

PRODUÇÃO DE FILMES BIOPOLIMÉRICOS INCORPORADOS COM BIOATIVOS FITOTERÁPICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ana Caroline Carvalho Santos¹

Diego Roberto da Cunha Pascoal²

RESUMO

O estudo da produção de filmes biopoliméricos incorporados com bioativos é incentivada pela busca de tratamentos alternativos para lesões de pele, os quais acometem milhões de pessoas pelo mundo, causando custos tanto do ponto de vista econômico quanto social. Com o objetivo de ampliar as propriedades dos curativos, como ação cicatrizante, capacidade anti-inflamatória e antimicrobiana podem ser incorporados bioativos, de fontes animais ou vegetais, com o intento de modular as fases de cicatrização de feridas agudas ou crônicas. Nessa revisão, examinamos os processos de produção de filmes biopoliméricos e os bioativos estudados recentemente com o objetivo de maximizar os resultados do tratamento de lesões do ponto de vista custo-benefício. Para isso, foram efetuadas pesquisas utilizando bases de dados eletrônicos incluindo Science Direct e PubMed, com artigos publicados entre os anos de 1994 e 2018. Observou-se que, no gerenciamento de tratamento de lesões de pele, a utilização de filmes biopoliméricos incorporados com bioativos diminuem o tempo e os custos totais de tratamento devido a maior eficiência no processo de cicatrização.

Palavras-chave: Filmes, bioativos, curativos biopoliméricos, processo de incorporação.

1 INTRODUÇÃO

Ao redor do mundo, lesões de pele são recorrentes durante a vida humana, devido feridas agudas e/ou feridas crônicas demandando tratamento adequado para a restauração da integridade anatômica e funcional do tecido lesionado, o qual, conseqüentemente, impetra custos financeiros aos sistemas de saúde pública e privada. Sendo que, o tratamento de feridas de qualquer tipo, podem ainda ser dificultado em pacientes com comorbidades prognósticas (quando uma doença predispõe o desenvolvimento de outras), como imunocomprometimento (mecanismos de combate a infecções comprometidos), diabetes, alcoolismo, fibrose, uremia, dentre outras (GUO; DIPIETRO, 2010). Além disso, os prejuízos sociais e econômicos, podem ser ampliados devido ao planejamento, prevenção, tratamento e

¹ Graduanda em Engenharia Química, Universidade Católica do Salvador, anacc.santos@ucsal.edu.br

² Docente em Engenharia Civil, Universidade Católica do Salvador, diego.pascoal@pro.ucsal.br

gerenciamento insatisfatório e/ou inadequado (JÄRBRINK et. al, 2017; SEN et. al, 2009).

Para aplicações médicas ou farmacêuticas em lesões de pele, o uso e produção de biopolímeros atualmente tornou-se uma área de estudo intensivamente estudado relacionando-se a liberação controlada de bioativos associada à disponibilidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade das substâncias utilizadas (SHARMA et al, 2013; AGYARE et. al, 2016).

Com o objetivo de maximizar o tratamento de feridas, a incorporação de bioativos em matrizes sólidas, como os polímeros, possibilitam aos utensílios médicos atuação mais abrangente nas etapas de cicatrização comparado aos curativos tradicionais, por isso, sendo denominados curativos ativos ou bioativos. A denominação bioativo é dado a qualquer composto extraído de fontes naturais animais ou vegetais, geralmente, partes de plantas como folhas, flores, frutos, raízes etc, com capacidade de alterar/modular processos metabólico implicando em benefícios para a saúde humana são denominados bioativos (AZMIR, 2013; BOATENG et. al, 2015; SAHANA; REKHA, 2018). Entre 2007 e 2017, observou-se uma evolução descontínua na publicação de patentes relacionados a tecnologia de curativos incorporados e uma crescente exponencial nos últimos 5 anos, dando destaque a países como Estado Unidos e China no investimento dessa rota tecnológica (SANTOS; PASCOAL, 2018).

Em vista disso, esta revisão bibliográfica tem como objetivo ressaltar as potencialidades de tratamento das lesões de pele utilizando filmes biopoliméricos incorporados com bioativos como uma terapia eficiente em aspectos fisiológicos e financeiros.

2 DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada com a consulta de artigos de pesquisa quantitativa, qualitativas e revisões publicadas na base de dados eletrônicos do Science Direct e PubMed. A busca de dados ocorreu entre Março e Maio de 2019, coletando documentos escritos em inglês e português entre 1994 e 2018 para

análise da evolução do tema no meio acadêmico. As palavras-chaves utilizadas foram: biopolymer films; bioactives incorporated; chronic wounds; wound costs;

2.1 Tipos e custos de lesões de pele

Feridas são consideradas aberturas ou rompimentos físico da pele, os quais afetam não somente a integridade anatômica da pele, como também sua função (AGYARE et. al, 2016; LAZARUS et. al, 1994; SHARMA et. al, 2013). Em relação à capacidade de cicatrização, as feridas podem ser denominadas agudas quando são resultado de, geralmente, lesões mecânicas (abrasões, perfurações ou feridas cirúrgicas) ou lesões químicas (efeitos de radiação, eletricidade, produtos químicos corrosivos ou fontes térmicas). Sendo que, as feridas agudas restauram sua anatomia e funcionalidade dentre 8 - 12 semanas (AGYARE et. al, 2016; BOATENG et. al, 2015).

Feridas crônicas, por sua vez, apresentam dificuldades na restauração de suas propriedades anatômicas e funcionais, geralmente não cicatrizado em 12 semanas e, frequentemente, recorrendo devido a falha no progresso das 4 (quatro) etapas de cicatrização: hemostase, inflamação, proliferação e remodelagem (BOATENG et. al, 2015; SAHANA; REKHA, 2018; WANG et. al, 2018). Além disso, com o fracasso de diversas intervenções médicas podem levar a amputações, com as quais, conseqüentemente, são aumentadas a taxa de mortalidade, em um período de 5 anos, entre 40 até 70% (JÄRBRINK et. al, 2018; NUSSBAUM et. al, 2018). Costumeiramente, feridas crônicas afetam pacientes com predisposição à doenças venosas, arteriais e/ou neuropatia (WERDIN et. al, 2009). Além disso, a cicatrização de lesões de pele são prejudicadas com diagnósticos, anteriores, de diabetes, obesidade, má nutrição, alcoolismo, tabagismo, comprometimento do sistema nervoso, uremia, fibrose, doenças inflamatórias, imunocomprometimento dentre outros (GUO; DIPIETRO, 2010; MARTIN; ZENILMAN; LAZARUS, 2010).

Ao redor do mundo, o tratamento de feridas crônicas causa um grande impacto econômico-social. Acredita-se que entre 1 e 2% da população mundial desenvolve feridas crônicas, de distintas etiologias (SAMANIEGO-RUIZ; LLATAS; JIMÉNEZ, 2018). Na área social, provoca inaptidão profissional, depressão e

decréscimo da qualidade de vida fora os sintomas clínicos (MARTIN; ZENILMAN; LAZARUS, 2010).

Na área econômica, acarreta altos custos aos sistemas de saúde mundiais. Na Inglaterra, Guest et. al (2015) estimou que o *National Health Service* (Sistema de Saúde Nacional), órgão de saúde pública, gastou entre 4,5 a 5,1 bilhões de euros em 2012/2013, aproximadamente, o mesmo valor utilizado para o tratamento de obesidade no país em 2013. Em outro estudo do mesmo autor, sobre a distribuição de gastos por tipo de ferida, foi identificado que 48% e 78% dos custos da gestão totais referem-se a feridas agudas e crônicas, respectivamente (GUEST et. al, 2015; GUEST et. al, 2016).

Por sua vez, Nussbaum et. al (2018) analisou os custos do Medicare, sistema de seguros de saúde administrado pelo governo dos Estados Unidos da América, com o tratamento de feridas em 2014, no qual estimou conservadoramente o valor de 28 bilhões de dólares gastos, com 8,2 milhões de beneficiários, com feridas como primeiro diagnóstico. No caso, de algum tipo de ferida ser considerado diagnóstico secundário, estimou-se dispêndios entre 31,7 até 96,8 bilhões de dólares (NUSSBAUM et. al, 2018).

2.2 Fases de cicatrização

A cicatrização é um processo dinâmico composto por 4 (quatro) fases: hemostase, inflamação, proliferação e remodelagem. Após a lesão de pele, com o sangramento ocorre a ativação da hemostase iniciada pela liberação dos componentes do exsudato, como fatores de coagulação. Com o final dessa etapa, observa-se a cicatrização depois da restauração dos vasos sanguíneos, com o objetivo de manter a umidade e proteger a ferida do ambiente externo (AGYARE et. al, 2016; BOATENG et. al, 2008). Quase simultaneamente a hemostase inicia-se a fase de inflamação, a qual é caracterizada pela liberação de plasma, macrófagos, linfócitos e neutrófilos. Estes últimos fagocitam detritos e microorganismos, posteriormente, com sua morte liberam enzimas intracelulares na matriz, as quais, por sua vez, atuam digerindo o tecido lesionado (FONDER et. al, 2008; GUO; DIPIETRO, 2010).

Por sua vez, a atividade de macrofágos está relacionada a remoção de corpos externos e facilitação da proliferação de células endoteliais e musculares. Além disso, nessa fase, inicia-se a infiltração de linfócitos na feridas, a sua atuação ainda não é completamente conhecida entretanto, acredita-se estar ligado a regulação da inflamação, defesa contra patógenos e formação das cicatrizes. Em seguida, instaura-se a fase de proliferação, identificado pela substituição do tecido lesionado e contração (diminuição) da ferida (AGYARE et. al, 2016; BOATENG et. al, 2008; GOLEBIEWSKA; POOLE, 2015; GUO; DIPIETRO, 2010).

Na proliferação, o tecido de granulação é desenvolvido pelo crescimento de vasos linfáticos e capilares. Para possibilitar sustentação ao tecido, há deposição de colágeno, produzido pelos fibroblastos. Finalmente, decorre a fase de remodelagem ou de diferenciação celular, evidenciada pela formação de tecido conjuntivo e da colagenização, produção e deposição de colágeno, formando as cicatrizes e, em alguns casos, queloides (cicatrizes hipertróficas), o qual é um resultado do fortalecimento do novo epitélio. Tal fase, pode durar até 2 (dois) anos e também é caracterizada pela maturação vascular (AGYARE et. al, 2016; BOATENG et. al, 2008; FONDER et. al, 2008; SAHANA; REKHA, 2018).

Qualquer alteração, interrupção ou demora no desenvolvimento das 4 (quatro) fases podem implicar em cicatrização atrasada ou ferida crônica, a depender do perfil clínico do paciente (GUO; DIPIETRO, 2010; MARTIN; ZENILMAN; LAZARUS, 2010).

2.3 Tipos de curativos

De acordo a sua atuação, os curativos poliméricos podem ser classificados, simplifadamente, de acordo Boateng et. al (2015) em: natural-inerte, bioativo e sintético. Polímeros naturais inertes são basicamente utilizados para controlar o sangramento e evitar contato com o ambiente externo. Apesar de não ser indicado a utilização como curativo primário, colocado diretamente sobre a ferida, é muito eficiente como curativo secundário, colocado sobre o curativo primário com o intento de ocluir ou fixá-lo. Alguns exemplos são: gaze, curativo não-aderente de acetato de celulose ou polietileno, compressa de tule, hidrocolóides, hidrogéis dentre outros

(BOATENG et. al, 2015; ILENGHOVEN et. al, 2017; SEZER; CEVHER, 2011; SMANIOTTO, 2012).

Por outro lado, curativo poliméricos bioativos possuem ativos terapêuticos que atuam em alguma(s) das fases de cicatrização de feridas. Além disso, são conhecidos por sua atoxicidade, biodegradabilidade e biocompatibilidade, esta última devido a sua similaridade com a matriz extracelular do corpo humano. Alguns dos materiais mais utilizados na produção de curativos bioativos são: colágeno (gelatina), quitosana, ácido hialurônico, alginato, elastina e etc (BOATENG et. al, 2015; DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015; SMANIOTTO, 2012).

O colágeno, por exemplo, é a proteína mais abundante na matriz extracelular presente no corpo humano, esta possui 21 tipos, das quais o colágeno Tipo I, Tipo II e Tipo III são predominantes no tecido conjuntivo. Tanto o colágeno, quanto a gelatina, a qual é produzida como resultado da hidrólise parcial do colágeno, são comprovadamente relacionadas à fase de proliferação da cicatrização. Em feridas crônicas, a taxa de degradação de colágeno é maior que a taxa de síntese, o que leva ao prolongamento da fase inflamatória (BOATENG et. al, 2015; SAHANA; REKHA, 2018; SEZER; CEVHER, 2011).

Nos vegetais, o biopolímero mais encontrado nas células é a celulose, além de ser produzido por alguns tipos de bactéria. Nos fermentos, essa substância auxilia na retenção da umidade na área e absorção do exsudato, acelerando o processo de cicatrização. Por isso, é utilizado, principalmente, no tratamento de feridas crônicas e queimadura de primeiro grau. Além disso, com o objetivo de aprimorar as propriedades antibacterianas do curativos, a celulose é usualmente incorporada ou mistura com outros materiais, como miostatina, quitosana e prata (SAHANA; REKHA, 2018; SEZER; CEVHER, 2011).

O ácido hialurônico é um proteína linear, também denominada glicosaminoglicano, presente na pele humana. No processo de cicatrização, atua estimulando a proliferação de fibroblastos, migração de queratinócitos (célula diferenciadas da pele), dentre outros. Adicionalmente, trata-se de um material pró-angiogênico, biocompatível, biodegradável e não-imunogênico (SAHANA; REKHA, 2018; SEZER; CEVHER, 2011).

O alginato ou ácido algínico também é um polímero linear, o qual é encontrado na parede celular de algas marinhas. Curativos produzidos a partir desse polímero, possuem facilidade em ativar a atuação do macrofágos, controlar infecções, manter a umidade e absorver exsudatos das feridas. Por isso, são indicadas para o tratamento de lesões de peles de moderada à alta liberação de exsudato, feridas profundas, incisões cirúrgicas e etc (SAHANA; REKHA, 2018; SEZER; CEVHER, 2011).

Finalmente, os curativos poliméricos sintéticos são produzidos, principalmente, a partir de materiais como óxido de polietileno, polivinilálcool e poliuretano. As característica de tais utensílios são controladamente diversas, no entanto, em geral, possuem maior resistência mecânica do que curativos naturais inertes ou bioativos (BOATENG et. al, 2015; DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015).

2.4 Processo de produção

Biopolímeros, ou também denominados polímeros naturais, são grandes moléculas orgânicas formadas por unidades de aminoácidos, monossacarídeos ou nucleotídeos. Nas últimas décadas, o interesse, nesse tipo de materiais como curativos, vêm aumentando devido sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa antigenicidade. Além disso, possuem atividade terapêutica relacionada a sua presença natural na matriz extracelular ou atividade fisiológica característica que pode modular alguma(s) das etapas de cicatrização (RAO; BHARATHI; AKILA, 2014; SEZER; CEVHER, 2011; SAHANA; REKHA, 2018).

Filmes biopoliméricos são preparados com um ou mais biopolímeros, sendo que suas espessuras podem variar entre micrômetros à milímetros. Adicionalmente, na formulação dos filmes, podem ser adicionados plastificantes, colorantes e outras substância bioativas, a depender das propriedades físico-químicas desejáveis (SEZER; CEVHER, 2011). Estes curativos são indicados, principalmente, para feridas superficiais com baixo exsudato ou áreas com enxerto de pele. Tais utensílios permitem boa visualização da região lesionada, enquanto mantém eficientemente a umidade e protegendo a ferida da água e microorganismos (RIBEIRO; MARTUSCELLI, 2018; SMANIOTTO, 2012).

Para a fabricação de filmes poliméricos, os métodos mais empregados são extrusão (moldagem por compressão) e evaporação de solvente (solvent casting). O processo de evaporação de solvente refere-se a dissolução do polímero em solvente adequado, com a posterior, moldagem em recipiente e ambiente escolhidos. Com o tempo, a depender do material, o solvente evapora-se deixando apenas o filme polimérico no recipiente. Esta técnica é muito utilizada em laboratório devido a seu baixo custo e viabilidade. Contudo, por conta do tempo de produção, não é praticável em escala industrial (ANBUKARASU; SAUVAGEAU; ELIAS, 2015; MACHADO et. al, 2017; SILVA, 2018).

Por sua vez, a moldagem por compressão acontece em extrusoras, nas quais são adicionadas o polímero em pó ou em *pellet* que com o emprego de calor e pressão fluem na cavidade do equipamento até a moldagem do filmes. Neste processo, as variáveis do processo como tempo, temperatura e pressão são únicas a depender do polímero utilizado. Sendo que, algumas substâncias podem degradar ou reagir a altas temperaturas que são imprescindíveis a este tipo de procedimento (MACHADO et. al, 2017; SILVA, 2018).

2.5 Custos do tratamento

Como citado anteriormente, o tratamento de feridas podem converter-se em enormes custos financeiros para órgãos de saúde pública e privada. De um lado, pacientes que sofrem pelo estresse social e físico causado durante a intervenção de saúde. Do outro lado, um amplo mercado de curativos, e outros recursos terapêuticos, dos mais diferentes materiais e seus respectivos benefícios e valores de mercado. Além disso, outras despesas financeiras surgem como frequência de troca dos curativos, horas de trabalho da equipe, complicações das lesões de pele, manutenção do estabelecimento de saúde, equipamentos dentre outros, os quais aumentam em função do tempo demandado para o tratamento, o que é notavelmente relevante no caso de feridas crônicas, as quais o tratamento pode durar de meses à anos (ILENGHOVEN et. al, 2017; SCHMITZ; EBERLEIN; ANDRIESSEN, 2014).

Em vista disso, a identificação de utensílios com melhor custo-benefício, associando necessidade terapêuticas e despesas aceitáveis, é o caminho ideal para tratamentos satisfatórios tanto para os pacientes quanto para a instituição de saúde. Em Schmitz et. al (2014) foi analisado os custos do tratamento de feridas com curativos de bio-celulose e filmes, curativos de bio-celulose e espuma, curativos interativos (curativo de espuma e alginato) e curativos tradicionais (gaze embebida de solução salina e curativo de tule gras) em 60 pacientes diagnosticados com 73 feridas crônicas.

Durante o período de três meses, foram calculados os valores dos materiais e do trabalho da equipe de saúde no tratamento, constataram que apesar do baixo valor dos curativos tradicionais por unidade, devido ao alto número de trocas necessárias, o custo trimestral era o maior dentre os demais quatro tipos de curativos. Além disso, comparado aos curativos tradicionais e interativos, a redução de custo usando curativos de bio-celulose e filmes foi de 61,9%; enquanto que, empregando curativos de bio-celulose e espuma eram de 73,7%. Tal fato, deve-se à frequência de 1,4 trocas por semana para os curativos biopoliméricos de bio-celulose; por sua vez, os curativos biopoliméricos inertes e tradicionais obrigavam, respectivamente, 3,0 e 7,0 trocas por semana (SCHMITZ; EBERLEIN; ANDRIESSEN, 2014).

Além dos dispêndios financeiros da organização de saúde, os longos períodos de tratamento significam para pacientes a extensão dos impactos sociais, mentais e financeiros. Alguns dos fatores que podem vir a impactar, em maior ou menor grau, são mau odor, dor, liberação de exsudato, baixa mobilidade, problemas de sono, incapacitação para o trabalho, dentre outros. Em casos extremos, com tratamentos fracassados ou inapropriados, podem ocorrer amputações e mortes (POSNETT; FRANKS, 2008).

2.6 Incorporação de bioativos fitoterápicos

Desde os primórdios, os homens buscam na natureza compostos naturais para o tratamento de doenças. Atualmente, na modernidade, muitos produtos farmacêuticos são desenvolvidos com base na atuação de bioativos, os quais podem

modular uma ampla gama de processos metabólicos. Um dos ramos mais estudados, são o uso de compostos bioativos encontrados em plantas medicinais, as quais, por sua vez, compõem a área de estudo da fitoterapia.

Para incorporação de bioativos em curativos, Rosa et. al (2018), foi produzido filmes de alginato de sódio incorporados com óleos essenciais e óleos resinas de seis tipos de pimentas buscando a otimização da relação de concentração do óleo e efeito antimicrobiano consequente. Como resultado, foi observado que os filmes apresentaram significativa atividade antibacteriana contra *E. Coli*, *S. aureus* e *B. cereus*, microorganismos mais comumente relacionados com infecções em feridas, sendo que foi observado a variação não-linear deste efeito com a concentração da pimenta utilizada.

Por sua vez, em outro estudo foi produzido filmes de quitosana incorporados com óleo de tomilho, no qual foi analisado as propriedades físicas, antibacterianas e antioxidantes. Com a adição do óleo essencial, foi observado piora das características mecânicas do curativo, o que no entanto agregou maiores potencialidades antibacterianas e antioxidantes, a qual variava não-linearmente com a concentração. Além disso, a incorporação do óleo de tomilho melhorou a permeabilidade ao vapor de água e na taxa de transmissão de oxigênio dos filmes de quitosana (ALTIOK; ALTIOK; TIHMINLIOGLU, 2010).

Em geral, óleos essenciais obtidos de sementes, flores, frutos ou raízes de plantas são utilizados como fitoterápicos devido propriedades contra bactérias, fungos, vírus, insetos e radicais livres. Em Demo et. al (2005), foi estudado as potencialidades antifúngica e antimicrobiana de 14 plantas medicinais encontradas na Argentina. As atividades antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos variou-se com a composição, qualitativa e quantitativa, dos óleos essenciais.

Por sua vez, em outro estudo, de pesquisadores indianos foi avaliado a atividade antibactericida de 21 óleos essenciais de plantas, dentre estes o óleo de canela, óleo de cravo, óleo de palmarosa, óleo de laranja e óleo de citronela. Foi identificado que 19 dos 21 óleos apresentaram propriedades antimicrobianas, sendo que a bactéria Gram-positiva *Bacillus subtilis* foi a mais suscetível de todas as testadas. Além disso, o óleo essencial de canela mostrou potencial bactericida mais

potente de todas as amostras (PRABUSEENIVASAN; JAYAKUMAR; IGNACIMUTHU, 2006).

Outra substância fitoterápica é o própolis, resina produzida por abelhas, com capacidade antimicrobiana, anti-inflamatória e imunomodulatória. Em Almeida et. al (2013), produziu-se a filmes de colágeno com dois diferentes extratos hidroalcoólicos de própolis encontrado no Brasil. Posteriormente, foi analisado o efeito no tratamento de queimaduras em ratos, demonstrando que os curativos diminuiram a resposta inflamatória e melhoraram a evolução da colagenização.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em países desenvolvidos, como Estados Unidos da América e Inglaterra, os quais oferecem tratamentos reconhecidamente superiores comparados aos encontrados em países subdesenvolvidos, como no Brasil, desembolsa anualmente altos valores com os custos inerentes ao gerenciamento de lesões de pele. O Medicare, nos EUA, teve gastos estimados em 32 bilhões de dólares no ano de 2014. Por sua vez, no sistema de saúde britânico, *National Health Service*, foram estimados gastos entre 4,5 e 5,1 bilhões de euros com todos os custos associados ao tratamento de feridas durante 2012/2013. Sendo, que na Inglaterra, comprovou-se que 78% dos dispêndios eram direcionados à intervenções em feridas crônicas (GUEST, 2015; GUEST, 2016; NUSSBAUM et. al, 2018).

Depois da identificação de feridas crônicas, é imprescindível o tratamento adequado de modo a prevenir, posteriormente, prejuízos à saúde do paciente e maiores dispêndios financeiros. Nas próximas décadas, a população mundial tenderá a envelhecer juntamente com a incidência de doenças crônicas como obesidade, diabetes e doenças cardíacas, com isso, feridas crônicas causaram ainda maiores dispêndios sociais e financeiros. Para mitigar o problema citado, a solução mais simples e imediata, é o direcionamento das gestões de sistemas de saúde para a implantação de intervenções terapêuticas mais eficientes associadas ao gerenciamento do tratamento de saúde.

Nesse sentido, filmes biopoliméricos são opções ideais para feridas agudas ou crônicas de baixo exsudato, nas quais atuam protegendo a lesão, além de

permitir boa visualização enquanto mantém a umidade na área. Somado a isso, tais curativos são produzidos por métodos razoavelmente simplificados, permitindo produção flexível e barata. A intervenção terapêutica dos filmes podem ser potencializados com a incorporação de bioativos diversos, os quais, por sua vez, amplia e/ou intensifica as propriedades do curativos, como atividade antimicrobiana, imunomodulatória, anti-inflamatória, antiviral, antifúngica, dentre outras.

A adição de curativos bioativos, como parte do tratamento de lesões de pele, dentro dos orçamentos limitados das instituições de saúde podem parecer desvantajoso, ou até mesmo, inapropriado. Todavia, apesar do alto custo por unidade, as menores frequências de trocas e de tempos de tratamento impactam mais no custo final do tratamento completo.

Com isso, análises multifatoriais são imprescindíveis que sejam baseadas principalmente, em diagnósticos acurados, realizados por profissionais capacitados, e escolha adequada de curativos aos objetivos de tratamento personalizado dentro de um planejamento macroscópico do tratamento. Adicionalmente, é extremamente relevante o incentivo a pesquisas e estudos sobre progresso de feridas até a cronicidade, suas respectivas características, e o desenvolvimento de produtos adequados para seu protocolo de tratamento consoante.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

AGYARE,C. et. al. Review : African medicinal plants with wound healing properties. **Journal of Ethnopharmacology**, 177:85-100, 2016.

ALBORT-MORANT, G. et al. Mapping the field: a bibliometric analysis of green innovation. **Sustainability**, 9:1011-1026, 2017.

ALMEIDA, E.B. et. al. The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. **Journal of Ethnopharmacology**, 147(2):419-42, 2013.

ALTIOK, D., ALTIOK, E., TIHMINLIOGLU, F. Physical, antibacterial and antioxidant properties of chitosan films incorporated with thyme oil for potential wound healing applications. **Journal of Materials Science**, 21:2227-2236, 2010.

ANBUKARASU, P., SAUVAGEAU, D., ELIAS, A. Tuning the properties of polyhydroxybutyrate films using acetic acid as solvent casting. **Scientific Reports**, 5:178-184, 2015.



AZMIR, J. et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. **Journal of Food Engineering**, 117:426-436, 2013.

BOATENG, J., CANTAZANO, O. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing - a review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 104(11):3653-3680, 2015.

BOATENG, J. et. al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 97: 2892 - 2923, 2008.

DEMO, M. et. al. Antimicrobial activity of essential oils obtained from aromatic plants of Argentina. **Pharmaceutical Biology**, 43(2):129-134, 2005.

DHIVYA, S., PADMA, V. V., SANTHINI, E. Wound dressings - a review. **Biomedicine**, 5:24-28, 2015.

FONDER, M.A. et. al. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 58(2):185-206, 2008.

GOLEBIEWSKA E.M., POOLE A.W. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. **Blood Rev**, 29:153–162, 2015

GUEST, J. F. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. **BMJ Open**, 5:e009283, 2015. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009283.

GUEST, J. F. Health economic burden that different wounds types impose on the UK's National Health Service. **International Wound Journal**, 2016; doi: 10.1111/iwj.12603.

GUO, S., DIPIETRO, L.A. Factors affecting wound healing. **Journal of Dental Research**, 89(3):219-229, 2010.

ILENGHOVEN, D. et. al. A review of wound dressings practices. **Clinical Dermatology Open Access Journal**, 2(6):000133, 2017.

JÄRBRINK, K., et. al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. **Systematic Reviews**, 6-15, 2017.

LAZARUS, G.S., et. al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. **Archives of Dermatology**, 130(5):489-493, 1994.

MACHADO, R.R.L. Influência do processamento nas propriedades dos filmes de poliuretano impregnados com óleo de copaíba. **14º Congresso da Sociedade Latino Americana de Biomateriais, Órgãos Artificiais e Engenharia de Tecidos**, 703-712, 2017.

MARTIN, J. M., ZENILMAN, J.M., LAZARUS, G. S. Molecular microbiology: new dimensions for cutaneous biology and wound healing. **Journal of Investigative Dermatology**, 130:38-48, 2010.

NUSSBAUM, S. R. et. al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. **Value in Health**, 21:27-32, 2018.



PÉREZ-RECALDE, M., ARIAS, I. E. R., HERMIDA, E. B., 2018. Could essential oils enhance biopolymers performance for wound healing? A systematic review. *Phytomedicine*, 38:57-65.

PRABUSEENIVASAN, S., JAYAKUMAR, M., IGNACIMUTHU, S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6:39-47, 2006.

RAO, M.G., BHARATHI, P., AKILA, R.M. A comprehensive review on biopolymers. *Scientific Reviews & Chemical Communications*, 4(2):61-68, 2014.

RIBEIRO, R.V.E., MARTUSCELLI, O.J.D. Curativos tópicos para áreas doadoras de enxertos de pele parcial: é possível estabelecer o mais adequado com base em um revisão da literatura? *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 33(1):119:129, 2018.

RODRIGUES, A.O. Filmes poliméricos de rápida dissolução oral incorporados com óleo de copaíba. 2017. 38 f. Dissertação (graduação) - Curso de Engenharia Química, Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

ROSA, J.M. et. al. Antimicrobial wound dressing films containing essential oils and oleoresins of pepper encapsulated in sodium alginate films. *Ciência Rural*, v.48:03, e20170740, 2018.

SAHANA, P.G., REKHA, P. D. Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. *Molecular Biology Reports*, 2018. DOI: 10.1007/s11033-018-4296-3.

SAMANIEGO-RUIZ, M., LLATAS, F.P., JIMÉNEZ, O.S. Assessment of chronic wounds in adult: an integrative review. *Journal of School of Nursing: University of São Paulo*, 52:e03315, 2018.

SANTOS, A.C.C., PASCOAL, D.R.C. Mapeamento tecnológico de incorporação de bioativos em curativos utilizando fluidos supercríticos. *21º Semana de Mobilização Científica*, 2018.

SEN, C.K. et. al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.*, 17(6):763-771, 2009.

SEZER, A.D., CEVHER, E. Biopolymers as wound healing materials: challenges and new strategies. In: Pignatello R (ed) Biomaterials applications for nanomedicine. *InTech*, Rijeka, 2011.

SHARMA, Y. et. al. Current aspects of wound healing agents from medicinal plants: a review. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 1(3):1-11, 2013.

SMANIOTTO, P.H.S., FERREIRA, M.C., ISAAC, C., GALLI, R. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 27(4):623-629, 2012.

SCHMITZ, M. EBERLEIN, T., ANDRIESSEN, A. Wound treatment costs comparing a bio-cellulose dressing with moist wound healing dressings and conventional dressings. *Wound Medicine*, 6:11-14, 2014.



SILVA, C.V. Impregnação/deposição de agentes bioativos em curativos poliméricos usando CO₂ supercrítico. Tese (doutorado). **Programa de Pós-graduação em Engenharia Industrial**, Universidade Federal da Bahia, 2018. 122p.

POSNETT, J., FRANKS, P.J. The burden of chronic wounds in the UK. *Nursing times*, 3:44-45, 2008.

VASQUES, C.T. Preparação e caracterização de filmes poliméricos a base de amido de milho e polipirrol para aplicação como biomaterial. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. **Programa de Pós-Graduação em Química**, 2007. 140 p.

VYAS, K., VASCONEZ, H.C. Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare*, 2:356-400.

WANG, P. et. al. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81:94-101, 2018.

WERDIN, F. et. al. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *Eplasty*, 9(e19):169-179, 2009.