

Segurança e eficácia da celulose bacteriana obtida a partir do melaço de cana-de-açúcar no processo de cicatrização e remodelamento tecidual: uma revisão narrativa

Safety and efficacy of bacterial cellulose obtained from sugarcane molasses in the healing and tissue remodeling process: a narrative review

Seguridad y eficacia de la celulosa bacteriana obtenida de la melaza de caña de azúcar en el proceso de cicatrización y remodelación tisular: una revisión narrativa

Recebido: 03/11/2021 | Revisado: 15/11/2021 | Aceito: 25/11/2021 | Publicado: 06/12/2021

Lara Emanuele Santana Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-2518>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: la.emanuele@hotmail.com

Rafaela de Siqueira Ferraz Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7473-0116>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: rafa_s_ferraz@hotmail.com

Kelly Monteiro dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8436-102X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: kellymonteiro.ufpe@gmail.com

René Duarte Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9444-3501>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: reneduarte.ufpe@gmail.com

Flávia Cristina Morone Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-7687>

POLISA Biopolímeros para Saúde, Brasil

E-mail: fcmorone@gmail.com

Resumo

Este estudo teve como objetivo analisar a segurança e eficácia da celulose bacteriana (CB) produzida a partir do melaço de cana-de-açúcar, através de estudos conduzidos e publicados pelo Grupo de Pesquisa sobre Biopolímeros de Cana-de-Açúcar, vinculados à POLISA®, Biopolímeros para Saúde. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que foi conduzida a partir do acervo de publicações sobre biopolímero de cana-de-açúcar, vinculados à POLISA®, Biopolímeros para Saúde. Foram selecionados 21 estudos publicados entre os anos de 2002 a 2020, sendo 11 estudos relacionados à avaliação pré-clínica e 10 à avaliação clínica. Os estudos envolvendo a avaliação toxicológica e de biocompatibilidade descreveram a segurança e os riscos frente ao uso da CB, enquanto que os de avaliação clínica investigaram o processo de cicatrização e remodelamento tecidual, a fim de estimar a sua eficácia como curativo. De modo geral, a CB não demonstrou ser citotóxico, genotóxico ou agudamente tóxico, apresentando alta biocompatibilidade, além disso, mostrou-se eficaz ao induzir o processo de cicatrização e remodelamento tecidual.

Palavras-chave: Biopolímeros; Segurança de equipamentos; Eficácia; Cicatrização.

Abstract

This study aimed to analyse the safety and efficacy of bacterial cellulose (CB) produced from sugarcane molasses, through studies conducted and published by the Sugarcane Biopolymers Research Group, POLISA®, Biopolymers for Health. This is a narrative review of the literature that was conducted from the collection of publications on sugarcane biopolymers, linked to POLISA®, Biopolymers for Health researchers. Twenty one studies published between the years 2002 to 2020 were selected, of which 11 studies related to pre-clinical evaluation and 10 to clinical evaluation. Studies involving toxicological and biocompatibility assessments described the safety and risks related to the use of CB, while those of clinical evaluation investigated the healing process and tissue remodelling, and estimated its effectiveness as a dressing. In conclusion, CB did not prove to be cytotoxic, genotoxic or acutely toxic, showing high biocompatibility, in addition, it proved to be effective in inducing the healing process and tissue remodeling.

Keywords: Biopolymers; Equipment safety; Efficacy; Wound healing.

Resumen

Este estudio analizó la seguridad y eficacia de la celulosa bacteriana (CB) producida a partir de la melaza de caña de azúcar, a través de estudios realizados y publicados por el Grupo de Investigación de Biopolímeros de Caña de Azúcar, vinculado a POLISA© ©, Biopolímeros para la Salud. Se trata de una revisión narrativa de la literatura que se realizó desde el colección de publicaciones sobre biopolímero de caña de azúcar, vinculado a POLISA©, Biopolímeros para la Salud. Se seleccionaron 21 estudios publicados entre los años 2002 a 2020, de los cuales 11 estudios relacionados con la evaluación preclínica y 10 con la evaluación clínica. Los estudios que involucraron evaluaciones toxicológicas y de biocompatibilidad describieron la seguridad y los riesgos que enfrenta el uso del CB, mientras que los de evaluación clínica investigaron el proceso de curación y remodelación tisular y estimaron su efectividad como apósito. En general, el CB bacteriana no resultó ser citotóxico, genotóxico o agudamente tóxico, presentando alta biocompatibilidad, además, demostró ser efectivo en inducir el proceso de cicatrización y remodelación tisular.

Palabras clave: Biopolímero; Seguridad de equipos; Eficácia; Cicatrización de heridas.

1. Introdução

Os biopolímeros são constituídos de materiais provenientes de organismos vivos aos quais tem como base unidades monoméricas como açúcares, nucleotídeos e aminoácidos (Elnashar, 2010). São exemplos de biopolímeros o amido, a quitina, a celulose, as proteínas e os peptídeos. Apresentam matriz de fonte renovável o que proporciona que sejam usados em longa escala pela indústria (George et al, 2020).

Os biopolímeros dispõem de características que os diferenciam dos polímeros sintéticos, apresentando vantagens como, baixa toxicidade, estruturas filmogênicas, biodegradabilidade, disponibilidade, e baixo custo (Farias et al, 2016). Com essas e outras propriedades os biopolímeros passaram a ser vistos como materiais promissores para o uso biomédico, em especial para a engenharia de tecidos que visiona o seu uso como substitutos biológicos que possam restaurar manter e/ou melhorar a função de um dado tecido enfermo (Martins et al, 2013; Passos, 2015).

Para que um biomaterial seja aprovado como dispositivo médico é necessário o atendimento de algumas exigências que garantem a sua segurança e eficácia. O material deve ser biocompatível, atóxico, não antigênico, não carcinogênico e não mutagênico, dessa forma não deve produzir nenhum tipo de resposta biológica adversa (Park et al, 2017). As determinações para aprovação de um novo dispositivo médico são direcionadas por entidades regulamentadoras como a FDA (Food e Drug Administration) que é agência regulamentadora americana situada nos Estados Unidos no departamento de saúde e serviços humanos, a ISO (International Standard Organization) que é o Órgão Internacional de Padronização e a ANVISA (Agência Nacional de vigilância sanitária) responsável pela regulamentação de insumos para a saúde no Brasil (Said, 2004; Muniz, 2019).

O biopolímero de cana-de-açúcar, atualmente conhecido por Celulose Bacteriana (CB) é um exopolissacarídeo originado da atuação bacteriana da *zooglea sp* sobre um meio constituído de melação de cana-de-açúcar (Paterson-beedle et al, 2000). A produção inicial deste biopolímero se deu na Estação Experimental de Cana-de-Açúcar de Carpina, da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), a partir de 1990. A estrutura química da CB é formada por diversos monossacarídeos incluindo a glicose 87,57%, xilose 8,58% ribose 1,68%, ácido glicurônico 0,83%, manose 0,82%, arabinose 0,37%, galactose 0,13%, ramnose 0,01% e fucose 0,01% (Paterson-beedle et al, 2000; Melo, 2003).

Sua estrutura é maleável, elástica, flexível e resistente à tração o que permite que seja moldado de diversas formas, apresentando características físicas e químicas que o tornam ideal para ser usado na criação de implantes biológicos (Andrade & Aguiar, 2002; Lima, 2005).

As avaliações toxicológicas, de biocompatibilidade, pré-clínicas e clínicas realizadas com este biomaterial somam esforços no sentido de comprovar a segurança e eficácia deste produto para fins regulatórios, especialmente junto à ANVISA.

Desse modo, esta revisão narrativa tem como objetivo pesquisar a segurança e eficácia da CB produzida a partir do melação de cana-de-açúcar, através de estudos conduzidos e publicados por pesquisadores que integram o grupo de pesquisa

sobre biopolímeros de cana-de-açúcar, vinculados a POLISA© Biopolímeros para Saúde, tomando como critérios as exigências das agências regulatórias.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. As revisões narrativas são caracterizadas por serem publicações ampliadas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento, o “estado da arte” de um determinado fenômeno, diante do ponto de vista teórico, estabelecendo relações contextuais. São constituídas por análises da literatura publicada em artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas e livros permitindo ao autor a sua interpretação e análise crítica (Bernardo, Nobre e Jatene, 2004). São artigos que permitem a atualização do leitor sobre um determinado assunto em um curto espaço de tempo, trazendo a evidência de novos métodos e ideias relacionados à temática selecionada (Vosgerau e Romanowski, 2014).

A revisão narrativa de literatura foi realizada a partir do acervo de publicações sobre a CB vinculados ao grupo de pesquisa sobre biopolímero de cana-de-açúcar, da POLISA© Biopolímeros para Saúde, Estação Experimental de Cana-de-açúcar de Carpina, da Universidade Federal Rural de Pernambuco, em parceria com a Universidade Federal de Pernambuco. A pesquisa foi realizada no período de janeiro a julho de 2021.

Utilizou-se como critérios de inclusão artigos completos publicados em revistas científicas, em inglês ou português, e trabalhos de conclusões de curso, dissertações e teses não publicadas em revistas científicas, que tivessem estudado a segurança, e eficácia da CB no processo de cicatrização e remodelamento tecidual, desenvolvida pelos pesquisadores que integram o grupo de pesquisa sobre biopolímero de cana-de-açúcar, da POLISA© Biopolímeros para Saúde no período de 2002 a 2020. Após a seleção dos materiais, a primeira etapa consistiu em realizar uma descrição dos estudos por meio da elaboração de dois quadros sinópticos, um para avaliação pré-clínica e outro direcionado à avaliação clínica, contendo as seguintes informações: Título, autores, fonte, doi/link, referência, objetivo, metodologia, tipo de estudo, descrição, grupos experimentais, apresentação do CB número de pacientes/animais, desfechos, limitações do estudo, conclusão e perspectivas.

A avaliação de estudos experimentais teve como objetivo investigar os parâmetros relacionados à avaliação toxicológica e de biocompatibilidade, de modo que a segurança e o risco relacionado à CB pudessem ser estimados, enquanto que a avaliação de estudos pré-clínicos e clínicos teve como objetivo investigar a eficácia da CB no processo de cicatrização e remodelamento tecidual.

Os parâmetros investigados foram discutidos à luz das exigências da (ISO) 10993/2018 e ISO 14155/2020, e balizados pelas RDC ANVISA n°.10 de 20 de fevereiro de 2015, RDC ANVISA n° 185 de 22 de outubro de 2001 e RDC ANVISA n° 40 de 26 de agosto de 2015 descritas no Quadro 1 a seguir:

Quadro 1- Descrição dos parâmetros de avaliação segundo a ISSO e RDCs ANVISA.

ISO 10993/2018	ISO 14155/2020	RDC ANVISA N° 10/ 2015	RDC ANVISA N° 185/ 2001	RDC ANVISA N° 40/ 2015
Trata de requisitos e orientações para avaliar o potencial que materiais de dispositivos médicos tem para provocar reações adversas ou reações sistêmicas, preconizando para isso a investigação dos pontos finais da avaliação biológica (categoria, contato, duração de contato, informação física/química, citotoxicidade, sensibilização, irritação/reatividade intracutânea, pirogenicidade, toxicidade aguda, subcrônica e crônica, implantação, hemocompatibilidade, genotoxicidade e carcinogenicidade.	Aborda as boas práticas clínicas para o projeto, condução, registro e relato de investigações clínicas realizadas em seres humanos para avaliar o desempenho clínico ou eficácia e segurança de dispositivos médicos. Especifica a investigação dos principais indicadores usados para fornecer as evidências de desempenho clínico, eficácia ou segurança em uma investigação clínica.	Define os procedimentos e requisitos para a realização do ensaio clínico com dispositivos médicos no Brasil. Dentre todos, foi discutido neste estudo, acerca de questões como apresentação de evidências, segurança, desempenho clínico e/ou eficácia incluídos nos requisitos para formulação do dossiê técnico de produtos médicos.	Trata sobre o registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos. Com isso, espera-se o cumprimento dos requisitos necessários para o registro da celulose bacterina como um biomaterial seguro e eficaz.	Esta Resolução se aplica aos produtos médicos classificados nas classes de risco I e II pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001.

Fonte: (ISO) 10993/2018 e ISO 14155/2020; RDCs ANVISA N° 10/ 2015 e N° 185/ 2001 e N° 40/ 2015.

3. Resultados e Discussão

Foram incluídos nesta pesquisa 21 estudos publicados a partir de pesquisadores do Grupo de Pesquisa sobre biopolímeros de cana-de-açúcar entre o período de 2002 a 2020. Destes, 11 estudos estavam relacionados à avaliação pré-clínica e 10 à avaliação clínica. Dos 11 estudos classificados como pré-clínicos, 7 estavam relacionados à avaliação toxicológica e de biocompatibilidade. Os outros 4 estudos referiram-se à aplicação pré-clínica da CB em processo de cicatrização e remodelamento tecidual assim como os estudos clínicos.

Compreendendo que este estudo visa tratar sobre a segurança e eficácia da CB emergiu-se três categorias para o enquadramento dos estudos. A categoria segurança da CB aborda estudos experimentais de toxicidade, a de biocompatibilidade inclui testes pré-clínicos e a de eficácia discute o processo de cicatrização e remodelamento tecidual.

3.1 Segurança da Celulose Bacteriana

Segundo recomendações da ISO 10993, os materiais de dispositivos médicos devem ser avaliados quanto a sua capacidade de provocar reações adversas ou reações sistêmicas para isso preconiza-se a investigação dos pontos finais da avaliação biológica (categoria, contato, duração de contato, informação físico-química, citotoxicidade, sensibilização, irritação/reatividade intracutânea, pirogenicidade, toxicidade aguda, subcrônica e crônica, implantação, hemocompatibilidade, genotoxicidade e carcinogenicidade). Os ensaios que avaliam a citotoxicidade *in vitro* devem ser os primeiros testes realizados para averiguar a biocompatibilidade de um dispositivo médico e após a comprovação de que o material não apresenta toxicidade, deve-se dar continuidade com ensaios *in vivo*.

Dessa forma, foi possível observar que a biocompatibilidade e toxicidade da CB foi investigada inicialmente por meio de estudos *in vitro* que demonstraram uma boa adesão celular, baixa citotoxicidade e alta biocompatibilidade por meio de testes de viabilidade celular, adesão celular, dimensão fractal e ensaio de atividade enzimática.

Em seguida, estudos *in vivo* foram conduzidos, onde se pode constatar a segurança da CB através da aplicação CB em feridas cutâneas, e tecido subcutâneo de animais os quais foram investigados sinais clínicos como resposta inflamatória, área de cicatrização, tempo de cicatrização, angiogênese e fibrogênese. Além disso, também foi realizada a dosagem de biomarcadores hepáticos e análise histopatológica. Estes testes demonstraram uma baixa reatividade cutânea, ausência de

sinais clínicos de toxicidade ou inflamação, ausência de alterações nos níveis de biomarcadores de lesão hepática e não foi observada lesão celular ou reações adversas.

O Quadro 2 sumariza os principais resultados sobre a avaliação de segurança da CB, incluindo as informações como o título do artigo, ano de publicação, autores, metodologia e os principais desfechos obtidos, possibilitando assim, uma visão geral dos estudos.

Quadro 2- Caracterização dos estudos pré-clínicos relacionados à avaliação toxicológica e de biocompatibilidade.

Fonte da publicação	Metodologia	Resultados
Citotoxicidade de biopolímero de cana-de-açúcar. CASTRO et al., 2004.	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos alveolares de ratos • Cultivo dos macrófagos alveolares sobre membranas perfuradas CB. • Foi mensurado o índice de adesão, produção de óxido nítrico e viabilidade celular de macrófagos através do ensaio do MTT. 	<ul style="list-style-type: none"> • O índice de adesão da CB foi de 87%. • A concentração de óxido nítrico foi de 40,0 Mmol. • A viabilidade celular do biopolímero foi de 95,3 %
Estudo dielétrico da adesão de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano a um biopolímero de cana-de-açúcar. FRAGOSO et al., 2013.	<ul style="list-style-type: none"> • Células-tronco mesenquimais da geleia de <i>wharton</i> do cordão umbilical humano. • Aplicação de células-tronco mesenquimais sobre membranas perfuradas de CB • Avaliação por Espectroscopia de impedância elétrica (EIS), Microscopia de força atômica (AFM) e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). 	<ul style="list-style-type: none"> • A resistência de transferência de elétrons aumentou de 24 para 98,08MΩ indicando adesão celular. • A interação entre as células confirmando a biocompatibilidade.
Biocompatibilidade e reatividade cutânea do filme de polissacarídeo celulósico em feridas cutâneas induzidas em ratos. LUCENA et al., 2015.	<ul style="list-style-type: none"> • Ratos Wistar com feridas cutâneas induzidas • Aplicação do filme de celulose bacteriana nas feridas cutâneas. • Foram avaliados os sinais clínicos, resposta inflamatória, área de cicatrização, tempo de cicatrização, espessura do epitélio, contagem de vasos neoformados e presença de queratinócitos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A CB permaneceu presa ao leito da ferida por um período de 6 dias. • No 21º a área da cicatriz mostrou uma diferença significativa de (0,0229). • Após 40 dias todas as feridas estavam completamente curadas.
Biocompatibilidade do hidrogel de celulose bacteriana no tecido subcutâneo de coelhos. PITA et al., 2015.	<ul style="list-style-type: none"> • Coelhos da Nova Zelândia • Implante da celulose bacteriana, na apresentação de hidrogel a 0,8% no tecido subcutâneo de coelhos no período de 7 dias (T1), 21 dias (T2) e 81 dias(T3). • Foi realizada análise clínica e estudo histológico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não foram encontrados sinais clínicos de toxicidade ou eventos adversos. • O hidrogel demonstrou biocompatibilidade • Neovascularização nos três grupos. • Baixa intensidade de infiltrado inflamatório nos três grupos.
Toxicidade aguda, citotoxicidade, genotoxicidade e efeitos antigenotóxicos de um exopolissacarídeo celulósico obtido de melação de cana-de-açúcar. PINTO et al., 2015.	<ul style="list-style-type: none"> • Células de hepatoma C3a, ratos Wistar adultos e camundongos adultos suíços Webster • Ensaio de citotoxicidade da CB em cultura celular C3A (HepG2/C3A) usando a lactato desidrogenase (LHD). • Avaliação da toxicidade aguda em ratos. • Teste de potencial genotóxico, ensaio de micronúcleo de medula óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve alterações na liberação de LHD nos poços tratados com BC. • Nos testes de toxicidade aguda, não houve óbitos ou sinais clínicos de toxicidade. • A BC não foi citotóxica, genotóxica ou agudamente tóxica.
Determinação da dimensão fractal de células vero cultivadas em modelo à base de biopolímero de cana-de-açúcar. FAUSTINO et al., 2019.	<ul style="list-style-type: none"> • Dimensão fractal de Células Vero • Cultivo de células vero, membranas de CB. • Foi realizada análise morfológica e análise de fotomicrografias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Em 24h de cultura as células apresentaram formas arredondadas e fibroblastóides. • Em 48h as células estavam ramificadas e bem aderidas a membrana • Em 72h manteve-se o arranjo ramificado com pouco espaço entre elas.
Estudo não clínico de segurança de um hidrogel de celulose bacteriana de cana-de-açúcar. SILVA et al., 2020.	<ul style="list-style-type: none"> • Ratos Wistar • Aplicação da CB na apresentação de hidrogel 0,8% no tecido subcutâneo e intraperitoneal dos ratos. • Avaliação de efeitos adversos locais e sistêmicos (sinais clínicos, dosagem de biomarcadores hepáticos e análise histopatológica). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de comportamento anormal e de sinais clínicos de toxicidade crônica ou inflamação • Ausência de alterações nos níveis de biomarcadores de lesão hepática. • Ausência de lesões celulares e efeitos adversos causados pela BC.

Fonte: Autores.

A partir destes artigos, constata-se que os parâmetros preconizados pela ISO 10993/2018 sobre a avaliação biológica foram contemplados, como pode ser observado pelos três estudos *in vitro*, realizados por Castro et al. (2014), Fragoso et al.

(2013) e Faustino et al. (2019) os quais avaliaram a duração de contato e citotoxicidade por meio de parâmetros como a viabilidade celular (ensaio de MTT), adesão de células mesenquimais e dimensão fractal das células frente ao uso de membranas da CB como plataforma de cultivo. Esses testes indicaram que a CB apresenta uma baixa toxicidade e alta biocompatibilidade, também é considerada uma boa plataforma para a adesão celular.

Metodologias semelhantes foram usadas no estudo de Crusca et al. (2014) que realizou a avaliação citotóxica da esponja de colágeno e quitosana *in vitro* por meio de testes de viabilidade celular MTT e teste de difusão em ágar, os quais mostraram que o biomaterial em questão apresenta um comportamento adequado *in vitro*, pois em contato com as células, pode ser observada ausência de citotoxicidade.

Em outro estudo desenvolvido por Pereira (2009), foi avaliada a citotoxicidade de polímeros injetáveis fotopolimerizáveis e biodegradáveis por meio dos testes de MTT, dosagem de colágeno e expressão da fosfatase alcalina quantificando as células mesenquimais não diferenciadas quando em contato com o biomaterial estudado. Esses testes demonstraram biocompatibilidade do polímero, e boa aderência e proliferação sobre sua superfície.

3.2 Biocompatibilidade da Celulose Bacteriana

Na avaliação de biomateriais para dispositivos médicos, testes em animais são procedimentos inerentes para estimar a biocompatibilidade de um novo biomaterial antes do seu uso clínico de modo que sejam verificados efeitos tóxicos, sistêmicos e locais. A toxicidade *in vivo* pode ser avaliada por sinais clínicos e testes laboratoriais de hematologia, bioquímica sérica, avaliação de tecidos e órgãos, análise histopatológica, e investigação de reação inflamatória (ISO 10993, 2010)

Os estudos pré-clínicos, *in vivo*, desenvolvidos com a CB investigaram a reatividade cutânea (Lucena et al., 2015), a biocompatibilidade e reação de sensibilidade local (Pita et al., 2015), a citotoxicidade e potencial genotóxico (Pinto et al., 2015) e os efeitos adversos locais e sistêmicos (Silva et al., 2020). Nestes estudos foram usados como parâmetros avaliativos sinais clínicos, atividade enzimática, resposta inflamatória, tempo de cicatrização, análise histopatológica e reatividade cutânea/subcutânea frente a aplicação da CB na apresentação de membrana e hidrogel a 0,8% (em animais domésticos e roedores). Deste modo, nota-se que esses estudos contemplam os pontos finais de avaliação biológica: genotoxicidade e carcinogenicidade, sensibilização, irritação/ reatividade intracutânea, toxicidade aguda, subcrônica e crônica definidos pela ISO 10993.

A partir da leitura dos estudos pré-clínicos relacionados ao processo de cicatrização e remodelamento tecidual, o Quadro 3 apresenta uma visão geral destes, contendo o título do artigo, ano de publicação, autor, parâmetros avaliados e os resultados obtidos pelos autores.

Quadro 3- Caracterização dos estudos pré-clínicos *in vivo* relacionados ao processo cicatricial e remodelamento tecidual.

Fonte da publicação	Metodologia	Resultados
Biopolímero produzido a partir da cana-de-açúcar para cicatrização cutânea. COELHO et al, 2002.	<ul style="list-style-type: none"> • Animais domésticos com perda cutânea de pele • Aplicação tópica da membrana de CB • Avaliações clínicas: sinais inflamatório, formação de tecido de granulação cicatricial, e reações dermatológicas. Também foi realizada identificação bacteriológica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do tecido de granulação • Controle da infecção • Diminuição do tempo de cicatrização
Membrana do biopolímero da cana-de-açúcar: avaliação experimental na orelha média. MAYER et al, 2011.	<ul style="list-style-type: none"> • Ratos Wistar • Aplicação da membrana de CB na mucosa da orelha média. • Avaliação histológica: Inflamação, intensidade da reação inflamatória e fibrose. 	<ul style="list-style-type: none"> • A CB provocou reação inflamatória na orelha média dos ratos. • Regressão no tempo tardio do experimento • Fibrose leve

<p>Filme esponjoso de polissacarídeo celulósico como curativo para tratamento de estomatite aftosa em coelhos. TEIXEIRA et al, 2014.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coelhos adultos com úlceras aftosas induzidas • Aplicação do filme esponjoso de CB nas úlceras aftosas em comparação ao grupo controle que não recebeu tratamento. • Foram realizados exames clínicos e laboratoriais, coleta de amostra bacteriológica e análises histológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença significativa na área (cm²) em torno da úlcera nos dois grupos. • No grupo CB, no dia 3 e 7 o curativo estava fixado sobre todas as úlceras sem sinais de infecção. • No dia 11 as lesões tratadas com CB eram um fundo epitelizado com bordas elevadas. • Diminuiu o contato com a cavidade bucal.
<p>Tela de celulose bacteriana para tratamento de defeito aponeurótico do músculo abdominal em modelo de rato SILVEIRA R. et al, 2016.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ratos Wistar macho • Aplicação de malhas de CB no reparo de um defeito aponeurótico do músculo abdominal. • Foram usados o filme de celulose bacteriana perfurado (PBC), e o filme compacto de celulose bacteriana (CBC) em comparação a uma prótese de politetrafluoretileno expandido (ePTFE). • Testes de biomecânica, análise histológica e estereológica. 	<ul style="list-style-type: none"> • As variáveis de deformação (P= 0,001) e a elasticidade (p=0,035) eram estatisticamente diferentes entre PCB e CBC. • Foi encontrada uma maior resistência a tração no três grupos experimentais • O PBC permitiu a migração de células inflamatórias, o que não ocorreu no grupo CBC. • O número de casos de adesão foi maior em PBC.

Fonte: Autores.

Os estudos pré-clínicos *in vivo* que investigaram o processo de cicatrização e remodelamento tecidual descritos no quadro 3, testaram a CB em perdas cutâneas da pele de animais domésticos (Coelho et al., 2002), na mucosa da orelha de ratos (Mayer et al., 2011), na mucosa oral de coelhos (Teixeira et al., 2014) e no defeito aponeurótico do musculo abdominal de ratos (Silveira R. et al., 2014) a fim de verificar a sua funcionalidade e eficácia como curativo. A CB foi usada na sua apresentação de filme perfurados em três destes estudos e em apenas um deles foi utilizado no seu formato de filme esponjoso.

Para a avaliação inicial da eficácia de curativos *in vivo* são provocadas feridas de segunda intenção em animais como camundongos, ratos, cães ou coelhos. A partir disso, o curativo a ser testado é aplicado sobre a área da ferida e comparado a um grupo controle que não receberá o curativo devendo proteger a ferida neste grupo com gaze e vaselina. O teste não deve exceder a duração de 28 dias, deve ser verificada a aderência do curativo, aspectos e absorção do exsudato e a cinética de cicatrização (Ignacio, 2009).

A avaliação da eficácia da CB no processo de cicatrização e remodelamento tecidual se deu por meio de avaliações clínicas das feridas, avaliações laboratoriais investigações de sinais inflamatórios, reações dermatológicas, análise histopatológica, estereológica e coletas de amostras bacteriológicas. Segundo Ignacio (2009), essas análises são realizadas para verificar informações como a presença de macrófagos, fibroblastos, angiogênese, disposição das fibras de colágenos, presença de hemorragia, aspecto granular e reações inflamatórias.

Os estudos de Coelho et al. (2002), Teixeira et al. (2014) e Silveira et al. (2014) confluíram com resultados positivos ao descrever que a BC proporcionou aumento do tecido de granulação, controle da infecção, diminuição do tempo de cicatrização, integração biológica e remodelamento tecidual. Também se mostrou eficiente como barreira mecânica, à medida que evidenciou ser um curativo de baixo custo e fácil aplicação.

Em contrapartida, a CB especificamente no estudo de Mayer et al. (2011) provocou reação inflamatória na orelha média dos ratos com regressão no tempo tardio do experimento. Contudo ainda assim, a perspectiva destes estudos é de que a CB é segura para ser utilizada no processo de cicatrização de feridas, porém é importante dar continuidade nas investigações clínicas e experimentais a fim de verificar a possibilidade do seu uso na cirurgia otológica.

3.3 Eficácia da Celulose Bacteriana

A RDC ANVISA 10/2015 em consonância com as recomendações da RDC ANVISA N° 185/ 2001 e ISO 14155/2020 preconizam que um produto médico para ser lançado no mercado precisa ser seguro e eficaz com isso, necessita passar por avaliações clínicas, que são atividades que se utilizam de métodos científicos para a obtenção de dados referentes ao desempenho clínico, efetividade e segurança de um produto médico. Estudos clínicos foram desenvolvidos com a CB, fornecendo evidências da sua eficácia, desempenho e segurança como curativo em feridas varicosas, feridas pós-operatória na área urológica, na área de autoenxerto de pele parcial e também como curativo ungueal. Nesses estudos foram avaliados parâmetros como sinais clínicos, tempo de cicatrização, reações adversas, aspectos da ferida e capacidade de promover remodelamento tecidual.

De acordo com RDC ANVISA N° 185/ 2001, os produtos médicos, objeto deste documento, estão enquadrados segundo o risco intensivo que representam à saúde do consumidor, paciente, operador ou terceiros envolvidos, nas Classes I, II, III ou IV. Os aspectos considerados para a classificação estão sumarizadas no Quadro 4.

Quadro 4- Classificação de produtos médicos não invasivos, invasivos e produtos médicos ativos.

Aplicação Classes	Produtos Médicos Não-Invasivos	Produtos Médicos Invasivos	Regras Adicionais Aplicáveis a Produtos Médicos Ativos
Classe I	<ul style="list-style-type: none"> -Todos os produtos médicos não invasivos com algumas exceções. -Produtos que entram em contato com a pele lesada e são destinados para o uso como barreira mecânica, para compressão ou absorção de exsudato. 	<ul style="list-style-type: none"> -Produto médico invasivo aplicável a orifícios do corpo, exceto os cirúrgicos, que não sejam destinado à conexão com produto médico ativo e for destinado ao uso transitório ou quando for usado na cavidade oral até faringe, no conduto auditivo externo até o tímpano ou na cavidade nasal. -Produto invasivo cirurgicamente reutilizável de uso transitório. 	---
Classe II	<ul style="list-style-type: none"> -Se podem ser conectados a um produto ativo de classe II ou classe superior. -Produtos destinados a armazenamento ou condução de sangue, fluidos, tecidos corporais, líquidos ou gases envolvidos com a perfusão, administração ou introdução no corpo. -Produtos destinados a atuar no micro-entorno de uma ferida. 	<ul style="list-style-type: none"> -Produto médico invasivo aplicável a orifícios do corpo, exceto os cirúrgicos, que não seja destinado a conexão com produto médico ativo destinado em curto prazo; uso transitório; ou quando for usado na cavidade oral até faringe, no conduto auditivo externo até o tímpano ou na cavidade nasal. -Produto invasivo cirurgicamente de uso transitório ou de curto prazo. -Produtos médicos implantáveis e produtos médico invasivos cirurgicamente usados em longo prazo colocados nos dentes. 	<ul style="list-style-type: none"> -Produtos médicos ativos usados para terapia (administração ou troca de energia). -Controla ou monitora o funcionamento de outros produtos médico ativos para terapia. -Diagnóstico e monitoração ao administrar energia a ser absorvida pelo corpo e produzir imagens "in vivo" da distribuição de radiofármacos. -Destinados a administrar medicamentos, fluidos corporais ou outras substâncias do organismo ou a extraí-los.
Classe III	<ul style="list-style-type: none"> -Modificam a composição química ou biológica do sangue, fluidos corporais ou líquidos a serem introduzidos no corpo. -Produtos usados em feridas com ruptura de derme que só cicatrizam por 2° intenção. 	<ul style="list-style-type: none"> -Produto médico invasivo aplicável a orifícios do corpo, exceto os cirúrgicos, que não seja destinado a conexão com produto médico ativo de uso de longo prazo. -Produto invasivo cirurgicamente de uso transitório destinado administrar a energia na forma de radiações ionizantes; Exercer efeito biológico, ser absorvido parcialmente ou totalmente, ou destinam-se a administração de medicamentos por meio de infusão de forma potencialmente perigosa. -Produto invasivo cirurgicamente de uso a curto prazo a sofrer alterações químicas no organismo ou para administrar medicamentos. -Produtos médicos implantáveis e produtos médico invasivos cirurgicamente usados a longo prazo-classe. 	<ul style="list-style-type: none"> -Terapia (administração ou troca de energia potencialmente perigosa considerando natureza e local de aplicação da energia). Influência no funcionamento de produtos médicos ativos -Emitem radiações ionizantes para fins radiodiagnósticos ou radioterápicos ou controlam/monitora esses produtos. -Diagnóstico direto ou monitoração de processos fisiológicos vitais que resultam em risco imediato a vida do paciente.
Classe IV	-	<ul style="list-style-type: none"> -Produto invasivo cirurgicamente de uso transitório e curto prazo destinado a diagnóstico, monitoramento ou correção de disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central através de contato direto com estas partes do corpo; fornecer energia na forma de radiação ionizante. -Produto invasivo cirurgicamente de curto prazo em 	---

	<p>contato direto com o sistema nervoso central; destinam-se a exercer efeito biológico; ser absorvido parcialmente ou totalmente.</p> <p>-Produtos médicos implantáveis e produtos médico invasivos cirurgicamente usados a longo prazo para o contato direto com coração, sistema circulatório central ou sistema nervoso central; Produzir efeito biológico ou ser absorvido parcialmente ou totalmente; sofrer uma transformação química no corpo ou administrar medicamento.</p>	
--	---	--

Fonte: RDC ANVISA N° 185/ 2001.

Com base na RDC ANVISA N° 185/ 2001, o curativo de CB pode ser classificado como não-invasivo de Classe I, II ou III, a depender da indicação clínica. Com base nisto, foi realizada a leitura dos estudos clínicos relacionados ao processo de cicatrização e remodelamento tecidual. As informações coletadas foram organizadas no Quadro 5.

Quadro 5- Caracterização dos estudos clínicos relacionados ao processo cicatricial e remodelamento tecidual.

Fonte da publicação	Metodologia	Resultados
Um curativo úmido para cirurgia de hipospádia. MARTINS et al.,2013.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes submetidos à cirurgia da correção de hipospádia. • Aplicação das membranas de celulose bacteriana sobre a superfície peniana em comparação ao grupo controle que utilizou o curativo de poliuretano (Tegaderm). • Foi analisado o grau de adesividade, desconforto, fixação em situ e os efeitos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes toleraram bem os curativos em ambos os grupos. • No grupo de poliuretano houve edema significativo e odor fétido em dois pacientes. • No grupo BC casos como esses não foram observados havendo alto grau de satisfação dos pacientes e seus familiares.
Um curativo úmido para cirurgia genital masculina: Um ensaio clínico de fase II. VILAR et al.,2016.	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças, adolescentes e adultos submetidos a cirurgia de hipospádia. • Aplicação do filme de celulose bacteriana sobre a área operada. • Avaliação de efeitos adversos, como irritabilidade próxima à área do curativo categorizada por sensação de calor, coceira, inchaço, dor e hiperemia. • Avaliação do grau de adesão à área da ferida, desconforto e transudação. 	<ul style="list-style-type: none"> • O curativo BC caiu espontaneamente em 68% dos pacientes. • A cicatrização completa ocorreu entre o 8° e o 10° dias pós-cirúrgico. • Os curativos BC foram bem tolerados por todos os pacientes e não houve relato de eventos adversos grave.
Tratamento do tímpano perfurado com enxerto de celulose bacteriana: ensaio clínico controlado e randomizado. SILVEIRA F. et al., 2016.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes em tratamento de tímpano perfurado. • Aplicação direta de um enxerto de celulose bacteriana na membrana timpânica em comparação com o grupo controle que usou a fásia autóloga. • Foi avaliado o tempo cirúrgico, internação hospitalar, tempo de epitelização, a taxa de fechamento de perfuração timpânica e os custos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O fechamento das perfurações foi semelhante nos dois grupos em 30 dias. • O tempo médio da cirurgia foi menor no grupo BC, (p = 0,0001). • Todas as perfurações pequenas fecharam com o enxerto de CB, (92,9%). • Os custos hospitalares foram menores no grupo Cb.
Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores: estudo randomizado e controlado. CAVALCANTI et al.,2017.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes portadores de úlceras venosas crônicas de membros inferiores. • Aplicação da membrana de celulose bacteriana sobre as úlceras venosa em comparação ao grupo controle que usou curativos de óleo de triglicerídeos. • Acompanhamento de 120 dias com avaliações lesões por meio do método MEASURE¹. 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução na área da ferida em ambos os grupos após 120 dias, grupo controle foi 36,0±27,0 cm² e 54,0±49,0 cm² no CB. • O número de feridas cicatrizadas também foi semelhante em ambos os grupos. • A ausência de exsudato foi mais evidente no grupo CB. • Menor intensidade da dor no grupo CB, (p =0,0357).
Curativos de gel e filmes microperfurados de celulose bacteriana no tratamento de úlceras varicosas dos membros inferiores. SILVA, 2018.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes portadores de úlceras crônicas venosas de membros em membros inferiores (UVC). • Aplicação do filme de CB associada ao seu hidrogel a 0,8% em pacientes com UVC em comparação ao grupo controle que recebeu o curativo MACIAGE. • Foi realizada uma avaliação por um período de 180 dias por meio do método MEASURE. 	<ul style="list-style-type: none"> • A cicatrização completa aconteceu em 29,6% (8) do grupo experimental e 26,9% (7) do controle, (p=0,287). • Ocorrerem uma quantidade menor de trocas de curativos no grupo CB. • Em ambos os grupos houve redução do esfacelo e aumento da epitelização. • A CB e o curativo MACIAGE equiparam-se quanto a capacidade de remissão das UVC.

<p>Curativo de celulose bacteriana para o tratamento de lesões por pressão em pacientes hospitalizados. OLIVEIRA et al., 2019.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Portadores de lesões por pressão (LP). • Aplicação da CB associada a esponja por um período de 30 dias. • Os pacientes passaram por reavaliações dos planos de cuidado semanalmente em que se aplicavam as escalas preditivas de Braden e o método MEASURE. 	<ul style="list-style-type: none"> • O risco para o desenvolvimento de LP $9,6 \pm 0,70$. • Com 30 dias de acompanhamento observou-se redução da área média das LP (-14,7cm²) • A BC associada a esponja atuou como barreira física e induziu o remodelamento tecidual.
<p>Curativo com filme e gel de biopolímero de celulose bacteriana no tratamento de feridas isquêmicas após revascularização de membros inferiores. MAIA et al., 2019.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com feridas isquêmicas submetidos a revascularização dos membros inferiores. • Aplicação da CB nas feridas isquêmicas em comparação ao grupo controle que recebeu ácidos graxos essenciais. • Avaliação durante 90 dias, por meio de consultas semanais para a troca de curativos e avaliação do processo cicatricial por meio do método MEASURE. 	<ul style="list-style-type: none"> • A Taxa de cicatrização completa, em 90 dias foi de 34,8%, no grupo BC e 18,2% no grupo controle. • A redução da área das feridas isquêmicas em 30 dias foi de 4,3cm² (55%), em média, para o grupo CB, e de 5,5cm² (48,5%) para o grupo controle ($p > 0,05$).
<p>Curativo de ferida de celulose bacteriana: um biopolímero promissor em locais doadores de enxerto de pele de espessura parcial. MAGALHÃES et al., 2020.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes submetidos ao autoenxerto de pele de espessura parcial. • Aplicação de CB sobre a área doadora de enxerto de pele em comparação ao grupo controle que recebeu gaze com vaselina (GC). • Investigou-se aspectos do curativo, leito da ferida, auto-adesão, intensidade da dor e prurido, tempo de cicatrização, tecido de granulação e reepitelização da ferida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução na escala de dor referida de 2,75 para 1,6 no grupo BC e de 3,3 para 2,4 no grupo GC. • Diminuição do Prurido no grupo BC. • Diminuição do tempo de cicatrização no grupo BC (15,8 dias) em relação ao GC (19,4 dias). • A CB mostrou ser compatível, aderiu bem a ferida e destacou-se após a reepitelização.
<p>Efeito do curativo de biopolímero celulósico associado ao óleo de <i>Aloe vera</i> para o tratamento de úlceras venosas: um estudo piloto. GALDINO ,2020.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes acometidos por úlceras venosas (UV) • Aplicação da CB associada ao óleo de <i>aloe vera</i> (GE) em comparação ao grupo controle tratado com curativo convencional com óleo de triglicérides (GC). • Foram realizadas avaliações do processo cicatricial meio do método MEASURE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Em ambos os grupos houve diminuição da área da ferida. • Houve melhora na coloração da ferida de 16,7% para 33,3% no GE e GC 42,9% manteve ($P=0,007$) • Não houve relatos de reação alérgica
<p>Biol-Nail: um curativo de celulose bacteriana como uma nova alternativa para preservar o leito ungueal após avulsão. OLIVEIRA et al, 2020.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes submetidos ao procedimento de avulsão parcial ou total da lâmina ungueal. • Aplicação da celulose bacteriana (Bio-nail) sobre o leito ungueal em comparação ao grupo controle, tratado com gaze vaselina, ambos foram acompanhados por 180 dias. • Foi investigada a intensidade da dor, aparência, exsudato, satisfação do paciente, auto adesão do curativo, área da placa ungueal, reação inflamatória, edema, hiperemia e transudação. 	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo BC apresentou menor intensidade de dor ($p = 0,011$) com resolução mais precoce ao comparar-se ao grupo controle ($p = 0,003$). • O grupo BC apresentou reepitelização precoce ($p = 0,022$). • Boa preservação da área da lâmina do leito ungueal em 180 dias no grupo BC ($P = 0,024$). • O grupo CB teve um tempo de permanência média de $16,4 \pm 7,1$ dias.

¹MEASURE é um acrônimo (Medida, Exsudato, Aparência, Sofrimento, Solapamento, Reavaliar e limite) usado para avaliação de feridas (KEAST et al., 2004). Fonte: Autores.

Nos estudos clínicos descritos no quadro acima foram usados CB na apresentação de filme em quatro estudos, dois associaram o filme ao gel a 0,8%, e os demais adaptaram a CB de acordo com os seu objetivos criando o enxerto de celulose bacteriana, o filme de celulose bacteriana associada à esponja demonstrado na Figura 1 e o Bio-nail apresentado na Figura 2.

Figura 1- Membrana de celulose bacteriana associada a esponja



Fonte: Foto obtida do estudo de Oliveira et al., (2019).

Figura 2- Curativo Ungueal de Biopolímero de Cana-de-açúcar.



Fonte: Foto obtida do estudo de Oliveira et al., (2020).

Os estudos de Cavalcanti et al. (2017), Silva et al. (2018), e Galdino (2020) avaliaram a eficácia do curativo de CB em úlceras venosas em membros inferiores, Maia et al. (2019) investigou a eficácia em feridas isquêmicas, à medida que o estudo de Oliveira et al. (2019) investigou a sua atuação em lesões por pressão. Estes estudos utilizaram em comum a metodologia MEASURE para evoluir as feridas. O método MEASURE consiste na avaliação da ferida segundo os principais parâmetros que são considerados importantes no gerenciamento de uma ferida crônica, sendo estes Medida, Exsudato, Aparência, Sofrimento, Solapamento, Reavaliar e limite, sendo resumidos no mnemônico MEASURE (Keast et al., 2004).

Um curativo para que seja considerado ideal deve promover à ferida proteção contra traumas e processos infecciosos, deve manter a umidade da lesão, conter o excesso de exsudato, ser biocompatível, permitir trocas gasosas entre a ferida e meio externo, ser maleável e confortável. Além disso, deve acelerar o processo de cicatrização das feridas e propiciar a reconstrução dos tecidos (Vowden et al., 2017; Hussain et al., 2017).

A CB atuou nas úlceras venosas de modo a apresentar semelhanças de eficácia ao ser comparado com outros curativos já disponíveis no mercado destacando-se em quesitos como diminuição da dor local, aumento do tecido de granulação, redução do número de trocas de curativos, proporcionando autonomia e bem estar. Estas características o definem como um curativo ideal para tratar úlceras venosas em membros inferiores. Da mesma forma, nas úlceras isquêmicas a CB também foi eficaz ao apresentar taxa de cicatrização maior que no grupo controle e em lesões por pressão diminuiu a profundidade das lesões induzindo o crescimento do tecido de granulação (Maia et al., 2019; Oliveira et al., 2019).

Outros estudos semelhantes realizados com celulose bacteriana no tratamento de feridas relatam que o seu uso como curativo é promissor pois atua na regeneração tecidual, como barreira contra microrganismos, reduz a dor e aumenta a velocidade de cicatrização (Saska et al., 2011; Sanchez et al., 2012; Barud et al., 2013).

Martins et al. (2013) realizou os primeiros estudos sobre a eficácia da CB como curativo sobre a superfície peniana de pacientes submetidos à cirurgia de hipospádia. Vilar et al. (2016) deu continuidade a essa pesquisa com um estudo clínico de fase II para confirmação da segurança e eficácia. Ambos os estudos foram avaliados por meio de um formulário de perguntas que avaliou os efeitos adversos, o grau de adesão do curativo, desconfortos e fixação *in situ*. Estas duas análises demonstraram que a CB é um curativo satisfatório, pois remove o exsudato, proporciona um ambiente úmido, protege a ferida e regenera o tecido. Além dessas propriedades, a CB proporcionou grande satisfação nos pacientes que receberam o tratamento.

Silveira et al. (2016), Magalhães et al. (2020) e Oliveira et al. (2020) destacaram-se ao criar inovações com a CB para induzir o remodelamento tecidual ao testa-la em área de autoenxerto, utiliza-la como unha (Bio-nail) em pacientes pós avulsão ungueal e no tratamento de tímpano perfurado. Nesses estudos foram avaliados parâmetros semelhantes como tempo de epitelização, intensidade da dor e adesão. A CB como bio-nail resultou em um curativo auto-adesivo e resistente que protegeu o leito ungueal. Como autoenxerto demonstrou ser semelhante aos curativos convencionais destacando-se na aderência natural à ferida diminuição da dor e prurido.

A CB no tratamento de tímpano perfurado teve eficácia semelhante ao grupo controle e o seu uso diminuiu o tempo médio da cirurgia e dos seus custos, demonstrando resultados animadores para o seu uso em cirurgias otológicas em contrapartida aos resultados encontrados no estudo pré-clínico realizados por Mayer et al. (2011).

4. Recomendações e Limitações

4.1 Recomendações

Com base nas avaliações realizadas considera-se que a CB indicada para uso em feridas infectadas ou não, com exsudação média ou alta, com sangramento, necrose, fibrina e lesões isquêmicas (Quadro 6) pode ser considerada biocompatível (Quadro 7), segura e eficaz para uso em lesões de pele (Quadro 8).

Quadro 6 - Critérios para a classificação da CB.

Celulose Bacteriana	Categoria	Contato	Uso Pretendido	Indicação	Apresentação	Duração do Contato
CLASSIFICAÇÃO	Membrana ou filme (perfurado ou não) ou gel de Celulose Bacteriana (CB), Biopolímero de Cana-de-açúcar	Classe I: Pele, tecido tegumentar na abrangência da epiderme: tecido epitelial e unha e conduto auditivo externo.	Classe I: Como cobertura ou barreira mecânica, para compressão ou para absorção de exsudados.	Indicado feridas, infectadas ou não infectadas, com médio ou alto exsudação, com sangramento ou na presença de necrose e fibrina, e também em casos de lesão isquêmica.	Membrana Perfurada	24 horas a 30 dias
	Dispositivo de comunicação externa, Não-Invasivo (RDC ANVISA 185/2001), podendo ser classificado como:	Classe II: Pele, tecido tegumentar na abrangência da epiderme: tecido epitelial à camada subjacente de tecido conjuntivo, leito lngueal.	Classe II: Hidratação que favoreça a cicatrização e/ou cicatrização por segunda intenção de modo a controlar o micro-entorno da ferida (níveis de oxigênio, pH ou influenciando o processo por outros meios físicos.		Membrana Perfurada com esponja acoplada	
	Classe I: funções mecânicas Classe II: propriedades de cicatrização adicionais e particulares Classe III: estimulação da regeneração de tecidos	Classe III: Pele, tecido tegumentar na abrangência da epiderme: tecido epitelial à camada subjacente de tecido conjuntivo; e derme.	Classe III: Coberturas para feridas ulceradas crônicas extensivas, coberturas para queimaduras severas, coberturas que incorporam meios de estimulação da regeneração de tecidos e/ou que sirvam como substituto temporário da pele.		Membrana Compacta Esponja Hidrogel	

Fonte: Autores.

Quadro 7 - Avaliação final sobre a Biocompatibilidade da CB.

Tipo de Estudo	Critérios	Propriedades Biomecânicas e Físico-Químicas	Citotoxicidade	Sensibilização	Irritação Cutânea	Pirogenicidade	Toxicidade Aguda	Genotoxicidade
NÃO-CLÍNICO	Parâmetros Avaliados ISO 10993-1: 2018	Avalia a estrutura e as propriedades físico-químicas da CB, usando HPLC técnicas, difração de raios-X e espectroscopia de infravermelho. Procedimentos biomecânicos foram conduzidos.	Define a citotoxicidade do material para determinar a toxicidade e a viabilidade celular Ensaio MTT. Citotoxicidade da CB foi avaliada em cultura de células de hepatoma (HepG2 / C3A) pelo ensaio de atividade da lactato desidrogenase (LDH)	Avalia o potencial de um material ou produto para causar um efeito de sensibilização ou reação alérgica	Investiga a biocompatibilidade pelo teste de reação cutânea e testa sua atividade como barreira mecânica e/ou condutora no processo de cicatrização.	Investiga a resposta sistêmica do hospedeiro e as interações que ocorrem na forma celular e molecular à um possível pirogênio.	Caracterizada pela administração ou exposição da substância química numa dose única (ou múltipla num espaço de 24 horas), onde os efeitos adversos ocorridos nesse intervalo de tempo são analisados. Toxicidade aguda foi testado em ratos Wistar adultos tratados com uma única dose de BC.	Refere-se à capacidade de alguns agentes químicos de danificar a informação genética no interior de uma célula, causando mutações ou induzindo modificações na sequência nucleotídica ou da estrutura em dupla hélice do DNA de um organismo vivo. A genotoxicidade de CB foi avaliado in vivo pelo ensaio de micronúcleo.
	Testes Realizados	Paterson-Beedle et al., 2000. / Silveira et al, 2016.	Castro et al, 2004. / Pinto et al, 2016.	Lucena et al, 2015. / Pita et al, 2015.	Silva et al, 2020. / Pita et al, 2015.	Silva et al, 2020. / Lucena et al, 2015. / Pita et al, 2015. / Silveira et al, 2016.	Pinto et al, 2016.	Pinto et al, 2016.
	Resultado	Apresenta os padrões necessários para o uso como cobertura e/ou curativo	Não-citotóxico	Não induziu resposta alérgica	Não-reativo ao tecido tegumentar	Não-pirogênico	Não-tóxico	Não-genotóxico Genoprotetor

Fonte: Autores.

Quadro 8 - Avaliação final sobre a Segurança e Eficácia da CB.

Tipo de Estudo	Critérios		Testes Realizados						
	CLÍNICO	Parâmetros Avaliados	Localização da Ferida	Feridas cirúrgicas	Perfuração timpânica	Cobertura de feridas para autoenxertos de pele	Leito ungueal após avulsão	Lesões em geral	Lesão de membros inferiores
		Referência	MARTINS et al., 2013./ VILAR et al., 2016.	SILVEIRA F. et al., 2016.	MAGALHÃES et al., 2020.	OLIVEIRA et al., 2020.	OLIVEIRA et al., 2019.	GALDINO ,2020/ MAIA et al., 2019/ SILVA, 2018.	
		Caracterização da Ferida pelo NPUAP*	Ferida não infectada, com pouca exsudação. NPUAP I-II	Ferida não infectada, sem exsudação. NPUAP I- II	Ferida não infectada, com pouca exsudação. NPUAP II	Ferida infectada ou não infectada, com exsudação média ou alta. NPUAP III	Ferida infectada ou não infectada ferida, com média ou alta exsudação. NPUAP I-IV.	Ferida infectada ou não infectada, com alta exsudação. NPUAP II-IV	
		Classificação	Classificação da Ferida pela RDC 185/2001	Classe I - Barreira mecânica	Classe II - Cicatrização	Classe III - Substituto temporário de pele	Classe II - Cicatrização	Classe III - Tratamento de feridas ulceradas crônicas extensivas	Classe III - Tratamento de feridas ulceradas crônicas extensivas
		Tratamento	Tipo de Cobertura de CB Testada	Membrana perfurada de CB	Membrana compacta de CB	Membrana perfurada de CB	Esponja de CB coberta com membrana perfurada de CB	Esponja de CB e Hidrogel de CB	Membrana perfurada de CB e Hidrogel de CB
		Resultado	Características e Tempo de Cicatrização	Regeneração tecidual, proteção da ferida e cicatrização completa entre o 8º e o 10º dia.	Reepitelização e fechamento da membrana timpânica em um período de 30 dias.	Diminuição do prurido e dor boa aderência epitelização da ferida em 15,8 dias.	Diminuição do prurido e dor, reepitelização aderência e preservação do leito ungueal após período de observação de 180 dias.	Indução do tecido de granulação e diminuição da profundidade da ferida em 30 dias.	Redução da área da ferida, aumento da epitelização, diminuição da quantidade de exsudato em 30 dias, 120 dias e 180 dias de observação.

*A classificação mais utilizada é a proposta pelo **NPUAP** (NATIONAL PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL): 1. Estágio I: Eritema não esbranquiçado, com pele íntegra. 2. Estágio II: Perda parcial da epiderme e / ou derme. Pode apresentar bolha, abrasão ou ulceração. 3. Estágio III: Perda total da pele, com ou sem envolvimento dos tecidos adjacentes . 4. Estágio IV: Comprometimento de estruturas profundas (ossos, órgãos e tendões).

Fonte: Autores.

5. Conclusão

A análise dos estudos publicados pelo grupo de pesquisa da POLISA© Biopolímeros para Saúde inferem que a CB é um biomaterial seguro uma vez que não demonstrou ser citotóxico, genotóxico ou agudamente tóxico, apresentando alta biocompatibilidade, baixa reatividade cutânea, e comportando-se como uma boa plataforma para a adesão celular atendendo aos critérios de avaliação biológica da ISO 10993.

Sua eficácia e desempenho como curativo também pôde ser averiguada pelos desfechos positivos no processo de cicatrização e remodelamento tecidual nos estudos clínicos nos quais atuou na indução do tecido de granulação, no controle de infecções e na diminuição do tempo de cicatrização. Além disso, induziu o remodelamento tecidual, funcionou como barreira mecânica e aderiu naturalmente ao leito da ferida tornando concretas as evidências de desempenho clínico solicitadas pelas RDC ANVISA N° 10/2015, RDC ANVISA N° 185/ 2001 e ISO 14155/2020.

O uso da CB como curativo em lesões de pele pode ser considerado como um tratamento inovador, seguro, efetivo, minimamente invasivo e de baixo custo sendo uma alternativa eficaz para o tratamento de úlceras varicosas crônicas dos membros inferiores, lesões por pressão, feridas pós-operatórias em área urogenital, na área de autoenxerto de pele parcial e também como curativo ungueal após avulsão parcial ou total da lâmina.

Agradecimentos

À Estação Experimental de Cana-de-Açúcar do Carpina (EECAC), da Universidade Federal Rural de Pernambuco, UFRPE; Ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE, Brasil; Ao Departamento de Energia Nuclear (DEN), Centro de Geociências e Tecnologia (CTG) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PE, Brasil; Ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) pelo financiamento: FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Referências

- Andrade, C. E. M. C. e Aguiar, J. L. A. (2002). Biopolímero da Cana-de-Açúcar: estudo de biocompatibilidade. *Congresso de iniciação científica da UFPE*, Recife, 10, 191-191.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da diretoria colegiada (RDC) n°185, 22 de outubro de 2001. Aprova o regulamento técnico que trata do registro, alteração, revalidação, e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da diretoria colegiada (RDC) n° 40/ 2015 de 26 de agosto de 2015. Define os requisitos do cadastro de produtos médicos.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Resolução da diretoria colegiada (RDC) N° 10, DE 03 DE MARÇO DE 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil.
- Barud, H. D. S., et al (2013). Antimicrobiana própolis brasileira (EPP-AF) contendo membranas de biocelulose como biomaterial promissor para cicatrização de feridas cutâneas. *Medicina alternativa e complementar baseada em evidências*.
- Bernardo, W. M., Nobre, M. R. C., & Jatene, F. B. (2004). A prática clínica baseada em evidências: parte II-buscando as evidências em fontes de informação. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 44, 403-409.
- Castro, C. M. M. B. D., et al. (2004). Citotoxicidade de biopolímero de cana-de-açúcar. *An. Fac. Med. Univ. Fed. Pernamb*, 119-123.
- Cavalcanti, L. M. et al. (2017). Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores: estudo randomizado e controlado. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, (44)1.
- Coelho, M.C. D.O.C., et al. (2002). Biopolímero produzido a partir da cana-de-açúcar para cicatrização cutânea. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 17, 11-13.
- Crusca, J. S., Oliveira, A. C. B., Perussi, J. R., & Plepis, A. M. G. (2014) Avaliação citotóxica de esponja de colágeno e quitosana. *XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*.169-1696.
- Elnashar, M. (2010). *Biotechnology of biopolymers*, Edited by Assoc. Prof. Dr. Magdy M. Elnashar. InTech.
- Farias, S. S., et al. (2016). Biopolímeros: Uma alternativa para promoção do desenvolvimento sustentável. *Revista GEONORTE, Edição Especial 5*, 7(26), 61-77.
- Faustino, T., et al. (2019). Determinação da dimensão fractal de células vero cultivadas em modelo à base de biopolímero de cana-de-açúcar. *Anais: Encontro anual da biofísica*, Recife, Pernambuco, 59-62.
- Fragoso, A. S., et al. (2013). Dielectric study of the adhesion of mesenchymal stem cells from human umbilical cord on a sugarcane biopolymer. *Journal Of Materials Science: Materials in Medicine*, Norwell-MA, (25)1, 229-237.
- Galdino, N. N. N. (2020). Efeito do curativo de biopolímero celulósico associado ao óleo de Aloe vera para o tratamento de úlceras venosas: um estudo piloto. TCC (Graduação em Enfermagem) – Universidade Federal de Pernambuco.
- George, A., et al. (2020). A comprehensive review on chemical properties and applications of biopolymers and their composites. *International journal of biological macromolecules*, (154), 329-338.
- Hussain, Z., Thu, H. E., Ng, S. F., Khan, S., & Katas, H. (2017). Nanoencapsulação, uma abordagem eficiente e promissora para maximizar a eficácia da curcumina na cicatrização de feridas: uma revisão das novas tendências e do estado da arte. *Colóides e superfícies B: Biointerfases*, 150, 223-241.
- Ignacio, C. (2009). Desenvolvimento de curativos para cicatrização de feridas por segunda intenção baseados em biomateriais capazes de promoverem resposta celular controlada via estímulo externo. (Tese de doutorado).
- International organization for standardization. (2018). ISO 10993. Biological evaluation of medical devices.
- International organization for standardization. (2020). ISO 14155. Clinical research of human medical devices - Good clinical practice.
- Keast, D. H., et al (2004). Contents: Measure: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair and Regeneration*, 12, s1-s17.
- Lima, F. R. et al., (2005). Resposta inflamatória a biomembranas de polímero de cana-de-açúcar e telas de polipropileno® implantadas no peritônio parietal de ratos. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco*, Recife, (50)1, 37-39

- Lucena, M. T., et al. (2015) Biocompatibility and cutaneous reactivity of cellulosic polysaccharide film in induced skin wounds in rats. *J Mater Sci Mater Med*, (26)82.
- Magalhães, E. O., et al. (2020). Bacterial cellulose wound dressing: A promising biopolymer in partial-thickness skin graft donor sites. *EJPMR*, (7)10, 77-83.
- Maia, A. L et al. (2019). Curativo com filme e gel de biopolímero de celulose bacteriana o tratamento de feridas isquêmicas após revascularização de membros inferiores. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, (46)5, 1-5.
- Martins, A. G. S. et al. (2013). A wet dressing for hypospadias surgery. *International Braz J Urol*, Rio de Janeiro, (39)3, 408-413.
- Mayer, D. L. B., et al. (2011) Sugarcane biopolymer membrane: experimental evaluation in the middle ear. *Braz. j. otorhinolaryngol*, (77)1, 44-50.
- Melo, F. A. D. (2003). Contribuição ao estudo cinético da produção de polissacarídeos extracelular por *Zoogloea sp* em melão de cana-de-açúcar. Tese (doutorado) Universidade Federal de Pernambuco- Centro de Tecnologia e Geociências, Recife, Brasil.
- Muniz, V. T. (2019). Análise comparativa de aspectos regulatórios para o registro de medicamentos órfãos nas agências ANVISA, FDA E EMA. Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
- Oliveira G. M., et al. (2019). Curativo de celulose bacteriana para o tratamento de lesões por pressão em pacientes hospitalizados. *Revista Atual Enfermagem in derm-Especial*, (87),1-9.
- Oliveira, M. H., et al. (2020). BIO-NAIL: a bacterial cellulose dressing as a new alternative to preserve the nail bed after avulsion. *J Mater Sci: Mater Med*. (31)121.
- Park, S., et al. (2017). Biopolymer-based functional composites for medical applications. *Progress in Polymer Science*, (68), 77-105.
- Passos, E. D. (2015) Utilização De Polímeros Na Engenharia De Tecido Biológico. Anais do VII Seminário Multidisciplinar ENIAC Pesquisa.
- Paterson-beedle, M. et al. (2000). A cellulosic exopolysaccharide produced from sugarcane molasses by a *Zoogloea sp*. *Carbohydrate Polymers*, (42)4, 375-383.
- Pereira, I. H. L. (2009). Síntese e avaliação preliminar de citotoxicidade de polímeros injetáveis fotopolimerizáveis e biodegradáveis. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Pinto, F. C. M., et al. (2016). Acute toxicity, cytotoxicity, genotoxicity and antigenotoxic effects of a cellulosic exopolysaccharide obtained from sugarcane molasses. *Carbohydrate Polymers, Barking*, (137), 556-560.
- Pita, P. C. de C. et al. (2015). Biocompatibility of the bacterial cellulose hydrogel in subcutaneous tissue of rabbits. *Acta Cirurgica Brasileira*, São Paulo, (30)4 ,296-300.
- Said, D. M. P. (2004). O registro Sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão. *Dissertação de Mestrado-INCQS/FIOCRUZ*, Rio de Janeiro.
- Sanchez, F. (2012). Avaliação do processo de reparação tecidual em úlceras cônicas utilizando curativos de celulose bacteriana associados ou não à laserterapia. (Dissertação de Mestrado) Bioengenharia, Universidade de São Paulo.
- Saska, S., et al. (2012). Characterization and in vitro evaluation of bacterial cellulose membranes functionalized with osteogenic growth peptide for bone tissue engineering. *J Mater Sci: Mater Med.*, 2253-2266.
- Silva, J. G.M., et al. (2020). Non-clinical safety study of a sugarcane bacterial cellulose hydrogel. *Research, Society and Development*, (9)9.
- Silva, L. G. D. (2018). Curativos de gel e fimes micro perfurado de celulose bacteriana no tratamento de úlceras varicosas dos membros inferiores (Dissertação de Mestrado) Universidade Federal de Pernambuco.
- Silveira, F. C. A. et al. (2016). Treatment of tympanic membrane perforation using bacterial cellulose: a randomized controlled trial. *Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology*, (82)2, 203-208.
- Silveira, R. K., et al. (2016). Bioprosthetic mesh of bacterial cellulose for treatment of abdominal muscle aponeurotic defect in rat model. *J Mater Sci: Mater Med*, (27), 129.
- Teixeira, F. M. F., et al. (2014). Spongy film of cellulosic polysaccharide as a dressing for aphthous stomatitis treatment in rabbits. *Acta Cirúrgica Brasileira*, São Paulo, (29)4.
- Vilar, F.O., et al. (2016). A wet dressing for male genital surgery: A phase II clinical trial. *Int Braz J Urol*, (42)6, 1220-7.
- Vosgerau, D.S.A.R e Romanowski, J.P. (2014). Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Revista de diálogo Educacional*, (14).41,165-189.
- Vowden, K.; Vowden, P. (2017). Wound dressings: principles and practice. Surgery (Oxford), *Oxford* (35)9, 489-494.