M. R., da Silva, J. R., & da Silva, S. W. (2021). Oral

- delivery of fish oil in oil-in-water nanoemulsion: Development, colloidal stability and modulatory effect on in vivo inflammatory induction in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110980.
- Silva, S. S., Popa, E. G., Gomes, M. E., Cerqueira, M., Marques, A. P., Caridade, S. G., Teixeira, P., Sousa, C., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2013). An investigation of the potential application of chitosan/alginate-based membranes for regenerative medicine. *Acta biomaterialia*, 9(6), 6790–6797.
- Surjushe, A., Vasani, R., & Saple, D. G. (2008). Aloe vera: A short review. *Indian journal of dermatology*, 53(4), 163.
- Tapia-Blácido, D. R., do Amaral Sobral, P. J., & Menegalli, F. C. (2011). Optimization of amaranth flour films plasticized with glycerol and sorbitol by multi-response analysis. *LWT-Food Science and Technology*, 44(8), 1731–1738.
- Teixeira, M. A. (2008). Babassu—A new approach for an ancient Brazilian biomass. *Biomass and Bioenergy*, 32(9), 857–864.
- Tummalapalli, M., Berthet, M., Verrier, B., Deopura, B. L., Alam, M. S., & Gupta, B. (2016). Composite wound dressings of pectin and gelatin with aloe vera and curcumin as bioactive agents. *International journal of biological macromolecules*, 82, 104–113.
- Wu, P., Fisher, A. C., Foo, P. P., Queen, D., & Gaylor, J. D. S. (1995). In vitro assessment of water vapour transmission of synthetic wound dressings. *Biomaterials*, 16(3), 171–175.
- Yang, Z.-G., Sun, H.-X., & Fang, W.-H. (2005). Haemolytic activities and adjuvant effect of *Astragalus membranaceus* saponins (AMS) on the immune responses to ovalbumin in mice. *Vaccine*, 23(44), 5196–5203.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os polímeros naturais têm demonstrado inúmeras vantagens em relação aos polímeros sintéticos para o desenvolvimento de curativos para o tratamento de feridas. Isto é possível devido a suas propriedades como alta resistência mecânica, porosidade, estabilidade química, biocompatibilidade e biodegradabilidade.

Eles são obtidos de diversas fontes, no entanto há mais relatos de aplicações na engenharia de tecidos daqueles de origem animal, apesar dos polímeros oriundos de plantas como amido e celulose serem mais abundantes. Diversas pesquisas têm atuado no sentido de melhorar as propriedades mecânicas e diminuir a hidrofobicidade destes materiais para viabilizar sua aplicação com maior eficiência, através de associação com outras substâncias e assim superar os principais entraves da cicatrização que incluem dor, inflamação, odor, infecções, demora no tratamento e os custos associados.

Com base na revisão bibliográfica realizada, observou-se que poucos curativos à base de polímeros naturais, que combinem eficiência e baixo custo estão disponíveis no mercado. Deste modo, é louvável, o desenvolvimento de novas tecnologias mais simples, econômicas e igualmente eficientes, que valorizem matérias-primas encontradas em regiões menos desenvolvidas.

Os filmes à base de amido de mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng e extrato glicólico de *Aloe vera* (L.) Burm. f., desenvolvidos neste trabalho, mostraram-se estáveis e autossustentados, sendo facilmente removidos da placa de suporte. O estudo das características físicas e mecânicas dos filmes produzidos foram favoráveis para o auxílio na reparação tecidual. As soluções filmogênicas tiveram citotoxicidade segura para as aplicações tópicas, com valores elevados de viabilidade celular para macrófagos RAW 264.7 em relação aos grupos controle.

Estudos têm mostrado o benefício da aplicação desses biomateriais em termos de prevenção de danos teciduais, aliados às suas propriedades de biocompatibilidade e reabsorção, promovendo a cicatrização. Mais testes precisam ser realizados para confirmar essas características.

Como perspectivas futuras o grupo de pesquisa pretende realizar testes como de Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), para identificar a interação entre os compostos presentes no filme, Microscopia Eletrônica de Varredura, para avaliar a morfologia do material e testes de citotoxicidade e cicatrização *in vivo*.

REFERÊNCIAS

- AHMED, T. A. E. et al. Processed eggshell membrane powder: Bioinspiration for an innovative wound healing product. **Materials Science and Engineering: C**, v. 95, p. 192-203, 2019.
- ALBIERO, D. et al. Proposta de uma máquina para colheita mecanizada de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.) para a agricultura familiar. **Acta amazônica**, 2007.
- ALMEIDA, R. R.; LACERDA, L. G.; MURAKAMI, F. S.; BANNACH, G. DEMIATE, I. M.; SOCCOL, C. R.; FILHO, M. A. S. C.; SCHNITZLER, E. Thermal analysis as a screening technique for the characterization of babassu flour and its solid fractions after acid and enzymatic hydrolysis. **Thermochimica Acta**, p. 50–54, 2011.
- ALVES, E. O. Potencial terapêutico de Aloe vera (*Aloe barbadensis*): Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 2, 2020.
- ASHRAF, R. et al. Recent trends in the fabrication of starch nanofibers: electrospinning and non-electrospinning routes and their applications in biotechnology. **Applied biochemistry and biotechnology**, v. 187, n. 1, p. 47-74, 2019.
- AZEVEDO, A. P. S. et al. Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. **Journal of ethnopharmacology**, v. 111, n. 1, p. 155-159, 2007.
- AZEVEDO, A. P. S.; BARROQUEIRO, E. S. B.; GUERRA, R. N. M.; NASCIMENTO, F. R. F. Desenvolvimento do tumor de Ehrlich em camundongos após incubação *in vitro* com mesocarpo de Babaçu. **Revista de Ciência e Saúde**, v. 11, n. 1, p. 11-18, 2009.
- BARROQUEIRO, E. S. B. et al. Immunomodulatory and antimicrobial activity of babassu mesocarp improves the survival in lethal sepsis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016.
- BATISTA, C. P. et al. Effect of watery extract of *Orbignya phalerata* (babassu) in the gastric healing in rats: morfologic and tensiometric study. **Acta cirurgica brasileira**, v. 21, p. 26-32, 2006.
- BEZERRA, O. B. **Localização de postos de coleta para apoio ao escoamento de produtos extrativistas: um estudo de caso aplicado ao babaçu**. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Setor de Engenharia, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis – SC. 1995.
- BIALIK-WAŚ, K. et al. Advanced SA/PVA-based hydrogel matrices with prolonged release of Aloe vera as promising wound dressings. **Materials Science and Engineering: C**, p. 111667, 2020.
- BOATENG, J.; CATANZANO, O. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 11, p. 3653-3680, 2015.

BOUDREAU, M. D.; BELAND, F. A. An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (miller), *Aloe vera*. **Journal of Environmental Science and Health Part C**, v. 24, n. 1, p. 103–154, 2006.

BRODERICK, Nancy. Understanding chronic wound healing. **The Nurse Practitioner**, v. 34, n. 10, p. 16-22, 2009.

BRITO, M. C. A. Farmacovigilância em fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng. (babaçu). Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 112p, 2015.

CAETANO, N. et al. Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como antiinflamatório. **Revista Brasileira de farmacognosia**, v. 12, p. 132-135, 2002.

CÁRDENAS, W., et al. "Preparation of potato starch microfibrils obtained by electro wet spinning." *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. Vol. 138. No. 1. IOP Publishing, 2016.

CAVALLARI, M. M.; TOLEDO, M. M. What is the name of the babassu? A note on the confusing use of scientific names for this important palm tree. **Rodriguésia**, v. 67, n. 2, p. 533-538, 2016.

COATS, E. R. et al. Production of natural fiber reinforced thermoplastic composites through the use of polyhydroxybutyrate-rich biomass. **Bioresource Technology**, v. 99, n. 7, p. 2680-2686, 2008.

CHAKRABORTY, I. et al. Bioactive polysaccharides from natural sources: A review on the antitumor and immunomodulating activities. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, p. 101425, 2019.

CINELLI, B. A. et al. Granular starch hydrolysis of babassu agroindustrial residue: A bioprocess within the context of biorefinery. **Fuel**, v. 124, p. 41-48, 2014.

DA SILVA, D. C. et al. Physical properties of films based on pectin and babassu coconut mesocarp. **International journal of biological macromolecules**, v. 130, p. 419-428, 2019.

DAUDTA, R. M.; GUERREIRO, I. C. K.; OLIVEIRA, F. C.; THYSC, R. C. S.; MARCZAA, L. D. F. Determination of properties of pinhão starch: Analysis of its applicability as pharmaceutical excipient. **Industrial Crops and Products**. v. 52, p 420– 429, 2014.

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

DE SOUSA LEAL, Antonia et al. In vitro bioactivity and cytotoxicity of films based on mesocarp of *Orbignya* sp. and carboxymethylcellulose as a tannic acid release matrix. **Carbohydrate polymers**, v. 201, p. 113-121, 2018.

ESKANDARINIA, A. et al. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: In vitro and in vivo studies. **Carbohydrate polymers**, v. 216, p. 25-35, 2019.

FLORA DO BRASIL (2019). Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.floradobrasil.jbrj.gov.br/>>. Acesso em: 04 Jan. 2021.

FORTES, T. S. et al. Desenvolvimento do tumor de Ehrlich em camundongos após incubação *in vitro* com mesocarpo de Babaçu. **Revista de Ciência e Saúde**, v. 11, n. 1, p. 11-18, 2009.

FRADE, M. A. Cipriani et al. The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 1, p. 45-51, 2012.

GUERRA, R. N. M. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 1, p. 1-5, 2011.

HASHEMI, S. A.; MADANI, S. A.; ABEDIANKENARI, S. The review on properties of Aloe vera in healing of cutaneous wounds. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

HEMAMALINI, Thillaipandian; DEV, Venkateshwarapuram Rengaswami Giri. Comprehensive review on electrospinning of starch polymer for biomedical applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 106, p. 712-718, 2018.

HOFFMANN, R. et al. Impact of the Natural Filler Babassu on the Processing and Properties of PBAT/PHB Films. **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, p. 105472, 2019.

HOOVER, Ratnajothi. Composition, molecular structure, and physicochemical properties of tuber and root starches: a review. **Carbohydrate polymers**, v. 45, n. 3, p. 253-267, 2001.

ITURRIAGA, L. B.; MISHIMA, B. L.; ANON, M. C. A study of the retrogradation process in five argentine rice starches. **LWT-Food Science and Technology**, v. 43, p. 670-674, 2010.

KASIEWICZ, L. N.; WHITEHEAD, K. A. Recent advances in biomaterials for the treatment of diabetic foot ulcers. **Biomaterials science**, v. 5, n. 10, p. 1962-1975, 2017.

LIMA, M. H. M; ARAÚJO, E. P. Diabetes Mellitus e o Processo De Cicatrização Cutânea. **Cogitare Enferm.** 18(1):170-2, Jan/Mar, 2013.

LIU, G. et al. Electrospun starch nanofibers: Recent advances, challenges, and strategies for potential pharmaceutical applications. **Journal of Controlled Release**, v. 252, p. 95-107, 2017.

LOPES, I. A. et al. Elaboration and characterization of biopolymer films with alginate and babassu coconut mesocarp. **Carbohydrate polymers**, v. 234, p. 115747, 2020.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte II Cicatrization: current concepts and auxiliary resources-Part II. **An Bras Dermatol**, v. 78, n. 5, p. 525-542, 2003.

- MANIGLIA, B. C. et al. Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. **Food hydrocolloids**, v. 70, p. 383-391, 2017.
- 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 Hydrocolloids**, 89, 143–152. 2019.
- MESQUITA, M. L. R.; ANDRADE, L. A.; PEREIRA, W. E. Banco de sementes do solo em áreas de cultivo de subsistência na floresta ombrófila aberta com babaçu (*Orbygnia phalerata* Mart.) no Maranhão. **Revista Árvore**, v. 38, n. 4, p. 677-688, 2014.
- MOORE, Keith et al. Prediction and monitoring the therapeutic response of chronic dermal wounds. **International wound journal**, v. 3, n. 2, p. 89-98, 2006.
- MURUGESAN, M. P. et al. Evaluation of anti-cancer activity of phytosomes formulated from aloe vera extract. **Materials Today: Proceedings**, 2020.
- NASCIMENTO, F. R. F. et al. Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. **Journal of ethnopharmacology**, v. 103, n. 1, p. 53-58, 2006.
- NASSERI, R.; MOHAMMADI, N. Modeling of starch retrogradation onset in its aqueous solution using thermoreversible gelation concept. **Carbohydrate Polymers**. v. 99, p. 325 - 330, 2014.
- NI, Y.; YATES, K. M.; TIZARD, I. R. **Aloe polysaccharides**. [s.l.] CRC Press: Boca Raton, 2004.
- OLIVEIRA, J. Extração e caracterização de pectina da farinha do mesocarpo de Babaçu. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Rondonia. Ariquemes - RO, 2019.
- ORYAN, A. et al. Effect of aqueous extract of Aloe vera on experimental cutaneous wound healing in rat. **Veterinarski arhiv**, v. 80, n. 4, p. 509–522, 2010.
- PASCHOU, S. A. et al. Pain management of chronic wounds: Diabetic ulcers and beyond. **Maturitas**, v. 117, p. 17-21, 2018.
- PAWAR, H. A.; KAMAT, S. R.; CHOUDHARY, P. D. An overview of natural polysaccharides as biological macromolecules: their chemical modifications and pharmaceutical applications. **Biology and Medicine**, v. 7, n. 1, p. 1, 2015.
- PEREIRA, R. et al. Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 52, p. 221–230, 2013.
- RENNÓ, M. N. et al. Crude ethanol extract from babassu (*Orbignya speciosa*): cytotoxicity on tumoral and non-tumoral cell lines. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 80, n. 3, p. 467-476, 2008.
- REZLER, R.; POLISZKO, S. Temperature dependence of starch gel rheological properties. **Food Hydrocolloids**, v. 24, p. 570-577, 2010.

SANTOS, A. P. Extração e caracterização do amido do fruto-dolobo (*Solanum lycocarpum* St. Hil) e elaboração de filmes biodegradáveis. Mestrado em Ciências Moleculares. Universidade Estadual de Goiás. Anápolis-GO. 2009.

SILVA, M. C. P. da et al. Antileishmanial and Immunomodulatory Effect of Babassu-Loaded PLGA Microparticles: A Useful Drug Target to Leishmania amazonensis Infection. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.

SIRAKOV, N. et al. A stage-structured hierarchical Bayes model for the babassu palm tree population dynamics—Estimated from anthropogenic open area data sets. **Ecological Modelling**, v. 400, p. 14-26, 2019.

SONAMUTHU, J. et al. MMP-9 Responsive Dipeptide-templated Natural Protein hydrogel-based Wound dressings for accelerated healing action of Infected diabetic wound. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2019.

SOUZA, M. H. S. L.; MONTEIRO, C. A.; FIGUEREDO, P. M. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; SWEAH, Z. J.; MOHAMMED, A. J. Study of mechanical properties behaviour of biodegradable blends based on wood adhesive, lactic acid, polyvinyl alcohol, and aloe Vera. **Materials Today: Proceedings**, 2021.

SRICHUWONG, S.; SUNARTI, T. C.; MISHIMA, T.; ISONO, N.; HISAMATSU, M. Starches from different botanical sources I: Contribution of amylopectin fine structure to thermal properties and enzyme digestibility. **Carbohydrate Polymers**, v. 60, n. 4, p. 529-538, 2005.

TEIXEIRA, M. A. Babassu - A new approach for an ancient Brazilian biomass. **Biomass and Bioenergy**, v. p. 857 - 864, 2008.

TROPICOS.ORG. Missouri Botanical Garden. Disponível em: <<http://www.tropicos.org>>. Acesso em: 04 Jan. 2021.


VICENTINI, N. M. **Elaboração e caracterização de filmes comestíveis à base de fécula de mandioca para uso em pós-colheita**. Tese (Doutorado). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Agrônômicas da UNESP, Campus de Botocatu, Botocatu. p. 198, 2003.

VINHALA, J. O.; LIMA, C. F.; BARBOSA, L. C. A. Analytical pyrolysis of the kernel and oil of babassu palm (*Orbignya phalerata*). **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 107, p. 73–81, 2014.

WEI, S. et al. Bi-layer supramolecular polydimethylsiloxane elastomer film: Synthesis, characterization, and application in wound dressing on normal and diabetic rat. **Reactive and Functional Polymers**, v. 141, p. 21-32, 2019.

ANEXOS

ANEXO I

 Journal of Integrative Medicine

[# Home](#)

[/ Author](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Journal of Integrative Medicine

Manuscript ID

JIM-01-2021-RE-0089

Title

PROGRESS IN THE COMPOSITION OF NATURAL POLYMER-BASED DRESSINGS: DEVELOPMENT IN THEIR FORMULATION

Authors

Araruna, Fernanda

Araruna, Felipe

Pereira, Luciana

Brito, Maria

Rodrigues, Carla

Sousa, Leydianne

Borges, Antônio

Borges, Marilene

Nunes, Lívio

Coutinho, Denise

Date Submitted

25-Jan-2021

ANEXO II

31/01/2021 Fernanda Oliveira Sousa Araruna, Desenvolvimento e caracterização de filmes curativos a base de mesocarpo de *Attalea speciosa* Ma...

Research, Society and Development Tarefas 0 Português (Brasil) Ver o Site nandiveira



12520 / Oliveira Sousa Araruna et al. / Desenvolvi... [Biblioteca da Submissão](#)

Submissões

Fluxo de Trabalho **Publicação**

Submissão **Avaliação** Edição de Texto Editoração

Arquivos da Submissão [Q Buscar](#)

▶	 161081-1	nandiveira, Manuscrito.docx	janeiro 31, 2021	Artigo Arquivo
▶	 161082-1	nandiveira, PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1732522.pdf	janeiro 31, 2021	Aprovação do Comitê de Ética

[Baixar Todos os Arquivos](#)

Discussão da pré-avaliação [Adicionar comentários](#)

Nome	De	Última resposta	Respostas	Fechado
▶ Comentários para o editor	nandiveira 2021-01-31 06:58	-	0	<input type="checkbox"/>

ANEXO III

Publicações realizadas no doutoramento.

1. PEREIRA, LUCIANA PATRÍCIA LIMA ALVES; Ribeiro, Edilene Carvalho Gomes; BRITO, MARIA CRISTIANE ARANHA; Silveira, Daniella Patrícia Brandão; **ARARUNA, FERNANDA OLIVEIRA SOUSA**; Araruna, Felipe Bastos; LEITE, JOSÉ ANTONIO COSTA; DIAS, ANDRESSA ALMEIDA SANTANA; FIRMO, WELLYSON DA CUNHA ARAÚJO; Borges, Marilene Oliveira da Rocha; BORGES, ANTÔNIO CARLOS ROMÃO; COUTINHO, DENISE FERNANDES. Essential oils as molluscicidal agents against schistosomiasis transmitting snails. ACTA TROPICA ^{JCR}, v. 1, p. 105489, 2020. (QUALIS A1)
2. BASTOS ARARUNA, FELIPE; **OLIVEIRA SOUSA ARARUNA, FERNANDA**; LIMA ALVES PEREIRA, LUCIANA PATRÍCIA; ARANHA BRITO, MARIA CRISTIANE; VERAS QUELEMES, PATRICK; DE ARAÚJO-NOBRE, ALYNE RODRIGUES; DE OLIVEIRA, TAIANE MARIA; DA SILVA, DURCILENE ALVES; DE SOUZA DE ALMEIDA LEITE, JOSÉ ROBERTO; FERNANDES COUTINHO, DENISE; DA ROCHA BORGES, MARILENE OLIVEIRA; ROMÃO BORGES, ANTÔNIO CARLOS. Green syntheses of silver nanoparticles using babassu mesocarp starch (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.) and their antimicrobial applications. ENVIRONMENTAL NANOTECHNOLOGY, MONITORING & MANAGEMENT, v. 13, p. 100281-100281, 2019. (QUALIS A3)
3. PEREIRA, LUCIANA PATRÍCIA LIMA ALVES; DIAS, CLARICE NOLETO; MIRANDA, MILENA VALADAR; FIRMO, WELLYSON DA CUNHA ARAÚJO; ROSA, CARLIANE DOS SANTOS; SANTOS, PRISCILA FREITAS; BRITO, MARIA CRISTIANE ARANHA; **ARARUNA, FERNANDA OLIVEIRA SOUSA**; Araruna, Felipe Bastos; SILVA-SOUZA, NÊUTON; COUTINHO, DENISE FERNANDES. Molluscicidal effect of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns latex on *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* host snail. REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO ^{JCR}, v. 59, p. 85-90, 2017. (QUALIS B1)

Capítulos de livros publicados

1. BRITO, MARIA CRISTIANE ARANHA; PEREIRA, LUCIANA PATRÍCIA LIMA ALVES; **ARARUNA, FERNANDA OLIVEIRA SOUSA**; ARARUNA, FELIPE BASTOS; SANTOS, JOYCE PEREIRA; ARRUDA, MARIANA OLIVEIRA; FIRMO, WELLYSON DA CUNHA ARAÚJO; DIAS, ANDRESSA ALMEIDA SANTANA; NEIVA, FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL; BORGES, MARILENE OLIVEIRA DA ROCHA; BORGES, ANTONIO CARLOS ROMÃO; COUTINHO, DENISE FERNANDES. Bioprospecção como ferramenta para a descoberta de novos insumos farmacológicos. Tópicos nas Ciências da Saúde Volume II. xed. Pantanal Editora, 2020, v., p. 67-86.
2. ARARUNA, FELIPE BASTOS; **ARARUNA, FERNANDA OLIVEIRA SOUSA**; PEREIRA, LUCIANA PATRÍCIA LIMA ALVES; BRITO, MARIA CRISTIANE ARANHA; QUELEMES, PATRICK VERAS; ARAÚJO-NOBRE, ALYNE RODRIGUES DE; DE OLIVEIRA, TAIANE MARIA; DA SILVA, DURCILENE ALVES; LEITE, JOSÉ ROBERTO DE SOUZA DE ALMEIDA; FIRMO, WELLYSON DA CUNHA ARAÚJO; COUTINHO, DENISE FERNANDES; BORGES, MARILENE OLIVEIRA DA ROCHA; BORGES, ANTÔNIO CARLOS ROMÃO. Nanopartículas de prata à base de amido de mesocarpo do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.): características e potencialidades. Tópicos em ciências da saúde. xed.: Pantanal Editora, 2020, v. , p. 16-
3. PEREIRA, LUCIANA PATRÍCIA LIMA ALVES; BRITO, MARIA CRISTIANE ARANHA; **ARARUNA, FERNANDA OLIVEIRA SOUSA**; ARARUNA, FELIPE BASTOS; BORGES,

MARILENE OLIVEIRA DA ROCHA; BORGES, ANTÔNIO CARLOS ROMÃO; FIRMO, WELLYSON DA CUNHA ARAÚJO; COUTINHO, DENISE FERNANDES. ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA: ASPECTOS GERAIS E O USO DE MOLUSCICIDAS VEGETAIS COMO ALTERNATIVA PARA O CONTROLE. Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa 10. xed.: Atena Editora, 2020, v. , p. 86-112.

4. ROSA FILHO, CÉSAR ZACARIAS FERREIRA; **ARARUNA, FERNANDA OLIVEIRA SOUSA**; SILVA, MARÍLIA DE FÁTIMA GOMES; FERREIRA, RACILDA MARIA NOBREGA. MOBILIZAÇÃO PRECOCE: PROTOCOLOS DE ABORDAGENS QUE CONTRIBUEM PARA REDUZIR AS DISFUNÇÕES NEUROMUSCULARES DECORRENTES DO PERÍODO DE INTERNAÇÃO. DIÁLOGOS INTERDISCIPLINARES EM PESQUISA: cenários contemporâneos no campo dos Direitos Sociais, Educação e Saúde. 1ed.São Paulo: Garcia Edizioni, 2019, v. 1, p. 289-306.
5. PEREIRA, LUCIANA PATRÍCIA LIMA ALVES; ARARUNA, FELIPE BASTOS; **ARARUNA, FERNANDA OLIVEIRA SOUSA**; BRITO, MARIA CRISTIANE ARANHA; SILVEIRA, DANIELLA PATRÍCIA BRANDÃO; RIBEIRO, EDILENE CARVALHO GOMES; BORGES, ANTÔNIO CARLOS ROMÃO; DE ANDRADE, MARCELO SOUZA; LEAL, EMYGDIA ROSA DO RÊGO BARROS PIRES; COUTINHO, DENISE FERNANDES. Molecular Aspects of Species of the Genus Aedes with Epidemiological Importance. Parasitology Research Monographs. 1ed.: Springer International Publishing, 2018, v., p. 305-321.

Participação em Projetos

EDITAL FAPEMA Nº 002/2019 - UNIVERSAL-01163/19 - PARTICIPANTE

EDITAL FAPEMA Nº 002/2018 - UNIVERSAL-01472/18 - PARTICIPANTE

EDITAL FAPEMA Nº 31/2016 - UNIVERSAL-01207/17 - PARTICIPANTE

EDITAL FAPEMA Nº 40/2015- UNIERSAL-01631/16 – COORDENADORA DO PROJETO