

Aplicação de curativos de celulose bacteriana na cicatrização de feridas crônicas e complexas: Tendências e perspectivas

Application of wound dressings based on bacterial cellulose in the healing of chronic and complex wounds: Trends and perspectives

Aplicación de apósitos de celulosa bacteriana en la curación de heridas crónicas y complejas: Tendencias y perspectivas

Recebido: 22/01/2024 | Revisado: 31/01/2024 | Aceitado: 04/02/2024 | Publicado: 06/02/2024

Sarah Brandão Palácio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7482-6057>
Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica, Brasil
E-mail: sarahsbp.fab@gmail.com

Simone Oliveira Penello

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5710-968X>
Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica, Brasil
E-mail: simoneopenello@gmail.com

Caroline Tavares da Mota Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8680-1161>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: carolinetavaresmonteiro@gmail.com

Raquel Cristina Henriques Marchetti

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4753-1882>
Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica, Brasil
E-mail: tenraquelmarchetti@gmail.com

Alexandre de Arruda Graeff

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6871-9876>
Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica, Brasil
E-mail: graeffaag@fab.mil.br

Marcela Jaqueline Braga de Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3632-5482>
Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica, Brasil
E-mail: marcelamjbp@gmail.com

Layla Carvalho Mahnke

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8758-0877>
POLISA Biopolímeros para a Saúde, Brasil
E-mail: laylamahnke@hotmail.com

Flávia Cristina Morone Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-7687>
POLISA Biopolímeros para a Saúde, Brasil
E-mail: fcmorone@gmail.com

Marco Carneiro Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1929-0665>
Hospital da Força Aérea do Galeão, Brasil
E-mail: marcomct@fab.mil.br

Resumo

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura dos mais recentes estudos e avanços tecnológicos relacionados às aplicações biomédicas de curativos compostos por biopolímero de celulose bacteriana (CB) na cicatrização de feridas crônicas e complexas. A CB pode ser produzida em larga escala através de processo de fermentação por bactérias específicas. As fibrilas de celulose formam uma rede altamente porosa, semelhante à estrutura da matriz extracelular de tecidos, além de possuírem características físico-químicas favoráveis para aplicações como curativos. Recentes estudos têm demonstrado a importância e o interesse na incorporação de ativos farmacêuticos tanto de origem sintética quanto natural, com objetivo de conferir propriedades farmacológicas específicas à estrutura destas matrizes poliméricas. A versatilidade físico-química da CB permite que este material seja funcionalizado e modificado através de diversas técnicas, ex situ e in situ, para obter novos materiais híbridos e com propriedades funcionais para diferentes aplicações biomédicas. Dentre os ativos farmacêuticos incorporados em matriz de CB para aplicação em feridas crônicas e complexas, destacam-se os ativos antissépticos e antimicrobianos; os antiinflamatórios de fontes naturais, bem como os fatores de crescimento. Outra estratégia que tem se demonstrado promissora é a aplicação de células-tronco mesenquimais e componentes de seu secretoma na matriz polimérica da

CB. Sendo assim, esta revisão traz luz aos últimos avanços tecnológicos referentes às diferentes formas de funcionalização de curativos baseados em CB voltados ao tratamento de feridas crônicas e complexas.

Palavras-chave: Celulose bacteriana; Cicatrização cutânea; Curativos; Úlceras crônicas e complexas; Engenharia de tecidos.

Abstract

The aim of this study was to carry out a narrative literature review of the most recent studies and technological advances related to the biomedical applications of dressings composed of bacterial cellulose biopolymer (BC) in the healing of chronic and complex wounds. BC can be produced on a large scale through a fermentation process by specific bacteria. Cellulose fibrils form a highly porous network, similar to the structure of the extracellular matrix of tissues, as well as having favorable physicochemical characteristics for applications as dressings. Recent studies have shown the importance of and interest in incorporating active pharmaceutical ingredients of both synthetic and natural origin, with the aim of conferring specific pharmacological properties to the structure of these polymeric matrices. The physicochemical versatility of BC allows this material to be functionalized and modified through various techniques, both *ex situ* and *in situ*, to obtain new hybrid materials with functional properties for different biomedical applications. Among the pharmaceutical active ingredients incorporated into a CB matrix for application to chronic and complex wounds are antiseptic and antimicrobial active ingredients, anti-inflammatories from natural sources and growth factors. Another strategy that has proved promising is the application of mesenchymal stem cells and components of their secretome in the polymeric matrix of the BS. Therefore, this review sheds light on the latest technological advances regarding the different ways of functionalizing BC-based dressings for the treatment of chronic and complex wounds.

Keywords: Bacterial cellulose; Wound healing; Wound dressing; Complex chronic ulcers; Tissue engineering.

Resumen

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica narrativa de los estudios y avances tecnológicos más recientes relacionados con las aplicaciones biomédicas de apósitos compuestos de biopolímero de celulosa bacteriana (BC) en la curación de heridas crónicas y complejas. La BC puede producirse a gran escala mediante un proceso de fermentación por bacterias específicas. Las fibrillas de celulosa forman una red muy porosa, similar a la estructura de la matriz extracelular de los tejidos, además de tener características fisicoquímicas favorables para su aplicación como apósitos. Estudios recientes han puesto de manifiesto la importancia y el interés de incorporar principios activos farmacéuticos, tanto de origen sintético como natural, con el objetivo de conferir propiedades farmacológicas específicas a la estructura de estas matrices poliméricas. La versatilidad fisicoquímica del CB permite funcionalizar y modificar este material mediante diversas técnicas, tanto *ex situ* como *in situ*, para obtener nuevos materiales híbridos con propiedades funcionales para diferentes aplicaciones biomédicas. Entre los principios activos farmacéuticos incorporados a la matriz de CB para su aplicación en heridas crónicas y complejas se encuentran principios activos antisépticos y antimicrobianos, antiinflamatorios de origen natural y factores de crecimiento. Otra estrategia que ha resultado prometedora es la aplicación de células madre mesenquimales y componentes de su secretoma en la matriz polimérica de la EB. Así pues, esta revisión arroja luz sobre los últimos avances tecnológicos en relación con las distintas formas de funcionalizar los apósitos a base de CB para el tratamiento de heridas crónicas y complejas.

Palabras clave: Celulosa bacteriana; Cicatrización de la herida; Apósito para heridas; Úlceras crónicas complejas; Ingeniería de tejidos.

1. Introdução

A cicatrização tecidual é um processo complexo e coordenado que pode ser afetado por uma série de fatores extrínsecos ao processo de cicatrização, ligados ao estado do paciente, como doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; além de fatores intrínsecos ao processo de cicatrização como profundidade da lesão, infecção local e o tipo de tecido lesado (Garcia-Orue et al., 2017; Kathawala et al., 2019; Choudhary et al., 2021). Nos casos de ferimentos crônicos/complexos, a progressão natural do reparo tecidual é afetada, havendo a ausência ou a lentificação dos mecanismos envolvidos neste processo, acarretando um aumento da área lesionada, infecções no tecido e em níveis mais elevados podem levar a amputação do membro e sepse (Cano Sanchez et al., 2018; Augustine et al., 2021). Considera-se complexa uma ferida de difícil manejo clínico, que não responde aos tratamentos convencionais e a curativos simples, gerando um grande impacto socioeconômico. Geralmente estas feridas estão relacionadas a extensas perdas cutâneas, como as feridas traumáticas (ex. queimaduras) e feridas cirúrgicas; infecções; comprometimento vascular e doenças sistêmicas como a diabetes (Coltro et al., 2011). Já as feridas crônicas, de diversas etiologias, são classificadas dessa forma por não cicatrizarem espontaneamente dentro de um período de quatro a seis semanas (Atkin, 2019). Na última década, houve um aumento significativo do risco populacional para

doenças como insuficiência venosa/arterial periférica, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Estas condições patológicas correspondem a cerca de 90% das causas de feridas crônicas (De Almeida, 2018; Abadde et al., 2020; Salim et al., 2021). Estima-se que, anualmente, cerca de 49 milhões de pessoas são acometidas com úlceras de membros inferiores, com risco de vida de 1 a 1.8% (Schneider et al., 2021). Nos Estados Unidos, os custos dispendidos com tratamentos para pacientes com úlceras crônicas encontram-se na faixa de 25 bilhões de dólares anuais (Sen et al., 2009). Estudos epidemiológicos atuais, demonstram que a morbidade após ulceração é alta, com incidência de amputação de membros inferiores de 20% e mortalidade em 5 anos de 50–70%. Novos dados sugerem que a incidência global de amputações aumentou até 50% em algumas regiões ao longo dos últimos anos, especialmente em populações jovens (Mcdermott et al., 2022).

Neste contexto, infelizmente, o Brasil ainda carece de estudos epidemiológicos mais robustos relacionadas a incidência de feridas crônicas e seu impacto socioeconômico. No entanto, alguns estudos pontuais, realizados em unidades de saúde estaduais, como o estudo de Costa e colaboradores (2015) conduzido em unidade de cuidados paliativos e prolongado em Minas Gerais, estimou que os gastos anuais dispendidos apenas com os materiais necessários para o tratamento de úlceras de pressão, para a média de 100 pacientes, totalizavam cerca de R\$ 450.000. Além dos gastos com os materiais propriamente ditos, como curativos, antissépticos, gases, entre outros produtos para a saúde e medicamentos, deve-se levar em conta toda a estrutura assistencial do hospital, como a disponibilização de recursos humanos. Os custos individuais de assistência ao paciente variam de 20.900 dólares a 151.700 dólares por lesão crônica. Estima-se que cerca de 60.000 pacientes vão a óbito, todos os anos, em decorrência de complicações das lesões (Baquerizo Nole et al., 2014; Noal et al., 2023).

Além disso, devido à falta de tratamentos eficientes, as feridas crônicas têm se tornado um fardo clínico e econômico para o Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar dos recentes avanços dos tratamentos e cirurgias, a incidência de feridas crônicas que cicatrizam por completo ainda é baixa e os pacientes são acometidos por recidivas que geram um enorme impacto emocional e desgaste para o portador, além dos altos custos para a saúde pública (Zahel et al., 2022). Diante deste cenário, a busca por novos tratamentos, mais eficazes e mais econômicos, para estimulação do processo de cicatrização de feridas crônicas se torna cada dia mais imprescindível (Noal et al., 2023). Um importante requisito para o sucesso do manejo das feridas crônicas é a escolha de curativos adequados para cada caso.

Recentemente, diversas estratégias terapêuticas têm sido aplicadas na área de medicina regenerativa, especialmente utilizando filmes e hidrogéis, também conhecidos como scaffolds. Os scaffolds podem ser compostos por diferentes materiais biocompatíveis, especialmente polímeros naturais, bioabsorvíveis, hidrogéis, nanofibras e microfibras. Estes arcabouços celulares são desenvolvidos para suportar física e mecanicamente o crescimento celular, mimetizando a matriz extracelular e criando um microambiente favorável para a promoção do reparo cutâneo, promovendo proliferação e migração celular auxiliando na regeneração e formação de um novo tecido (Golchin & Nourani, 2020; Qin et al., 2022). No caso de feridas crônicas, os scaffolds, que funcionam como curativos bioativos podem aumentar a taxa de reepitelização e neovascularização, levando a cicatrização da pele lesionada (Rodríguez-Cabello, 2018; Zandi et al., 2021).

Dentre os scaffolds provenientes de fontes naturais, destacam-se àqueles compostos por celulose bacteriana (CB). Este biopolímero pode ser sintetizado por diferentes bactérias aeróbicas utilizando diversos substratos ricos em monômeros de glicose (Ramírez-Carmona et al., 2023). Este biopolímero de celulose difere da celulose vegetal no que diz respeito a suas características físico-químicas, como alta pureza, biocompatibilidade, alta capacidade de retenção de água, ampla área superficial, alta resistência mecânica, permeabilidade a gases e líquidos e uma estrutura nano fibrilar semelhante à matriz extracelular, características essas que são altamente desejáveis para um curativo eficaz (Cherng et al., 2021). Na última década, observou-se um crescimento no número de trabalhos científicos sobre a aplicação deste biomaterial e seus compósitos na área de regeneração tecidual, com a apresentação de resultados promissores (Jabbari & Babaeipour, 2023; Raut et al., 2023; Horue et al., 2023), inclusive quando comparados a outros produtos amplamente utilizados no mercado, como os curativos compostos por polímeros sintéticos como Poliuretano (Djaprie & Wardhana, 2013) e Gaze de Rayon (Silva et al., 2021; Oliveira et al.,

2023).

Tendo em vista a crescente importância da CB para a área de medicina regenerativa, como uma promissora alternativa terapêutica para o tratamento de feridas complexas, esta revisão bibliográfica tem como objetivo realizar uma atualização e discussão bibliográfica dos mais recentes estudos sobre as aplicações biomédicas de curativos compostos por este biopolímero, funcionalizado, ou não, especificamente na área de cicatrização de feridas crônicas de diferentes etiologias. Além disso, esta revisão visa discutir e resumir os avanços recentes relacionados aos incrementos farmacêuticos realizados em curativos contendo CB.

2. Metodologia

A revisão narrativa da literatura é caracterizada como um resumo crítico dos estudos científicos considerados relevantes sobre o tópico em questão e do conhecimento apreendido destes. Em geral, este tipo de revisão tem como objetivo reunir e condensar o conhecimento atual abrangente sobre determinada área e destacar a importância de novas pesquisas (Rother, 2007; Cronin et al., 2008). Desta forma, o presente trabalho, realizou a identificação e seleção de estudos científicos relevantes sobre a temática proposta, publicados nas seguintes bases de dados internacionais: PubMed (Publisher Medline); SciELO (Scientific Electronic Library Online e Science direct (Editora: Elsevier). Para compor as seções intituladas: incorporação de ativos farmacêuticos sintéticos; incorporação de ativos farmacêuticos naturais, somente foram utilizados artigos originais, na língua inglesa e disponíveis na íntegra, publicados nos últimos 10 anos, entre os anos de 2013 e 2023, em periódicos indexados. Como critérios de inclusão dos estudos da referida seção, foram selecionados artigos que contemplavam filmes curativos de celulose bacteriana não modificados, contendo ativos farmacêuticos sintéticos e naturais. Já em relação as informações contidas no Quadro 1, estas foram coletadas no período de junho a dezembro de 2023 através de pesquisa por navegador web no site da Anvisa e nos sites dos fabricantes e fornecedores dos curativos, vale ressaltar que a lista de produtos não é exaustiva.

3. Resultados e Discussão

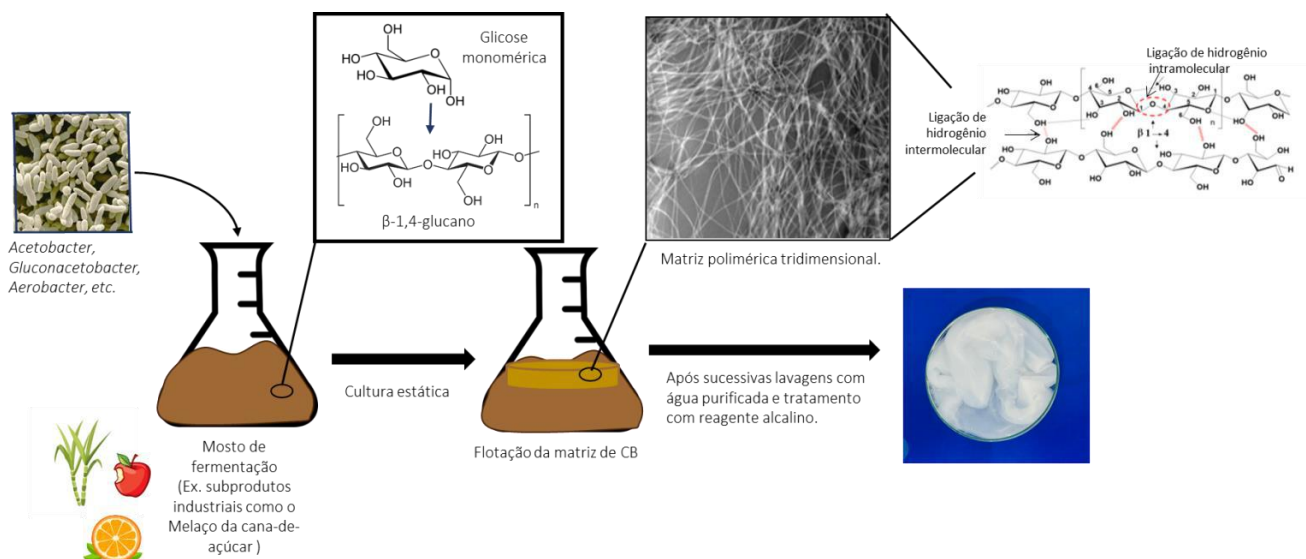
3.1 Estrutura e propriedades físico-químicas da Celulose Bacteriana

A CB, reportada pela primeira vez em 1886 por A. G. Brown, pode ser produzida em larga escala através de processo de fermentação controlada, através de bactérias aeróbicas, tendo como principais culturas produtoras a *Acetobacter*, *Aerobacter*, *Alcaligenes*, *Achromobacter*, *Gluconacetobacter*, *Komagataeibacter* e *Pseudomonas*, como parte do mecanismo de defesa destes microrganismos (Ullah et al., 2017; Zahel et al., 2022). A eficiência da produção do polímero natural e suas propriedades físico-químicas podem ser amplamente influenciadas pelas condições do processo fermentativo, como a escolha da linhagem bacteriana incubada, o tipo de fonte de carbono utilizada e sua concentração, e parâmetros do processo biotecnológico, como o tempo e a agitação (Gao et al., 2020).

O biopolímero celulósico é produzido extracelularmente por flotação na forma de uma matriz gelatinosa composta por micro e nanofibrilas de celulose distribuídas em direções aleatórias (Gregory et al., 2021). A síntese da CB ocorre no citoplasma da célula microbiana, através de várias reações enzimáticas, iniciando com a síntese de cadeias de β -1,4-glucano formadas a partir da glicose monomérica polimerizada, proveniente do mosto de fermentação. Posteriormente, estas cadeias formadas irão se agregar em forma de subfibrilas que serão secretadas através da parede celular bacteriana. Por sua vez, estas subfibrilas irão se entrelaçar em forma de microfibrilas e estas irão se organizar em forma de feixes que se agruparão em forma de fitas, que se organizarão tridimensionalmente com outros feixes e fitas formadas por outras células bacterianas. Consequentemente, através de interações moleculares, como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals, a membrana gelatinosa tridimensional irá se formar no mosto de fermentação (Santos et al., 2015; de Amorim et al., 2022). Após a

formação da membrana, esta passa por tratamento químico, chamado clarificação, geralmente com uso de reagente alcalino, para retirar as impurezas provenientes das bactérias residuais e do mosto utilizado na fermentação (Paterson-Beedle et al., 2000). Este processo desde a síntese da CB a sua purificação/clarificação é ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Esquema ilustrado do processo de síntese e formação do biopolímero celulósico por cultura estática, a partir da fermentação do mosto obtido com subprodutos industriais. Após a formação da matriz polimérica tridimensional, esta passa por processo de lavagem e clarificação com reagentes alcalinos.

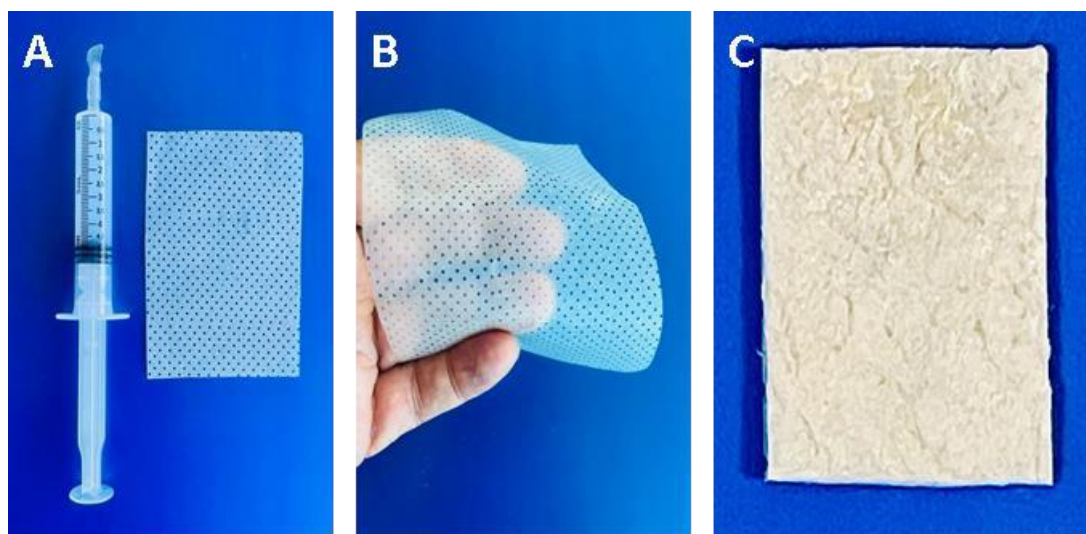


Fonte: Elaborado pelos autores.

Na fotomicrografia representada na Figura 1, pode-se observar que as micro e nanofibrilas de celulose, produzidas por bactérias específicas, formam uma rede altamente porosa, semelhante à estrutura da matriz extracelular de tecidos como osso e pele (Pita-Vilar et al., 2023). Os filmes formados por CB possuem características físico-químicas desejáveis para aplicações biomédicas, como flexibilidade, permeabilidade ao vapor d'água, resistência à deformação, autoaderência, ampla área de superfície e alta capacidade de retenção de água em sua estrutura, pois cerca de 98% da membrana desse biopolímero é composta por água (Horue et al., 2023). Estas características são altamente desejáveis para aplicações biomédicas, principalmente por conferirem biocompatibilidade e não genotoxicidade, propriedades estas que já foram comprovadas em diversos estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos (Pinto et al., 2016; Gregory et al., 2021, Pedrosa Amorim et al., 2022).

A CB é um material versátil que pode ser aplicado em diversas áreas da medicina, como na urologia, oftalmologia, cirurgias cardíacas, no entanto, a área que possui o maior número de estudos científicos robustos, que envolvem a aplicação deste material e seus derivados, é na cicatrização de feridas complexas, como as úlceras diabéticas, vasculares e queimaduras (Ramirez-Carmona et al., 2023). Este biopolímero celulósico pode se apresentar em diferentes formas físicas, como hidrogéis, esponjas e filmes, como ilustrado nas fotos a seguir apresentadas na Figura 2, além disto, devido à presença de diversos grupos hidroxila em sua estrutura, este material pode passar por modificações *ex-situ* e *in-situ* visando a adequação de suas propriedades físico-químicas e biológicas, como porosidade, cristalinidade e hemocompatibilidade, para atender aos diferentes fins biomédicos pretendidos (Joseph et al., 2020). Algumas destas modificações podem ser realizadas através da formação de compósitos com outros polímeros, como poliuretano, alginato de cálcio, gelatina e quitosana, o que permite a melhora de características biológicas do material, como a bioadesão e migração celular (Chinta et al., 2021).

Figura 2 - Representações físicas do biopolímero celulósico. (A) Seringa contendo o Gel translúcido ao lado do biopolímero em forma de filme perfurado, (B) demonstração do filme perfurado transparente e flexível, (C) biopolímero em forma de esponja, obtido após processo de liofilização do gel.



Fonte: Imagens cedidas pela empresa POLISA® LTDA.

As diferentes formas físicas das matrizes de CB, como gel, filme e esponja, apresentada nas fotos da Figura 2, demonstram a versatilidade deste material como produto para a saúde a ser utilizado em diversas aplicações biomédicas. Recentes avanços na área de modificação química das CB têm demonstrado a possibilidade da produção em larga escala destes derivados, mantendo sua biocompatibilidade, favorecendo a personalização e aumentando a eficácia dos tratamentos no campo da medicina regenerativa, principalmente na sua aplicação em feridas crônicas (Abazari et al., 2021; Ciecholewska-Jusko et al., 2021).

3.2 Aspectos industriais de obtenção de Celulose Bacteriana purificada

Segundo Chinta e colaboradores (2021), o custo estimado da produção do centímetro quadrado do filme de CB é de \$ 0,02. No entanto, como explanado anteriormente, a efetividade da produção de CB irá depender da linhagem de bactéria utilizada, bem como do meio de cultura escolhido e dos parâmetros inerentes ao processo de fermentação, o que impactará diretamente no custo de produção do material (Aditya et al., 2022).

Outro fator que pode melhorar o rendimento do processo de obtenção da CB purificada é a utilização de aditivos durante o processo de fermentação, são eles: goma xantana, alginato de sódio, carboximetilcelulose, etanol, ácido acético, lactato, extrato de levedura, dentre outras substâncias (Aditya et al., 2022). No entanto, estudos demonstram que a adição de alguns destes agentes pode influenciar em aspectos físico-químicos da CB, como porosidade, cristalinidade e alteração de propriedades mecânicas, que são características importantes que podem impactar no desempenho deste biomaterial em aplicações biomédicas (Islam et al., 2017).

A produção industrial de CB para uso em aplicações biomédicas ainda enfrenta alguns desafios como o baixo rendimento e alto custo operacional desde a obtenção, purificação e esterilização do produto. Um dos maiores custos para se produzir CB em escala industrial é a fonte do meio de cultura, que geralmente é padronizada, e que corresponde à cerca de 30% do custo de produção da CB. No entanto, esta fonte pode ser substituída por uma fonte de baixo custo como a utilização de subprodutos industriais e da agricultura, como o melaço da cana-de-açúcar, sucos de frutas e resíduos de cervejaria, o que pode reduzir os custos do processo em geral, sem impactar significativamente nas características físico-químicas do produto (Paterson-Beddle et al., 2000; Tsouko et al., 2015; Zheng et al., 2020; Pedrosa Amorim et al., 2022).

Recentemente, vários estudos têm sido conduzidos com objetivo de otimizar o processo de escalonamento da produção de CB, bem como seu processo de purificação e esterilização gerando custo-benefício final para o consumidor (Andriani et al., 2020; Zheng et al., 2020; Aditya et al., 2022). Um esforço científico vem sendo direcionado à busca por um processo simplificado de obtenção de CB, com maior rendimento e com a utilização de matéria-prima de baixo custo. Além disto, a etapa final da produção de curativos à base CB, que é a esterilização, é crucial para garantir a biossegurança do material, principalmente quando usado como curativo para feridas, já que este poderá entrar em contato com camadas mais profundas da derme. Neste sentido, a técnica de irradiação gama para a esterilização dos curativos está se mostrando a mais vantajosa e sustentável, o que facilita sua inserção no mercado competitivo dos curativos (Pedrosa Amorim et al., 2022).

3.3 Aplicação biomédica de scaffolds compostos por Celulose Bacteriana na cicatrização de feridas

Um curativo para ser considerado efetivo, deve ser de produção economicamente e tecnicamente viável, além de ser composto, de preferência, por matérias-primas de baixo custo, de fácil armazenamento e estáveis por longos períodos de prateleira. Em relação às características físico-químicas, os curativos devem ser biocompatíveis, apresentar resistência mecânica e flexibilidade, boa aderência e capacidade de absorver grandes quantidades de exsudato das feridas. Além disto, o ideal é que os curativos atenuem a dor local, mantenham o ambiente da ferida úmida e protegida de contaminantes externos, e que permitam as trocas gasosas com o meio (Pedrosa-Amorim et al., 2022). Os curativos baseados em CB possuem tais características, o que categoriza este material como um dos mais promissores para serem utilizados em diversas aplicações biomédicas, especialmente em úlcera de difícil cicatrização (Choi et al., 2022).

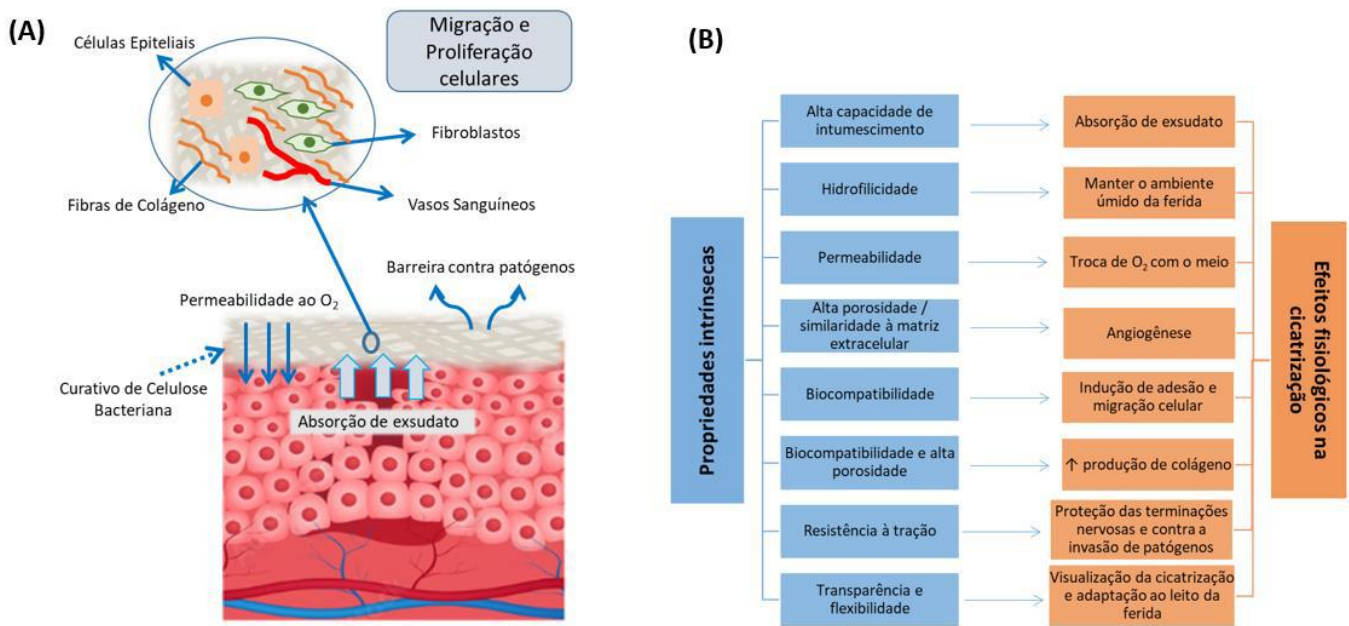
Como discutido na seção anterior, a CB apresenta diversas características físico-químicas altamente desejáveis para aplicações biomédicas, como o fato de sua estrutura se assemelhar à das fibras de colágeno da pele, o que confere propriedades como biocompatibilidade, microporosidade, alta capacidade de retenção de água e alta resistência mecânica. Estas características são especialmente desejáveis para a melhora da cicatrização de feridas cutâneas, tendo sido este uso clínico, aprovado desde 1996 pelo FDA (Rasouli et al., 2023).

Diversos estudos realizados com curativos feitos de CB pura ou modificados quimicamente demonstraram que este material promove um microambiente favorável para cicatrização de feridas, criando uma barreira física contra a infecção por patógenos e mantendo o leito do ferimento úmido, além de favorecer a formação do tecido de granulação, acelerar a etapa de reepitelização e, finalmente, diminuir o tempo de cicatrização (Wahid et al., 2021; Horue et al., 2023). Além destas propriedades, estudos clínicos recentes demonstraram a eficácia do curativo CB em queimaduras, quando comparado a outros produtos comerciais. Nestes estudos foi demonstrado que a CB promoveu um alívio eficiente da dor e redução do desconforto pós-operatório, atuando na indução do tecido de granulação, no controle de infecções e acelerando o tempo de cicatrização (com cicatriz de melhor qualidade), reduzindo o custo global do tratamento clínico (Gorgieva, 2020; Santos et al., 2021). A autoaderência e a visualização da ferida através do curativo de CB evita as trocas frequentes, reduzindo a permanência hospitalar do paciente e por fim o custo operacional (De Lucena et al., 2015; Swingler et al., 2021).

Os mecanismos pelos quais os curativos de CB estimulam o processo de cicatrização cutânea ainda não foram completamente elucidados, no entanto, estudos indicam que a estrutura tridimensional e microfibrilar da CB fornece um arcabouço ideal para migração e fixação celulares, facilitando a biodistribuição das células no leito da ferida (Chinta et al., 2021). Sanchavanakit e colaboradores (2006) demonstraram pela primeira vez que os curativos CB funcionam de forma semelhante à matriz extracelular, servindo como suporte para o crescimento, a disseminação e a migração de queratinócitos humanos *in vitro*. Outros autores observaram que os curativos de CB aceleram o processo de angiogênese, regeneração tecidual e expressão de colágeno *in vivo* (Kwak et al, 2015; Li et al., 2015). Outra propriedade físico-química capaz de influenciar na cicatrização, é o pH do leito da ferida. Pesquisas clínicas apontam que um valor de pH ácido é favorável para uma cicatrização rápida e bem-sucedida (Jones et al., 2015). Como o pH das feridas crônicas é geralmente mais alcalino, os

curativos de CB por possuírem pH mais ácido podem promover uma cicatrização mais rápida das feridas quando comparado aos curativos neutros ou alcalinos, o que é uma descoberta promissora para futuras aplicações clínicas (Zahel et al., 2022). A Figura 3 ilustra as principais propriedades físico-químicas e biológicas da CB e resume os mecanismos de ação que influenciam no processo de cicatrização cutânea.

Figura 3 - (A) Esquema ilustrado das propriedades biológicas dos curativos de CB na cicatrização de feridas. (B) Relação entre as propriedades físico-químicas intrínsecas do curativo de CB e seus efeitos fisiológicos no processo de cicatrização de feridas.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Em resumo, a Figura 3 ilustra as propriedades intrínsecas do curativo de CB, principalmente em relação à mimetizar a matriz extracelular, promovendo a migração e proliferação celulares e desta forma, acelerando o processo de reparo tecidual.

Vários curativos baseados em CB encontram-se disponíveis no mercado brasileiro, tendo sido recentemente aprovados pela Anvisa como produtos para a saúde classe III. O quadro 1, a seguir, apresenta os curativos baseados em CB e outros produtos similares disponíveis no mercado, sua descrição técnica e os valores estimados em reais, bem como sua classificação de risco de acordo com a Anvisa. Segundo a regra 4 de “Classificação de Risco de Dispositivos Médicos Não Invasivos” descrita na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 751, de 15 de setembro de 2022, os dispositivos médicos não invasivos de classe III são aqueles que se destinam a ser utilizados principalmente em lesões cutâneas que tenham produzido ruptura da derme ou das membranas mucosas e que só possam cicatrizar por segunda intenção, sendo, portanto, considerados produtos de alto risco.

Quadro 1 - (a) coberturas/curativos de CB aprovados pela Anvisa e (b) coberturas/curativos com aplicações similares aos de CB, atualmente comercializados no Brasil para o tratamento de feridas complexas/crônicas.

Nome Comercial	Composição	Fabricante	Classes*	Preço Estimado**
(a) Curativos do tipo membrana de Celulose Bacteriana (CB)				Valor por unidade
Membracel® Registro Anvisa: 80074780002	Celulose Bacteriana (CB)	VUELO PHARMA LTDA - ME – BRASIL	Classe III - ALTO RISCO. Membranas Regeneradoras	R\$ 33,49 (5 x 7cm)
Nexfill® Registro Anvisa: 80192930002	CB	FIBROCEL PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS LTDA - BRASIL	Classe III - ALTO RISCO. Curativo	R\$ 29,50 (16 x 21cm)
Bionext® Registro Anvisa: 80215120001	CB	BIONEXT PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS LTDA – BRASIL	Classe III - ALTO RISCO. Membranas Regeneradoras	R\$ 40,00 (15 x 20cm)
Biocel® Registro Anvisa: 80030810109	CB	DMC IMPORTACAO E EXPORTACAO DE EQUIPAMENTOS LTDA. – BRASIL	Classe III - ALTO RISCO. Membranas Regeneradoras	Sob consulta
(b) Similares				
Aquacel® Registro Anvisa: 80523020005	Fibras de carboximetilcelulose (CMC)	CONVATEC, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA	Classe III - ALTO RISCO. Curativo	R\$ 65,90 (10x10cm)
Exufiber® Registro Anvisa: 80733280019	Fibras de álcool polivinílico, revestidas com glicerol.	MOLNLYCKE HEALTH CARE AB - SUÉCIA	Classe III - ALTO RISCO. Curativo	R\$ 62,60 (10x10cm)
Durafiber® Registro Anvisa: 80804050204	20% fibras de celulose e 80% etilsulfonato de celulose.	Smith&Nephew LTD	Classe IV - MÁXIMO RISCO. Membranas Regeneradoras	R\$ 108,00 (10x10cm)
Promogran Prisma® Registro Anvisa: 80047300346	55% de colágeno, 44% celulose oxidada regenerada (ORC) e 1% de prata-ORC	SYSTAGENIX WOUND MANAGEMENT LIMITED - REINO UNIDO	Classe IV - MÁXIMO RISCO. Curativo	R\$ 137,00 (28cm)
Matriderm® Registro Anvisa: 10247530212	Fibras de Colágeno + Elastina nativas	MedSkinSolutions Dr. Suwelack AG – ALEMANHA	Classe IV - MÁXIMO RISCO. Membranas Regeneradoras	R\$ 190,00 (105x148x1mm)
Silvercel® Curativo Registro Anvisa: 80047300331	Alginato G (ácido gulurônico) de elevada resistência, fibras de CMC e fibras de nylon revestidas com prata.	Advanced Medical Solutions Limited	Classe III - ALTO RISCO, Curativo	R\$ 66,90 (11x11cm)
Fibracol® plus Registro Anvisa: 80047300362	90% de colágeno e 10% de alginato de cálcio.	Systagenix Wound Management Limited	Classe IV - MÁXIMO RISCO, Curativo	R\$ 60,90 (5.1x5.1cm)
Omiderm® Registro Anvisa: 10232410001	Poliuretano	Inovate Technolog Lab INC	Classe II - MEDIO RISCO, Curativo	R\$ 210,11 (8x10cm)
Bioclusive® curativo transparente esteril Registro Anvisa: 10132590013	Poliuretano	Johnson & Johnson Wound Management para Johnson & Johnson Medical Limited	Classe II - MEDIO RISCO, Curativo	R\$ 14,00 (10x12cm)
Age 30 RAYON® Curatec Registro Anvisa: 80246910009	Compressa estéril não aderente impregnada com ácidos graxos essenciais (AGE's)	L.M. FARMA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA - BRASIL	Classe III - ALTO RISCO, Curativo Impregnado	R\$ 14,90 (7.6 X 7.6 cm)
JELONET® Registro Anvisa: 80804050023	Tela de Algodão Parafinada	SMITH & NEPHEW, INC - REINO UNIDO	Classe III - ALTO RISCO, Curativo Impregnado	R\$ 72,90 (10 x 10 cm)
Suprasorb® X + PHMB Registro Anvisa: 80102511874	Composto de celulose, água e 0,3% de polihexametileno biguanida (PHMB)	LOHMANN & RAUSCHER INTERNACIONAL GMBH & CO.KG - ALEMANHA	Classe IV - MÁXIMO RISCO	R\$ 115,00 (9 x 9 cm)
3M TEGADERM CHG® Registro Anvisa: 80284930229	Película transparente estéril, com adesivo hipoalergênico, uma placa em gel impregnada com clorexidina (CHB) a 2%, aquosa	3M COMPANY - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA	Classe IV - MÁXIMO RISCO	R\$ 99,80 (8,5cmx11,5cm)
SUPRATHEL® Registro Anvisa: 10243860063	Copolímero de ácido polilático	POLYMEDICS INNOVATIONS GMBH - ALEMANHA	Classe IV - MÁXIMO RISCO	Sob consulta

XEROFORM ® Registro Anvisa: 10071150037	3% de Xerofórmio (Tribromofenato de Bismuto) e petrolato USP sobre uma gaze de malha fina.	KENDALL HEALTHCARE - EUA	Classe II - MEDIO RISCO, Curativo	R\$ 269,00 (10,1 X 10,1 cm)
COLZEN ® Registro Anvisa: 10328890009	Alginato, colágeno e nitrato de cério	SILVESTRE LABS	Classe IV - MÁXIMO RISCO	R\$ 98,00 (5 x 5 cm)
BACTIGRAS ® Registro Anvisa: 80804050146	Tela de malha de algodão impregnada com parafina e solução de acetato de clorexidina BP a 0,5%.	SMITH & NEPHEW, INC - REINO UNIDO	Classe IV - MÁXIMO RISCO	R\$ 11,9 (10 X 10 cm)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Um estudo multicêntrico pós-comercialização de um curativo composto por CB, o epiciteHydro (BC_A), da fabricante alemã QRSKIN GmbH®, que ainda não tem registro no Brasil, acompanhou 44 pacientes com feridas crônicas nos membros inferiores por 28 dias e diversos parâmetros como tamanho das feridas, níveis de exsudato e de hidratação, bem como o tecido fibroso, foram avaliados. Os resultados obtidos demonstraram uma redução significativa no tamanho médio e na profundidade da ferida durante o período de estudo, além de uma redução do tecido fibroso, melhorando a qualidade da cicatrização (Zahel et al., 2022).

Devido a todas estas características supracitadas, as membranas CB estão sendo amplamente utilizadas como curativos para feridas crônicas e complexas, tendo obtido diversos resultados promissores quando comparados com outros produtos comerciais como gaze de Rayon (Silva et al., 2021) ou materiais sintéticos, como Tegaderm® (Kwak et al., 2015), Suprathel® (Schiefer et al., 2021) e Xeroform® (Solway et al., 2011). Este último estudo, comparando o curativo de CB ao Xeroform® em pacientes com úlceras de pé diabético, demonstrou que o curativo de CB apresentou uma taxa de fechamento da ferida quase duas vezes maior que os pacientes tratados com Xeroform®. Já no caso da comparação clínica do curativo Suprathel® com o curativo de CB, o epiciteHydro, os resultados demonstraram que este último pode ser usado como uma alternativa mais econômica ao Suprathel® para o tratamento de queimaduras de espessura parcial (Schiefer et al., 2021). Estes resultados podem ser atribuídos, principalmente, à similaridade dos curativos de CB com a estrutura da matriz extracelular o que acelera a reepitelização dos tecidos (Pedrosa Amorim et al., 2022).

3.4 Funcionalização/Incremento tecnológico dos curativos baseados em celulose bacteriana para aplicação em feridas crônicas e complexas

Apesar dos recentes avanços obtidos em relação a busca por novas estratégias terapêuticas para o tratamento de feridas crônicas e complexas, uma grande parte dos casos ainda permanecem refratários aos tratamentos disponíveis atualmente (Rasouli et al., 2023).

Tendo em vista a extensa pesquisa sobre as aplicações da CB na regeneração de feridas crônicas e complexas, foi observado a importância e o interesse na incorporação de ativos farmacêuticos para associar propriedades farmacológicas específicas nesses curativos. A necessidade de atividades antimicrobiana, antioxidante e de estímulo celular, proporcionou um aumento no número de estudos relacionados à busca de incrementos tecnológicos nestes curativos baseados em CB, onde há a incorporação de ativos farmacêuticos, tanto de origem sintética quanto natural, na estrutura destas matrizes poliméricas (Torgbo et al., 2020).

A versatilidade físico-química da matriz polimérica de CB permite que este material seja funcionalizado e modificado através de diversas técnicas *ex situ* e *in situ* para delinear novos materiais híbridos e com propriedades funcionais para diferentes aplicações biomédicas (Wahid et al., 2021). Devido a sua rede de nanofibrilas e sua alta capacidade de retenção de água em sua estrutura, as membranas de CB permitem a incorporação de ativos em sua matriz, criando uma barreira física que impede a infiltração de microrganismos e minimiza o risco de infecções, reduzindo tanto a dor quanto o tempo de cicatrização

das feridas (Pedrosa Amorim, 2022).

3.4.1 Incorporação de ativos farmacêuticos sintéticos

A literatura recente indica que a incorporação de ativos farmacêuticos em scaffolds baseados em CB promove a liberação controlada destes ativos no sítio da ferida e uma das principais classes de agentes que estão sendo estudados para incremento tecnológico destes curativos de CB são os antissépticos e os antimicrobianos (Rasouli et al., 2023). A liberação lenta dos ativos pelo curativo de CB se dá, principalmente, devido a sua alta porosidade, área de superfície e capacidade de retenção de água em sua estrutura (Savitskaya et al., 2019).

Wiegand e colaboradores (2015) e Moritz e colaboradores (2014), demonstraram que o filme curativo de CB foi capaz de incorporar em sua estrutura polimérica, através do processo de imersão em solução de antissépticos como octinidina, iodopovidona e polihexametileno biguanida (PHMB) e liberá-los de maneira controlada. No entanto, nestes estudos, o método de imersão em solução de antisséptico não era viável para ser aplicado de forma clínica ambulatorial, já que o tempo de incubação era de 48h. Desta forma, em 2018 e 2019 de Mattos e colaboradores, desenvolveram uma nova metodologia de incorporação dos ativos PHMB, octinidina, iodopovidona em curativo de CB, reduzindo o tempo de incubação de 48h para 2h, viabilizando assim sua aplicação clínica. Estes estudos demonstraram que os curativos de CB contendo os antissépticos em diferentes concentrações foram eficazes contra a bactéria *Staphylococcus aureus*, uma das principais encontradas no leito de feridas infectadas. Em ambos os estudos os autores compararam o curativo de CB contendo os antissépticos com os curativos similares já existentes no mercado, foram eles: Suprasorb X+PHMB (Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG); gel contendo octonidina (Octenisept® gel., 0.05%, Schülke & Mayr GmbH, Germany) e a gaze contendo iodopolividona (Betaisodona® Wundgaze, Mundipharma GmbH, Germany).

A incorporação do antimicrobiano PHMB também já foi realizada em scaffolds de CB impregnados com alginato, componente hidrofílico secundário, adicionado para diminuir a perda de umidade do curativo (Sulaeva et al., 2020). Neste estudo, foi demonstrada a viabilidade técnica e econômica para a obtenção deste compósito, bem como sua propriedade de retenção de água e compatibilidade química com o ativo PHMB. O *scaffold* contendo PHMB demonstrou biocompatibilidade *in vitro* frente a fibroblastos humanos hTERT e eficácia prolongada, mesmo após 32 meses da fabricação do curativo, contra as bactérias *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 e o fungo *C. albicans*.

Neste contexto, vale ressaltar que a aplicação de filmes curativos contendo antissépticos em sua estrutura, é importante para auxiliar no tratamento de feridas complexas, como queimaduras, cuja alta mortalidade está associada a um maior risco de infecções sistêmicas, especialmente por bactérias multirresistentes (Lachiewicz et al, 2017). Além disto, pacientes idosos, com sistema imune suprimido ou doenças crônicas, como diabetes, são também candidatos a utilização de curativos contendo antissépticos ou antibióticos em sua composição (de Mattos et al., 2019).

A funcionalização de curativos de CB com antibióticos aumenta seu potencial de utilização como material biomédico, sendo os ativos mais utilizados a ciprofloxacina, ceftriaxona, cloridrato de tetraciclina e amoxicilina (Zheng et al., 2020). Em um estudo de 2020, Lemnar e colaboradores, realizaram testes de eficiência antimicrobiana *in vitro* de curativos de CB contendo amoxicilina e bacitracina. Os resultados obtidos demonstraram que os antimicrobianos foram incorporados de forma eficaz na estrutura do curativo e que este apresentou eficiência antimicrobiana *in vitro* contra as cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. De forma similar, no estudo de Volova e colaboradores (2018), foi demonstrada a eficácia antimicrobiana de curativos de CB contendo os antibióticos amicacina e ceftriaxona, contra cepas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Esta pesquisa realizou o método de imersão dos filmes de CB em soluções contendo diferentes concentrações dos ativos.

Em outro estudo de 2022, Das e colaboradores, incorporaram os antibióticos gentamicina e estreptomicina separadamente em filme polimérico composto por CB e poli-coprolactona (PCL) e demonstraram a sua citocompatibilidade *in*

vitro frente a células renais da linhagem BHK-21 e atividade antimicrobiana pronunciada contra cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. O perfil de liberação dos antibióticos do *scaffold* também foi avaliado e observou-se liberação controlada dos ativos por até 48h. Desta forma, esses resultados indicam que a funcionalização de *scaffolds* baseados em CB com antibióticos é viável do ponto de vista tecnológico e apresenta um grande potencial para diversas aplicações biomédicas.

Dentro do contexto de desenvolvimento de curativos com propriedades antimicrobianas, outros compostos químicos podem ser utilizados como alternativas aos antibióticos clássicos, como os vistos anteriormente. Por exemplo, Horue e colaboradores (2020) desenvolveram um *scaffold* de CB contendo o argilomineral Montmorilonita (MMT) modificado com nitrato de prata (AgNO₃) com objetivo de conferir propriedades antimicrobianas ao filme de CB. Esta atividade do *scaffold* funcionalizado foi avaliada frente às culturas de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e demonstrou inibição do crescimento destas cepas, bem como inibição de formação de biofilme. Já os resultados dos estudos de citotoxicidade dos *scaffold* funcionalizado com diferentes concentrações de MMT-Ag (1 a 25%) apresentaram boa compatibilidade *in vitro* em cultura de fibroblastos L929.

A crescente resistência aos antibióticos convencionais pelas bactérias patogênicas impulsionou a busca por novos agentes terapêuticos mais eficazes e menos propensos ao desenvolvimento destes mecanismos de defesa pelos microrganismos. Neste contexto, pesquisas envolvendo o uso de nanopartículas metálicas como materiais antimicrobianos vem ganhando destaque na última década devido à sua biocompatibilidade, baixa toxicidade e pronunciada atividade contra cepas Gram-positivas e Gram-negativas. Como uma das principais representantes dessa nova classe de nanopartículas metálicas com atividade antimicrobiana, pode-se destacar os Quantum Dots (QDs), que são nanopartículas de carbono fluorescentes, que têm sido utilizadas em diversas aplicações biomédicas e como alternativa aos antimicrobianos convencionais (Rajendiram et al., 2019; Malmir et al., 2020). Recentemente, estudos demonstraram a viabilidade de incorporação destas nanopartículas em *scaffolds* de CB para aplicação em cicatrização de feridas infectadas.

Neste contexto, Malmir e colaboradores (2020) incorporaram nanopartículas de Quantum Dots de carbono conjugadas a dióxido de titânio (CQDs-TiO₂) em membrana de CB e demonstraram que o material desenvolvido apresentou eficácia contra *Staphylococcus aureus*, além de baixa citotoxicidade frente a fibroblastos humanos L929 e capacidade regenerativa quando testado nesta mesma linhagem celular, através dos *cratch test*. De forma semelhante, Zmejkoski e colaboradores (2022) realizaram a impregnação de QDs de grafeno em matriz polimérica de CB para uso em tratamento de feridas de difícil cicatrização. Os resultados obtidos foram promissores e demonstraram biocompatibilidade do produto desenvolvido, bem como significativa inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus agalactiae* e ação bactericida contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina, *Escherichia coli* e a *Pseudomonas aeruginosa*. Além dos efeitos antimicrobianos do *scaffold* de CB contendo os QDs, também foi observado um aumento na migração de fibroblastos humanos *in vitro* e após 72h de exposição ao *scaffold* foi observado um aumento da produção de óxido nítrico sintase endotelial, de fator de crescimento endotelial e de metaloproteinases de matriz, provendo a angiogênese e consequentemente acelerando a cicatrização da lesão.

Outra nanopartícula intensamente estudada devido a suas propriedades antimicrobianas intrínsecas são as nanopartículas de prata (AgNPs). A vasta literatura sobre esta partícula aponta que os íons de prata possuem atividade antimicrobiana frente a diversos patógenos atuando por diferentes mecanismos de ação como quebra da membrana celular e interferência nos processos de replicação e transcrição do DNA bacteriano, além da liberação de espécies reativas de oxigênio (LeOuay et al., 2015). Estudos envolvendo a funcionalização de matrizes de CB com AgNPs demonstraram que este compósito apresentou atividade antimicrobiana frente a cepas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (Pal et al., 2017, Jiji et al., 2020). Outro material que vem sendo desenvolvido como alternativa terapêutica às AgNPs são os nanotubos de prata. Estes materiais foram incorporados em matrizes de CB e foram testados em modelos animais de feridas, demonstrando sua eficácia contra patógenos, bem como induzindo a proliferação de

fibroblastos e queratinócitos, células essenciais para a regeneração do epitélio, melhorando a qualidade e diminuindo o tempo de cicatrização (Wan et al., 2020; Choi et al., 2022).

Óxidos metálicos como óxido de titânio e de zinco também apresentam potencial como agentes antimicrobianos, pois produzem espécies reativas de oxigênio (Ui-Islam et al., 2014; Choi et al., 2022). Desta forma, estes compostos já foram também incorporados em matrizes de CB, formando compósitos com excelentes propriedades antimicrobianas, contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Citrobacter freundii*, além de estimularem o processo de cicatrização de feridas complexas como queimaduras (Khalid et al., 2017).

Outro material inorgânico com propriedades antimicrobianas são os nanotubos de carbono de paredes múltiplas (NTCPM), estruturas cilíndricas ocas formadas por folhas concêntricas de grafeno. Esta nanoestrutura foi adicionada à matriz polimérica de CB e testada em modelo animal de ferida diabética. Os compósitos de CB-NTCPM apresentaram atividade antimicrobiana contra todas as cepas testadas. Além disto, os animais tratados com o compósito obtiveram uma maior taxa de fechamento da ferida e uma completa reepitelização quando comparados ao grupo controle. Estes resultados foram atribuídos a uma redução na produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 α e TNF- α e a uma maior expressão do fator de crescimento endotelial vascular (Khalid et al., 2022).

Outro tipo de material metálico que também está sendo amplamente investigado devido às suas propriedades antimicrobianas e estimuladoras da cicatrização de feridas são as nanoestruturas derivadas do íon Cobre (Cu⁺²). Pesquisas recentes realizadas com estes nanomateriais incorporados em matrizes de CB indicam seu potencial terapêutico para o tratamento de feridas crônicas e complexas. Yang e colaboradores (2022) obtiveram um curativo baseado em CB contendo o íon cobre imobilizado via co-deposição de polidopamina. Os resultados observados demonstraram propriedades antimicrobianas *in vitro* contra cepas de *S. aureus* e *E. coli*. Já os resultados obtidos *in vivo* demonstraram que o filme curativo contendo Cu⁺² pôde eliminar infecção por *S. aureus* e controlar a resposta anti-inflamatória, promovendo deposição de colágeno, angiogênese, crescimento do folículo piloso, culminando na cicatrização das feridas. De forma semelhante, He e colaboradores (2023), desenvolveram um curativo baseado em CB, em forma de filme, com objetivo de carrear o íon Cu⁺² e a lisozima, enzima com efeito antimicrobiano. Dentre os resultados obtidos neste estudo, destacam-se as atividades antimicrobianas do filme produzido contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* e *Pseudomonas aeruginosa*, bem como a aceleração da cicatrização, controle da inflamação, aumento da deposição de colágeno e angiogênese em modelo *in vivo* em ratos.

Em outro estudo de 2023, envolvendo o desenvolvimento de curativo multifuncional composto por filme de CB e a deposição de complexo contendo os íons Cu⁺² e Mg⁺² e o ácido tânico, resultados similares aos demais estudos também foram obtidos. O curativo multifuncional desenvolvido foi capaz de manter a atividade antibacteriana do complexo incorporado, e os íons Cu⁺² e Mg⁺² liberados da matriz polimérica estimularam a proliferação, migração e formação de tubos de células endoteliais *in vitro*. Já os resultados *in vivo* demonstraram que este curativo composto foi mais eficaz do que a gaze tradicional ou que o curativo CB puro, na promoção da angiogênese e deposição de colágeno sem causar inflamação significativa, acelerando assim o processo de cicatrização de feridas complexas infectadas (Wu et al., 2023).

Além de pesquisas relacionadas à incorporação de ativos com propriedades antimicrobianas, alguns estudos recentes também realizaram a funcionalização de curativo de CB com anti-inflamatórios, como por exemplo, o Ibuprofeno (Ibu). Ossowicz-Rupniewska e colaboradores (2021) testaram a membrana de CB como carreador do Ibu, um fármaco anti-inflamatório não esteroide, na forma química de sal de éster. Os estudos de caracterização físico-química do curativo de CB contendo Ibu demonstraram a obtenção de um curativo homogêneo e que permitiu a liberação lenta e controlada do ativo através do filme de CB, sendo assim um curativo potencial para alguns tipos de feridas complexas que necessitam de controle da inflamação local.

Além dos ativos com atividades antimicrobianas e/ou anti-inflamatórias, os *scaffolds* derivados de CB também podem

conter substâncias que atuam diretamente na sinalização celular e induzem a cicatrização de forma ativa, como os fatores de crescimento. No estudo de Quintana e colaboradores (2021) foi investigada a viabilidade, proliferação e citotoxicidade de um curativo de CB contendo o fator de crescimento fibroblástico (FGF) associada à fotobioestimulação (FBE). Os resultados *in vitro* demonstraram que o curativo funcional, testado combinado a FBE, permitiu a adesão e manteve a viabilidade de fibroblastos e macrófagos na matriz do curativo, além de não apresentarem citotoxicidade contra estas células.

3.4.2 Incorporação de ativos obtidos de fontes naturais

As feridas são altamente susceptíveis a infecções bacterianas e fúngicas e a colonização do leito da ferida por esses microrganismos de forma exponencial pode gerar a formação de biofilmes, uma matriz polimérica aderente aos tecidos vivos e/ou necróticos. Os biofilmes possuem uma maior resistência aos antimicrobianos convencionais, além de uma maior patogenicidade, o que implica diretamente na morbidade dos pacientes acometidos, sendo assim um desafio clínico (Azevedo et al., 2020). Em um estudo realizado em pacientes militares dos Estados Unidos da América, demonstrou que os biofilmes bacterianos foram responsáveis por cerca de 80% das infecções crônicas cutâneas destes (Akers et al., 2014).

Devido ao crescente aparecimento de resistência a múltiplos antibióticos disponíveis no mercado e o impacto financeiro e social que isto traz à população mundial, muitas pesquisas têm concentrado esforços na busca por novos agentes antimicrobianos, especialmente os compostos naturais que são considerados uma promissora alternativa terapêutica aos sintéticos (Pancu et al., 2021).

Como discutido anteriormente, a estrutura nanoporosa da CB permite que este material funcione como uma plataforma carreadora de antibióticos e outros produtos com atividade farmacológica, sendo eles de origem sintética, natural ou biológica (Zywicka et al., 2018). Recentemente, artigos científicos relacionados à incorporação de ativos de origem natural em matrizes de curativos baseados em CB têm sido publicados em periódicos de alto impacto e dentre os ativos estudados destacam-se aqueles que apresentam atividade antisséptica, antibiótica, antioxidantes e/ou indutoras do processo de cicatrização cutânea em modelos de feridas crônicas e complexas.

No estudo de Zywicka e colaboradores (2018), um novo composto com atividade antimicrobiana foi sintetizado a partir do ácido dilinoleico e do aminoácido tirosina e foi incorporado em membranas de CB. O curativo de CB contendo este novo bioativo demonstrou atividade antimicrobiana prolongada contra *S. aureus* e *S. epidermidis*, reduzindo a viabilidade dessas bactérias em 57-66% e 56-60%, respectivamente. Além disso, o bioativo foi liberado de forma controlada a partir da matriz de CB, enquanto o curativo de CB contendo o antibiótico de referência, eritromicina, não exibiu atividade após 48h. Esses resultados sugerem que a combinação do bioativo derivado do ácido linoleico incorporado à membrana de CB pode representar uma nova categoria promissora de curativos para feridas, oferecendo biocompatibilidade e atividade antimicrobiana.

A funcionalização de curativos de CB contendo agentes naturais com propriedades antioxidantes também tem sido explorada na literatura de engenharia de tecidos. Neste contexto, um scaffold de CB foi obtido conjugando-se a molécula de resveratrol (RSV) em sua matriz polimérica, através de grupos hidroxila disponíveis. O scaffold de CB contendo RSV demonstrou sua biocompatibilidade em modelo *in vitro* de células-tronco derivadas de adipócitos humanos (hASCs), já a atividade cicatrizante do scaffold foi testada em modelo *in vivo* de feridas em ratos. Através do uso de biomarcadores imuno fluorescentes relacionados à diferenciação de queratinócitos, fibroblastos e de marcadores específicos de células-tronco, observou-se que o scaffold de CB/RSV induziu a produção destes marcadores epiteliais quando comparado ao curativo de CB sem o RSV. Este resultado demonstra que a combinação do curativo de CB com o RSV promoveu a migração de fibroblastos e queratinócitos para o sítio da lesão e induziu a diferenciação dessas células, além de aumentar a produção de colágeno na fase de remodelação da ferida (Meng et al., 2019).

A curcumina (CUR), também conhecida pela sua atividade antioxidante e antimicrobiana, foi incorporada em matriz

de hidrogel de CB através da formação de complexos de inclusão com hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD). O curativo desenvolvido apresentou atividade antimicrobiana significativa contra *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*. Os resultados obtidos indicam que os hidrogéis de CB carregados com CUR:HP β CD consistem em uma promissora alternativa terapêutica para feridas crônicas infectadas (Swingler et al., 2019). Em um desdobramento deste estudo, realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, incorporou além do complexo de inclusão CUR:HP β CD, Nanopartículas de prata (AgNPs) à matriz de CB e demonstrou a alta citocompatibilidade do complexo e atividade antimicrobiana contra três dos mais comuns patógenos presentes em feridas infectadas, foram eles, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Candida auris* (Gupta et al., 2020).

De forma similar, Sajjad e colaboradores (2020), produziram um curativo de CB carregado com CUR e demonstraram sua biocompatibilidade através da capacidade de adesão e promoção da proliferação de fibroblastos em sua matriz. Além disso, o curativo impregnado com CUR apresentou atividade contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* e *Staphylococcus aureus*. Neste estudo a atividade cicatrizante dos curativos desenvolvidos foi avaliada em modelos animais de queimaduras de segundo grau e observou-se uma maior taxa de fechamento das feridas, bem como de reepitelização e vascularização nos animais tratados com o curativo de CB/CUR.

Outra estratégia que vem sendo reportada na literatura e que tem como objetivo conferir propriedades antimicrobianas ao curativo de CB é a incorporação de extratos vegetais bactericidas em sua matriz tridimensional. No estudo de Fatima e colaboradores, 2021, os extratos bioativos das plantas *Anogeissus dhofarica* (A) e *Withaniasomnifera* (W) foram impregnados em matriz de CB. Ambos os compósitos CB-A e CB-W retiveram 87% e 75% de água de seu peso seco, respectivamente, e cada compósito manteve cerca de 50% da água originalmente absorvida após 24 horas, características adequadas para que o curativo mantenha a umidade da ferida. Além disto, ambos os compósitos BC-A e BC-W demonstraram atividade antimicrobiana significativa contra *Staphylococcus aureus*.

Seguindo uma linha de pesquisa similar, o extrato bioativo da planta *Dracaenaserrulata* (D) foi impregnado em matriz de CB, e os compósitos resultantes CB-D foram investigados quanto às suas características físico-químicas e biológicas. Micrografias de microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo (FE-SEM) ilustraram a impregnação bem-sucedida dos extratos de plantas entre as fibras de CB. A taxa de retenção de água do compósito obtido foi alta, 115% de água de seu peso seco. Além disso, foi observada atividade antibacteriana dos compósitos BC-D frente à *S. aureus* e *E. coli*, reduzindo o crescimento destes microrganismos em 70% a 75%. É importante frisar, que estes estudos de incorporação de extratos vegetais em matriz de CB são pioneiros e ressaltam a importância de se investigar e desenvolver novos materiais biomédicos utilizando recursos ecológicos, reduzindo significativamente os riscos ambientais associados à gestão e descarte de resíduos (Kamal et al., 2022).

Além do uso de extratos vegetais, a pesquisa de óleos essenciais que tenham atividade biológica também vem sendo explorada na literatura. Em estudo recente de Lemnaru e colaboradores (2023), os óleos essenciais de noz-moscada e de agulha de abeto foram adicionados à matriz de CB para conferir propriedades antimicrobianas a esses curativos. Os resultados de caracterização e atividade in vitro confirmaram a presença dos óleos na estrutura da membrana de CB e a capacidade dos materiais de inibir a adesão de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Os curativos contendo óleo essencial de noz-moscada a 5% apresentaram a capacidade significativa de inibir a adesão de bactérias à superfície dos materiais testados.

Como visto anteriormente, a funcionalização de curativos de CB para aplicação em cicatrização de feridas crônicas, não se limita ao uso de antimicrobianos, pois a regulação da fase inflamatória da cicatrização consiste em uma etapa primordial para uma efetiva remodelação tecidual. Nesta etapa há um recrutamento de células inflamatórias, especialmente os macrófagos, que produzem fatores de crescimento entre outras citocinas que estimulam a proliferação e recrutam células como fibroblastos e queratinócitos, necessárias para a formação do tecido de granulação e conseqüentemente para o fechamento da ferida (Kloc et al., 2019). Em feridas crônicas, esta etapa encontra-se desregulada e persistente, o que leva ao

comprometimento da cicatrização da ferida, aumentando o tempo de fechamento desta e ocasionando complicações como infecções sistêmicas e até a necrose do membro. Em pacientes diabéticos, por exemplo, este tipo de complicação e retardo no processo de reparo tecidual é comum e ocorre principalmente devido aos altos níveis de glicose no sangue que dificulta os mecanismos de sinalização celulares (Patel et al., 2019). Desta forma, o uso de substâncias bioativas, que tenham ação anti-inflamatória e antioxidante, pode favorecer a sinalização celular e regular a fase inflamatória do processo de reparo tecidual, acelerando a cicatrização de feridas crônicas.

Neste contexto, em recente estudo, pesquisadores incorporaram um derivado natural da Vitamina E, o α -130-carboxychromanol (α -130-COOH), em um curativo de CB. O α -130-COOH já possui atividade anti-inflamatória conhecida, mas o estudo de Hoff e colaboradores (2021), foi o primeiro a testar sua atividade cicatrizante em modelo de animal diabético. Os resultados desta pesquisa foram promissores e demonstraram que o curativo de CB contendo a molécula de α -130-COOH, aplicado em modelo de animal diabético, promoveu uma modificação no meio inflamatório da ferida, aumentando a concentração de citocinas anti-inflamatórias e diminuindo a concentração de mediadores lipídicos pró-inflamatórios. Além disso, foi observada uma menor infiltração de células inflamatórias no sítio da lesão e uma redução da deposição de matriz extracelular. Todos estes efeitos observados culminaram em uma aceleração do tempo de cicatrização.

Outro composto natural que vem sendo utilizado para estimular a cicatrização cutânea é a Aloe Vera. A polpa desta espécie possui uma quantidade importante de substâncias ativas, incluindo vitaminas do complexo B, sacarídeos, aminoácidos, antraquinonas e saponinas, e esta complexidade de bioativos confere à Aloe Vera diversas propriedades terapêuticas como anti-inflamatórias, antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas e antivirais, além de promover a estimulação do sistema imune e da cicatrização cutânea (Riaz et al., 2021; Rajesh et al., 2023). Recentemente um curativo de CB e de policaprolactona (PCL), contendo diferentes concentrações de extrato de Aloe Vera, foi caracterizado e testado quanto à sua citotoxicidade frente a linhagem de fibroblastos L929. No entanto, apesar de o compósito desenvolvido apresentar propriedades físico-químicas ideais para um curativo, como alta taxa de absorção de água e adequada cinética de liberação dos ativos, a citotoxicidade apresentada foi alta para linhagem de fibroblasto testada, o que sugere que se deve atentar para a concentração ideal de Aloe Vera nestas formulações (Kotcharat et al., 2021).

4. Considerações Finais

As diferentes e específicas propriedades físico-químicas e biológicas da CB tornam este material de origem natural uma alternativa ao tratamento de feridas complexas, com resultados terapêuticos promissores, por apresentar características inovadoras frente aos produtos existentes no mercado. Neste contexto, a CB destaca-se por sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e capacidade de absorver o exsudato, manter o ambiente úmido, assegurar trocas gasosas, proteger o leito da ferida da ação de microrganismos, atuando como barreira mecânica e adjuvante do crescimento celular. Portanto, os curativos baseados em CB funcionam como suporte celular, induzindo a migração e proliferação de células, como queratinócitos e fibroblastos, promovendo uma regeneração tecidual eficaz e acelerada.

Ao longo da última década muitos estudos têm sido publicados no sentido de efetuar modificações nesta plataforma polimérica para garantir maior eficácia no tratamento de feridas complexas, como as diabéticas e queimaduras. Estas modificações podem ser realizadas através da manipulação química ou da incorporação de vários ativos farmacêuticos sintéticos, como as nanopartículas de prata, *quantum dots* e fármacos anti-inflamatórios/antibióticos de referência; ou naturais, como extratos de plantas e óleos essenciais. É importante ressaltar que os estudos discutidos nesta revisão demonstram que a estrutura porosa da CB permite a incorporação de diferentes ativos e a liberação controlada destes a partir de sua matriz polimérica.

Além da utilização de ativos sintéticos e/ou naturais incorporados em curativos baseados em CB, uma estratégia mais recente na área da medicina regenerativa consiste na aplicação de células-tronco mesenquimais (CTM) ou componentes de seu

secretoma para incremento tecnológico dessas matrizes poliméricas (Laksmiawati et al., 2022). Vários estudos demonstram que as CTM são um recurso abundante em fatores parácrinos biologicamente ativos, como citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular, mediadores lipídicos, interleucinas, fatores de crescimento, exossomos, entre outros (Lin et al., 2021; Rasouli et al., 2023). Em estudo recente, CTM derivadas da medula óssea foram incorporadas em filme de CB e demonstrou-se que a matriz polimérica foi capaz de induzir a produção de colágeno tipo I e o reparo cutâneo, promovendo a aderência e proliferação celulares no local da lesão (Wang et al., 2023). Dentre as vantagens em se utilizar CTM de diferentes fontes para aplicação em feridas complexas, destacam-se: (a) efeito imunomodulador; (b) recrutamento de células endógenas para o leito da ferida; (c) secreção de fatores de crescimento; (d) indução das fases de formação de tecido de granulação, reepitelização e angiogênese; (e) atividade antifibrótica com a secreção de metaloproteinases de matriz (Bian et al., 2022; Rasouli et al., 2023).

Apesar da promissora aplicação das CTM na medicina regenerativa, recentes evidências científicas indicam que a utilização de componentes isolados e purificados do secretoma das CTM, como os meios condicionados e os exossomos, apresenta mais vantagens quando comparada à aplicação direta das CTM no tecido lesionado. Esta hipótese é corroborada por diversos estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstraram que o uso de componentes do secretoma de CTM possui efeitos terapêuticos significativos na melhora da regeneração tecidual, além de evitar o risco de reações imunes nos hospedeiros, já que são terapias baseadas na administração de proteínas em vez de células inteiras (Hettich et al., 2020; Li et al., 2022). No entanto, os estudos publicados relacionados a aplicação desta tecnologia foram testados apenas em modelos animais, sendo necessária a condução de ensaios clínicos em pacientes com feridas complexas para viabilizar sua futura aplicação. Neste contexto, vários laboratórios acadêmicos e empresas de biotecnologia têm concentrado esforços no desenvolvimento de produtos de exossomos derivados de CTM como terapias potenciais para lesões cutâneas e outras doenças (Frazier et al., 2020).

Desta forma, esta revisão traz diferentes formas pelas quais o biopolímero celulósico bacteriano pode ser aplicado, tanto em sua forma pura, como em sua forma funcionalizada, apresentando características adequadas e desejáveis para promoção de um microambiente favorável para aceleração e melhora do processo de cicatrização cutânea, especialmente em feridas de difícil cicatrização como as feridas vasculares e diabéticas. Além de seu uso como curativo ativo, a literatura indica que esta plataforma pode funcionar como um scaffold na engenharia de tecidos, com a incorporação de ativos farmacêuticos e/ou biológicos, como células-tronco mesenquimais e/ou componentes de seu secretoma.

Portanto, conclui-se que apesar da aplicação dos curativos baseados em CB, na área de regeneração de feridas, ser apoiada por diversas evidências científicas robustas, o uso destes compósitos no tratamento de crônicas e feridas complexas deve ser corroborado com mais estudos clínicos e melhoramentos tecnológicos, com o objetivo de obter curativos e *scaffolds* eficazes e com custo competitivo no mercado.

Referências

- Abazari, M. F., et al. (2021). Recent Advances in Cellulose-Based Structures as the Wound-Healing Biomaterials: A Clinically Oriented Review. *Applied Sciences*, 11(17), 7769.
- Abbate, L. P. F., et al. (2020). Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - *Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol*, 95 (Supp. 1), 1-18.
- Aditya, T., et al. (2022). Surface Modification of Bacterial Cellulose for Biomedical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 610.
- Akers, K. S., et al. (2014). Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group. Biofilm sandpersistentwoundinfections in United States military trauma patients: a case-controlanalysis. *BMC Infect Dis*, 14, 190.
- Andriani, D., Apriyana, A. Y. & Karina, M. (2020). The optimizationofbacterialcelluloseproductionand its applications: a review. *Cellulose*, 1-20.
- Atkin L. (2019). Chronicwounds: thechallengesofappropriate management. *Br J Community Nurs*, 24(Supp. 9), S26-S32.
- Augustine, R., et al. (2021). Growth factorloaded in situ photocrosslinkablepoly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/gelatinmethacryloylhybrid patch for diabeticwoundhealing. *MaterSciEng C MaterBiolAppl.*, 118, 111519.

- Azevedo, M. M., et al. (2020). Hard-to-healwounds, biofilmandwoundhealing: anintricateinterrelationship. *Br J Nurs.*,29(5), S6-S13.
- Baquerizo Nole K. L., et al. (2014). Woundresearchfundingfromalternativesourcesof federal funds in 2012. *WoundRepairRegen.*, 22(3), 295-300.
- Bian, D., et al. (2022). The applicationofmesenchymalstromalcells (MSCs) andtheirderivativeexosome in skinwoundhealing: a comprehensive review. *StemCell Res Ther.*,13(1), 24.
- Bodin, A., et al. (2010). Tissue-engineeredconduiting urine-derivedstemcellsseededbacterialcellulosepolymer in urinaryreconstructionanddiversion. *Biomaterials*, 31(34), 8889-901.
- Cano Sanchez, M., et al. (2018). TargetingOxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Impaired Wound Healing: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*, 7(8), 98.
- Cherng, J. H., et al. (2021). BacterialCellulose as a PotentialBio-Scaffold for EffectiveRe-EpithelializationTherapy. *Pharmaceutics*, 13(10), 1592.
- Chinta, M. L., et al. (2021). Assessment ofproperties, applicationsandlimitationsofscaffoldsbasedoncelluloseand its derivatives for cartilage tissue engineering: A review. *Int J BiolMacromol*, 175, 495-515.
- Choi, S. M., et al. (2022). BacterialCelluloseand Its Applications. *Polymers (Basel)*, 14(6), 1080.
- Choudhary, M., et al. (2021). Scarfreehealingof full thicknessdiabeticwounds: A uniquecombinationofsilvernano particles as antimicrobialagent, calciumalginate nanoparticles as hemostaticagent, freshblood as nutrient/growthfactorsupplierandchitosanas a basematrix. *Int J BiolMacromol*, 178, 41-52.
- Ciecholewska-Juško, D., et al.(2021). Superabsorbentcrosslinkedbacterialcellulosebiomaterials for chronicwounddressings. *CarbohydrPolym.*, 253, 117247
- Coltro, P. S.,et al. (2011). Atuação da cirurgia plástica no tratamento de feridas complexas. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 38 381-386.
- Costa, A. M., et al. (2015). Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. *Enfermagem Revista*, 18(1), 58-74.
- Cronin, P., Ryan, F., & Coughlan, M. (2008). Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *British journal of nursing*, 17(1), 38-43.
- Das, M., et al. (2022). Compositescaffoldsbasedonbacterialcellulose for wounddressingapplication.*ACS Applied BioMaterials*, 5(8), 3722-3733.
- De almeida, C. M. & Motta, J. B. (2018). Tratamento das Úlceras Crônicas de Membros Inferiores: Estado da Arte e Perspectivas Futuras.*Hegemonia*, 25, 122-122.
- De Amorim, J. D. P.,et al. (2022). BacterialCellulose as a Versatile Biomaterial for WoundDressingApplication. *Molecules*, 27,17, 5580.
- De Lucena, M. T., et al.(2015). Biocompatibilityandcutaneousreactivityofcellulosicpolysaccharidefilm in inducedskinwounds in rats.*JournalofMaterials Science: Materials in Medicine*, 26, 1-6.
- DeMattos, I. B., et al. (2019). Uptakeof PHMB in a bacterialnanocellulose-basedwounddressing: A feasibleclinical procedure.*Burns*, 45, 4, 898-904.
- Djaprie, S. &Wardhana, A. (2013). Dressing for PartialThickness Burn Using Microbial CelluloseandTransparentFilmDressing: A ComparativeStudy. *JurnalPlastikRekonstruksi*, 2(2), 89-95.
- Emre Oz, Y. (2021). A review offunctionalisedbacterialcellulose for targetedbiomedicalfields. *JournalofBiomaterialsApplications*, 36(4), 648-681.
- Fatima, A., et al. (2022). Ex situ developmentandcharacterizationofgreenantibacterialbacterialcellulose-basedcomposites for potentialbiomedicalapplications. *AdvancedCompositesandHybridMaterials*, 5, 307-321.
- Frazier, T., et al. (2020). Clinical translationalpotential in skinwoundregeneration for adipose-derived, blood-derived, andcellulosematerials: cells, exosomes, andhydrogels. *Biomolecules*, 10(10), 1373.
- Gao, H. L., et al. (2019). ComparisonofBacterialNanocelluloseProducedbyDifferentStrainsunderStaticandAgitated Culture Conditions. *Carbohydratepolymers*, 227, 115323.
- Gao, H. L., et al. (2020). Bioinspiredhierarchicalhelicalnanocompositemacrofibersbasedonbacterialcellulosenanofibers. *National Science Review*, 7(1), 73-83.
- Garcia-Orue, I., et al. (2017). Nanotechnology-based delivery systems to release growthfactorsandotherendogenousmolecules for chronicwoundhealing. *JournalofDrug Delivery Science and Technology*, 42, 2-17.
- Golchin, A. &Nourani, M. R. (2020). Effectsofbilayermanofibrillarscaffoldscontainingepidermalgrowthfactoron full-thicknesswoundhealing. *Polymers for Advanced Technologies*,31(11), 2443-2452.
- Gorgieva, S. (2020). Bacterialcellulose as a versatileplatform for researchanddevelopmentofbiomedicalmaterials. *Processes*, 8(5), 624.
- Graves, N., et al. (2022). A narrative review oftheepidemiologyandeconomicsofchronicwounds.*British JournalofDermatology*, 187(2), 141-148.
- Gregory, D. A., et al. (2021). Bacterialcellulose: A smart biomaterial withdiverseapplications. *Materials Science andEngineering: Reports*, 145, 100623.
- Gupta, A., et al. (2020). Synthesisof Silver NanoparticlesUsingCurcumin-CyclodextrinsLoaded Into Bacterial Cellulose-Based Hydrogels for WoundDressingApplications. *Biomacromolecules*, 21, 1802-1811.
- He, W., et al. (2023). Fabricationof Cu²⁺-loadedphase-transitidlysozymenanofilmonbacterialcellulose: Antibacterial, anti-inflammatory, and pro-angiogenesis for bacteria-infectedwoundhealing. *CarbohydratePolymers*, 309, 120681.

- Hettich, B. F., et al. (2020). Exosomes for wound healing: purification optimization and identification of bioactive components. *Advanced Science*, 7(23), 2002596.
- Hoff, J., et al. (2021). Controlled Release of the α -Tocopherol-Derived Metabolite α -130-Carboxychromanol from Bacterial Nanocellulose Wound Cover Improves Wound Healing. *Nanomaterials*, 11, 1939.
- Horue, M., et al. (2020). Antimicrobial activities of bacterial cellulose – Silver montmorillonite nanocomposites for wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, 116, 111152.
- Horue, M., et al. (2023). *Bacterial Cellulose-Based Materials as Dressings for Wound Healing. Pharmaceuticals*, 15, 424.
- Islam, M. U. I., et al. (2017). Strategies for cost-effective and enhanced production of bacterial cellulose. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 1166-1173.
- Jabbari, F. & Babaeipour, V. Bacterial cellulose as a potential biopolymer for wound care. A review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*.
- Jiji, S., et al. (2020). Bacterial cellulose matrix with in situ impregnation of silver nanoparticles via catecholic redox chemistry for third degree burn wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 245, 116573.
- Jones, E. M., et al. (2015). The Effect of PH on the Extracellular Matrix and Biofilms. *Adv. Wound Care*, 4, 431–439.
- Joseph, B., et al. (2020). Cellulose nanocomposites: Fabrication and biomedical applications. *Journal of Bioresources and Bioproducts*, 5(4), 223-237.
- Kamal, T., et al. (2022). Development of plant extract impregnated bacterial cellulose as a green antimicrobial composite for potential biomedical applications. *Industrial Crops and Products*, 187, 115337.
- Kathawala, M. H., et al. (2019). Healing of chronic wounds: an update of recent developments and future possibilities. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 25(5), 429-444.
- Khalid, A., et al. (2017). Bacterial cellulose-zinc oxide nanocomposites as a novel dressing system for burn wounds. *Carbohydrate Polymers*, 164, 214–221.
- Khalid, A., et al. (2022). Multi-walled carbon nanotubes functionalized bacterial cellulose as an efficient healing material for diabetic wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 203, 256-267.
- Khan, S., et al. (2015). Bacterial cellulose-titanium dioxide nanocomposites: Nanostructural characteristics, antibacterial mechanism, and biocompatibility. *Cellulose*, 22, 565–579.
- Kloc, M., et al. (2019). Macrophage functions in wound healing. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 13, 99–109.
- Kotcharat, P., et al. (2022). Enhanced Performance of Aloe vera-Incorporated Bacterial Cellulose/Polycaprolactone Composite Film for Wound Dressing Applications. *Journal of Polymers and the Environment*, 30, 1151–1161.
- Kwak, M. H., et al. (2015). Bacterial Cellulose Membrane Produced by *Acetobacter* Sp. A10 for Burn Wound Dressing Applications. *Carbohydrate Polymers*, 122, 387–398.
- Lachiewicz, A. M., et al. (2017). Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 65(12), 2130-2136.
- Le Ouay, B. & Stellacci, F. (2015). Antibacterial activity of silver nanoparticles: A surface science insight. *Nano Today*, 10, 339–354.
- Lemnar, G. M., et al. (2020). Antibacterial activity of bacterial cellulose loaded with bacitracin and amoxicillin: In vitro studies. *Molecules*, 25(18), 4069.
- Lemnar, G. M., et al. (2023). Antimicrobial Wound Dressings based on Bacterial Cellulose and Independently Loaded with Nutmeg and Fir Needle Essential Oils. *Polymers*, 15, 17, 3629.
- Li, D. & Wu, N. (2022). Mechanism and application of exosomes in the wound healing process in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 187, 109882.
- Li, Y., et al. (2015). Evaluation of the Effect of the Structure of Bacterial Cellulose on Full Thickness Skin Wound Repair on a Microfluidic Chip. *Biomacromolecules*, 16, 780–789.
- Lopes, F. M., et al. (2011). Impacto socioeconômico das feridas crônicas. Projeto Temático, Parecer 14/2010, Universidade de Trás-os-Montes e Alto douro, Vila real, Portugal.
- Malmir, S., et al. (2020). Antibacterial properties of a bacterial cellulose CQD-TiO₂ nanocomposite. *Carbohydrate Polymers*, 234, 115835.
- Mcdermott, K., et al. (2023). Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 46(1), 209-221.
- Mcdermott, M. M., et al. (2022). Effect of telmisartan on walking performance in patients with lower extremity peripheral artery disease: The TELEX randomized clinical trial. *JAMA*, 328(13), 1315-1325.
- Meng, E., et al. (2019). Bioapplication of bacterial cellulose polymers conjugated with resveratrol for epithelial defect regeneration. *Polymers*, 11(6), 1048.
- Moritz, S., et al. (2014). Active wound dressings based on bacterial nanocellulose as drug delivery system for octenidine. *Int J Pharm*, 471, 45–55.
- Noal, H., et al. (2023). Custo-efetividade do tratamento de feridas crônicas. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, 23(2).
- Oliveira, G. M., et al. (2023). Bacterial cellulose biomaterials for the treatment of lower limb ulcers. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 50, e20233536.

- Ossowicz-Rupniewska, P., et al. (2021). Transdermal Delivery Systems for Ibuprofen and Ibuprofen Modified with Amino Acids Alkyl Esters Based on Bacterial Cellulose. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 6252.
- Pal, S., et al. (2017). Silver-functionalized bacterial cellulose as antibacterial membrane for wound-healing applications. *ACS Omega*, 2, 3632–3639.
- Pancu, D. F., et al. (2021). Antibiotics: conventional therapy and natural compounds with antibacterial activity—a pharmacotoxicological screening. *Antibiotics*, 10(4), 401.
- Pasaribu, K. M., et al. (2020). Characterization of bacterial cellulose-based wound dressing in different order impregnation of chitosan and collagen. *Biomolecules*, 10(11), 1511.
- Patel, S., et al. (2019). Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed. Pharmacother*, 112, 108615.
- Paterson-Beedle, M., et al. (2000). A cellulose copolymer produced from sugar cane molasses by a *Zoogloea* sp. *Carbohydrate Polymers*, 42(4), 375–383.
- De Amorim, J. P., et al. (2022). Bacterial Cellulose as a Versatile Biomaterial for Wound Dressing Application. *Molecules*, 27, 5580.
- Pinto, F. C. M., et al. (2016). Acute toxicity, cytotoxicity, genotoxicity and antigenotoxic effects of a cellulose copolymer obtained from sugar cane molasses. *Carbohydrate Polymers*, 137, 556–560.
- Pita-Vilar, M., et al. (2023). Recent advances in 3D printed cellulose-based wound dressings: A review on in vitro and in vivo achievements. *Carbohydrate Polymers*, 321, 121298.
- Qin, J., et al. (2022). Recent advances in bioengineered scaffolds for cutaneous wound healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 841583.
- Quintana, H., et al. (2021). Bacterial cellulose membrane enriched with fibroblast growth factor associated with photobiomodulation: In vitro evaluation. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 9(2), 076–089.
- Rajendiran, K., et al. (2019). Antimicrobial Activity and Mechanism of Functionalized Quantum Dots. *Polymers*, 11, 1670.
- Rajesh, A., et al. (2023). A systemic review on Aloe vera derived natural biomaterials for wound healing: Preparation and application. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 102910.
- Ramírez-Carmona, M., et al. (2023). Production of Bacterial Cellulose Hydrogel and its Evaluation as a Proton Exchange Membrane. *Journal of Polymers and the Environment*, 31, 2462–2472.
- Rasouli, M., et al. (2023). Bacterial cellulose as potential dressing and scaffold material: toward improving the antibacterial and cell adhesion properties. *Journal of Polymers and the Environment*, 1–20.
- Raut, M., et al. (2023). Bacterial Cellulose-Based Blends and Composites: Versatile Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 986.
- Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022.
- Riaz, S., et al. (2021). Chemical Characteristics and Therapeutic Potentials of Aloe vera. *RADS Journal of Biological Research & Applied Sciences*, 12(2), 160–166.
- Rodríguez-Cabello, J. C., et al. (2018). Bioactive scaffolds based on elastin-like materials for wound healing. *Advanced drug delivery reviews*, 129, 118–133.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista De Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Sajjad, W., et al. (2020). Fabrication of Bacterial Cellulose-Curcumin Nanocomposite as a Novel Dressing for Partial Thickness Skin Burn. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 553037.
- Salim, S., et al. (2021). Global epidemiology of chronic venous disease: a systematic review with pooled prevalence analysis. *Annals of Surgery*, 274(6), 971–976.
- Sanchavanakit, N., et al. (2006). Growth of Human Keratinocytes and Fibroblasts on Bacterial Cellulose Film. *Biotechnology Progress*, 22(4), 1194–9.
- Santos, L. E., et al. (2021). 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. *Research, Society and Development*, 10(16).
- Santos, S. M., et al. (2015). Characterization of purified bacterial cellulose focused on its use on paper restoration. *Carbohydrate Polymers*, 116, 173–181.
- Savitskaya, I. S., et al. (2019). Antimicrobial and wound healing properties of a bacterial cellulose based material containing *B. subtilis* cells. *Heliyon*, 5(10).
- Schiefer, J. L., et al. (2021). Comparison of wound healing and patient comfort in partial-thickness burn wound treated with SUPRATHEL and epictehydro wound dressings. *International wound journal*, 19(4), 782–790.
- Schneider, C., Stratman, S. & Kirsner, R. S. (2021). Lower extremity ulcers. *Medical Clinics*, 105(4), 663–679.
- Sen, C. K., et al. (2009). Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*, 17(6), 763–71.
- Silva, L. G., et al. (2021). Bacterial cellulose as an effective material in the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs. *J Mater Sci Mater Med*, 7, 79–79.

- Solway, D. R., et al. (2011). A parallel open-label trial to evaluate microbial cellulose wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 8(1), 69-73.
- Sulaeva, I., et al. (2020). Fabrication of bacterial cellulose-based wound dressings with improved performance by impregnation with alginate. *Materials Science and Engineering: C*, 110, 110619.
- Swaminathan, J., et al. (2020). Bacterial cellulose matrix with in situ impregnation of silver nanoparticles via catecholic redox chemistry for third degree burn wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 245, 116573.
- Swingler, S., et al. (2019). An investigation into the anti-microbial properties of bacterial cellulose wound dressings loaded with curcumin: hydroxypropyl- β -cyclodextrin supramolecular inclusion complex. *Microbiology Society*, 1(10).
- Swingler, S., et al. (2021). Recent advances and applications of bacterial cellulose in biomedicine. *Polymers*, 13, 412.
- Torgbo, S. & Sukyai, P. (2020). Biodegradation and thermal stability of bacterial cellulose as biomaterial: The relevance in biomedical applications. *Polymer Degradation and Stability*, 179, 109232.
- Tsouko, E., et al. (2015). Bacterial cellulose production from industrial waste and by-product streams. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 14832-14849.
- UI-Islam, M., et al. (2017). Strategies for cost-effective and enhanced production of bacterial cellulose. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 1166-1173.
- UI-Islam, M., et al. (2014). Synthesis of regenerated bacterial cellulose-zinc oxide nanocomposite films for biomedical applications. *Cellulose*, 21, 433-447.
- Ullah, M., et al. (2017). Recent advancements in bioreactions of cellular and cell-free systems: A study of bacterial cellulose as a model. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 34, 1591-1599.
- Volova, T. G., et al. (2018). Antibacterial properties of films of cellulose composites with silver nanoparticles and antibiotics. *Polymer Testing*, 65, 54-68.
- Wahid, F., et al. (2021). Fabrication of bacterial cellulose-based dressings for promoting infected wound healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(28), 32716-32728.
- Wan, Y., et al. (2020). Scalable synthesis of robust and stretchable composite wound dressings by dispersing silver nanowires in continuous bacterial cellulose. *Composites Part B: Engineering*, 199, 108259.
- Wiegand, C., et al. (2015). Antimicrobial functionalization of bacterial nanocellulose by loading with polyhexanide and povidone-iodine. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26, 245.
- Wu, Y., et al. (2023). Bacterial cellulose-based dressings with photothermal bactericidal activity and pro-angiogenic ability for infected wound healing. *Journal of Materials Science & Technology*, 160, 76-85.
- Yang, Z., et al. (2022). Design of polydopamine/bacterial cellulose incorporating copper (II) sulfate as an antibacterial wound dressing. *Biomaterials Advances*, 134, 112591.
- Zahel, P., et al. (2022). Bacterial Cellulose - Adaptation of a Nature-Identical Material to the Needs of Advanced Chronic Wound Care. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15(6), 683.
- Zandi, N., et al. (2021). et al. Biomimetic nanoengineered scaffold for enhanced full-thickness cutaneous wound healing. *Acta Biomaterialia*, 124, 191-204.
- ZHANG, P., et al. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*, 49, 106-16.
- Zheng, L., et al. (2020). Latest Advances on Bacterial Cellulose-Based Antibacterial Materials as Wound Dressings. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 593768.
- Zmejkoski, D. Z., et al. (2022). Antibacterial composite hydrogel of graphene quantum dots and bacterial cellulose accelerate wound healing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 110(8), 1796-1805.
- Zywicka, A., et al. (2018). Modification of bacterial cellulose with quaternary ammonium compounds based on fatty acids and amino acids and the effect on antimicrobial activity. *Biomacromolecules*, 19(5), 1528-1538.