UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE – PPGSMA

CELULOSE BACTERIANA FUNCIONALIZADA COM VANCOMICINA E GENTAMICINA NO CONTROLE DO CRESCIMENTO BACTERIANO

BACTERIAL CELLULOSE FUNCTIONALIZED WITH VANCOMYCIN AND GENTAMICIN FOR BACTERIAL GROWTH CONTROL

CELULOSA BACTERIANA FUNCIONALIZADA CON VANCOMICINA Y GENTAMICINA PARA EL CONTROL DEL CRECIMIENTO BACTERIANO

JULIA WIDMANN BRITO

JOINVILLE - SC
2024

JULIA WIDMANN BRITO

CELULOSE BACTERIANA FUNCIONALIZADA COM VANCOMICINA E GENTAMICINA NO CONTROLE DO CRESCIMENTO BACTERIANO

BACTERIAL CELLULOSE FUNCTIONALIZED WITH VANCOMYCIN AND GENTAMICIN FOR BACTERIAL GROWTH CONTROL

CELULOSA BACTERIANA FUNCIONALIZADA CON VANCOMICINA Y GENTAMICINA PARA EL CONTROL DEL CRECIMIENTO BACTERIANO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente – PPGSMA, da Universidade da região de Joinville – UNIVILLE, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde e meio ambiente.

Orientadora: Profa. Dra. Andrea Lima dos Santos Schneider; Coorientadora: Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima.

JOINVILLE-SC
2024

Catalogação na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

B862c Brito, Julia Widmann
Celulose bacteriana funcionalizada com vancomicina e gentamicina no controle do crescimento bacteriano / Julia Widmann Brito; orientadora Dra. Andrea Lima dos Santos Schneider; coorientadora Dra. Daniela Delwing de Lima. – Joinville: UNIVILLE, 2024.

75 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Celulose. 2. Curativos. 3. Vancomicina. 4. Gentamicina. 5. Pele – Ferimentos e lesões. I.Schneider, Andrea Lima dos Santos (orient.). II. Lima, Daniela Delwing de. III. Título.

CDD 677.8

Elaborada por Ana Paula Blaskovski Kuchnir – CRB-14/1401

Termo de Aprovação

"Celulose Bacteriana Funcionalizada com Vancomicina e Gentamicina no Controle do Crescimento Bacteriano"

por

Julia Widmann Brito

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Andréa Lima dos Santos Schneider
Orientadora (UNIVILLE)

Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima
Coorientadora (UNIVILLE)

Prof. Dr. Jean Carlos Hoepfner
(Nório Nanotecnologia)

Prof. Dr. Sebastian Michael Strauch
(UNIVILLE)

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

Profa. Dra. Andréa Lima dos Santos Schneider
Orientadora (UNIVILLE)

Prof. Dr. Luciano Lorenzi
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 28 de maio de 2024

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que eu tenha força e compreensão para aprender com os meus erros e me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

Aos meus pais, Marli e Mauro, pelo amor incondicional, apoio constante e pela oportunidade de educação que me proporcionaram.

A professora Dra. Andréa Lima dos Santos Schneider pela oportunidade de ingressar no Mestrado, orientação e principalmente por ter acreditado na minha capacidade. Agradeço pela confiança, dedicação e conselhos oferecidos.

A professora Dra. Daniela Delwing de Lima pela coorientação e conhecimentos passados, e pela oportunidade de desenvolvimento pessoal e profissional.

À Professora MSc. Michele Cristina Formolo Garcia, pela colaboração com seus conhecimentos e disponibilidade para os ensaios, que fizeram desta pesquisa possível.

Às técnicas do laboratório de pesquisa Aline Scheller e Paula Roberta Perondi Furtado pela assistência no laboratório e pela companhia durante o trabalho.

A todas as pessoas que conheci durante o Mestrado, cada uma deixou sua marca em minha vida, e por isso expresso minha gratidão.

Agradeço a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE e a CAPES pelo apoio financeiro e bolsa de estudos. Aos professores, agradeço pelos conhecimentos transmitidos, e aos meus colegas de curso, agradeço pelo compartilhamento de conhecimento e companheirismo ao longo dessa jornada acadêmica.

A todos que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para que este trabalho fosse realizado.

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo a produção de celulose bacteriana (CB), utilizando a bactéria *Komagataeibacter hansenii*, e avaliação das suas propriedades físicas para a fabricação de membranas com potencial para serem utilizadas como dispositivos de liberação de antibióticos na prevenção e tratamento de infecções de pele e tecidos moles. As membranas foram avaliadas quanto à sua capacidade de retenção de água (CRA), percentual de água (PA), percentual de reidratação (PR), estabilidade térmica pela análise termogravimétrica (TG) e sua estrutura química através da espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Após a síntese as CBs foram funcionalizadas com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina que possuem amplo espectro e atividade antibacteriana contra espécies Gram-positivas e Gram-negativas. As CBs funcionalizadas foram avaliadas no controle do crescimento bacteriano, bem como o perfil de liberação dos antibióticos Gentamicina e Vancomicina *in vitro* pela técnica de difusão em disco. Verificou-se que a CB possui um elevado conteúdo de água, uma alta capacidade de retenção de água e uma redução na quantidade de água quando reidratadas sendo caracterizada como altamente hidrofílica. No ensaio de TG, observou-se que a resistência térmica das membranas de CB não foi afetada pela funcionalização com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina, as membranas exibiram um alto grau de pureza e alta cristalinidade quando comparada à celulose vegetal. A análise de FTIR confirmou a presença de bandas características dos antibióticos nas membranas CB funcionalizadas. A atividade antimicrobiana, foi observada pela inibição do crescimento microbiano com a liberação e difusão dos antibióticos Vancomicina contra a cepa de *Staphylococcus aureus* e Gentamicina contra as cepas de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. O perfil de liberação das CBs funcionalizadas exibiu liberação ininterrupta de até 48h para a Vancomicina e de até 24h para a Gentamicina. Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que a CB funcionalizada apresentou ação antibacteriana, e pode contribuir para o aumento do arsenal terapêutico ao ser utilizada como curativo funcionalizado com sistema de entrega tópica de medicamentos.

Palavras chaves: Celulose bacteriana, Gentamicina, Vancomicina, lesões de pele, curativos funcionalizados.

ABSTRACT

The present work aims at the production of bacterial cellulose (BC) using the bacterium *Komagataeibacter hansenii* and the evaluation of its physical properties for the fabrication of membranes with potential use as antibiotic delivery devices in the prevention and treatment of skin and soft tissue infections. The membranes were evaluated for their water retention capacity (WRC), water content (WC), rehydration percentage (RP), thermal stability by thermogravimetric analysis (TGA), and chemical structure through Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). After synthesis, the BCs were functionalized with the antibiotics Gentamicin and Vancomycin, which have a broad spectrum and antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative species. The functionalized BCs were evaluated for their ability to control bacterial growth, as well as the release profile of Gentamicin and Vancomycin in vitro using the disk diffusion technique. It was found that BC has a high water content, a high water retention capacity, and a reduction in water content when rehydrated, being characterized as highly hydrophilic. In the TGA test, it was observed that the thermal resistance of the BC membranes was not affected by functionalization with Gentamicin and Vancomycin, and the membranes exhibited a high degree of purity and high crystallinity when compared to plant cellulose. The FTIR analysis confirmed the presence of characteristic antibiotic bands in the functionalized BC membranes. Antimicrobial activity was observed by inhibiting microbial growth with the release and diffusion of Vancomycin against the *Staphylococcus aureus* strain and Gentamicin against the *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* strains. The release profile of the functionalized BCs showed continuous release for up to 48 hours for Vancomycin and up to 24 hours for Gentamicin. The results obtained in this study demonstrate that functionalized BC exhibited antibacterial action and can contribute to the expansion of the therapeutic arsenal when used as a functionalized dressing with a topical drug delivery system.

Keywords: Bacterial cellulose, Gentamicin, Vancomycin, skin lesions, functionalized dressings.

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo la producción de celulosa bacteriana (CB), utilizando la bacteria *Komagataeibacter hansenii*, y la evaluación de sus propiedades físicas para la fabricación de membranas con potencial para ser utilizadas como dispositivos de liberación de antibióticos en la prevención y tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos. Las membranas fueron evaluadas en cuanto a su capacidad de retención de agua (CRA), porcentaje de agua (PA), porcentaje de rehidratación (PR), estabilidad térmica mediante análisis termogravimétrico (TG) y su estructura química a través de la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). Después de la síntesis, las CBs fueron funcionalizadas con los antibióticos Gentamicina y Vancomicina, los cuales poseen un amplio espectro y actividad antibacteriana contra especies Gram-positivas y Gram-negativas. Las CBs funcionalizadas fueron evaluadas en el control del crecimiento bacteriano, así como el perfil de liberación de los antibióticos Gentamicina y Vancomicina in vitro mediante la técnica de difusión en disco. Se verificó que la CB posee un elevado contenido de agua, una alta capacidad de retención de agua y una reducción en la cantidad de agua cuando son rehidratadas, siendo caracterizada como altamente hidrofílica. En el ensayo de TG, se observó que la resistencia térmica de las membranas de CB no fue afectada por la funcionalización con los antibióticos Gentamicina y Vancomicina, mostrando un alto grado de pureza y alta cristalinidad en comparación con la celulosa vegetal. El análisis de FTIR confirmó la presencia de bandas características de los antibióticos en las membranas de CB funcionalizadas. La actividad antimicrobiana se observó mediante la inhibición del crecimiento microbiano con la liberación y difusión de los antibióticos Vancomicina contra la cepa de *Staphylococcus aureus* y Gentamicina contra las cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. El perfil de liberación de las CBs funcionalizadas mostró una liberación continua de hasta 48 horas para la Vancomicina y de hasta 24 horas para la Gentamicina. Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que la CB funcionalizada presentó acción antibacteriana y puede contribuir al aumento del arsenal terapéutico al ser utilizada como un apósito funcionalizado con un sistema de administración tópica de medicamentos.

Palabras clave: Celulosa bacteriana, Gentamicina, Vancomicina, lesiones cutáneas, apósitos funcionalizados.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Estrutura molecular da celulose 19
Figura 2 – (a) Cepas de K. hansenii cultivadas no meio Hestrin-Schramm durante 8 dias; (b) Micrografia eletrônica de Varredura da bactéria K. hansenii produzindo o filamento de celulose; (c) Micrografia eletrônica de Varredura da bactéria K. hansenii presente no emaranhado de fibras de celulose 20
Figura 3 - Esquema da estrutura molecular da CB e a água ligada e livre 22
Figura 4 - CB em diferentes dimensões. (A) cultivo em escala laboratorial em placas de 24 poços; (B) e (C) cultivo em bandejas de 20 cm × 20 cm 23
Figura 5 – (a) Queimadura de 2º grau – escaldante com sopa quente; (b) Queimaduras de 3º/4º grau – suicídio por incêndio criminoso; (c) Queimadura de 4º grau – envenenamento por monóxido de carbono. 27
Figura 6 – (a) úlcera venosa; (b) úlcera arterial; (c) úlcera de pressão sacral. 29
Figura 7 - Necrose muscular (em preto) de uma coxa durante a desbridamento cirúrgico em um paciente com síndrome do choque tóxico estreptocócico devido à fasceite necrosante por S. pyogenes 30
Figura 8- Estrutura química da Gentamicina 34
Figura 9- Estrutura química da Vancomicina 35
Figura 10 - Fluxograma destacando as etapas metodológicas do experimento de avaliação da funcionalização da CB com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina. 43
Figura 11- Membrana de CB após purificação 44
Figura 12- Curvas de (A) TG e (B) DTG obtidas para CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina 49
Figura 13 - Espectros de FTIR obtidos para as amostras CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina e antibióticos Gentamicina e Vancomicina. 52
Figura 14 - Atividade antimicrobiana da CB-Gentamicina contra *E. coli*. (A) CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 10ug; (B) CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 50ug; (C) Controle negativo CB-pura 56
Figura 15 - Atividade antimicrobiana da CB-Gentamicina contra *P. aeruginosa*. (B) CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 10ug; (A) CB-

Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 50ug; (C) Controle negativo CB-pura 57
Figura 16 - Atividade antimicrobiana da CB-Vancomicina contra *S. aureus*. (B) CB-Vancomicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 30ug; (A) CB-Vancomicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 150ug; (c) Controle negativo CB-pura 58
Figura 17 – Teste de tempo de liberação para CB-Vancomicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 30ug/mL e CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 10ug/mL. (A) CB-Vancomicina após 24h contra a cepa bacteriana *S. aureus*; (B) CB-Vancomicina após 48h contra a cepa bacteriana *S. aureus*; (C) CB-Gentamicina após 24h contra a cepa bacteriana *E. coli*; (D) CB-Getamicina após 48h contra a cepa bacteriana *E. coli*. 62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Valores obtidos dos ensaios de percentual de água (PA), capacidade de retenção de água (CRA) e percentual de reidratação (PR) da membrana de CB e suas respectivas médias e desvios padrão (DP). 45
Tabela 2- Resultados dos eventos da análise termogravimétrica de CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina com respectiva perda de massa de cada etapa (% M), temperatura máxima de degradação ($T_{máx}$) e percentual de resíduo..... 49
Tabela 3 – Atribuições dos grupos funcionais presentes nas amostras CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina e antibióticos Gentamicina e Vancomicina. 53
Tabela 4 – Padrões interpretativos de diâmetros dos halos de inibição de Gentamicina para *E. coli* e resultados das amostras CB-Gentamicina..... 56
Tabela 5 – Padrões Interpretativos de Diâmetros dos Halos de Inibição de Gentamicina para *P. aeruginosa* e resultados obtidos das amostras CB-Gentamicina. 57
Tabela 6 – Padrões Interpretativos de Diâmetros dos Halos de Inibição de Vancomicina para *S. aureus* e resultados obtidos das amostras CB-Vancomicina.. 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC: Do inglês American Type Culture Collection

CRA: Capacidade de retenção de água

CB: Celulose bacteriana

DO: Densidade óptica

DP: Desvio padrão

DTG: Derivada análise termogravimétrica

FTIR: Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

MH: Mueller Hinton

MRSA: *Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina

UFC: Unidades formadoras de colônia

PA: Percentual de água

PRA: Percentual de reidratação

TG: Análise termogravimétrica

SUMÁRIO

-

1 INTRODUÇÃO **15**
2 OBJETIVOS **17**
2.1 OBJETIVO GERAL 17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 17
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA **18**
3.1 POLÍMEROS 18
3.1.1 Celulose **18**
3.1.2 Celulose Bacteriana (CB) **19**
3.1.3 Utilização de CB como curativos **22**
3.2 LESÕES DE PELE E MICRORGANISMOS ASSOCIADOS 25
3.2.1 Queimaduras **26**
3.2.2 Feridas ulcerativas **28**
3.2.3 Fasceíte necrosante e Gangrena gasosa **29**
3.2.4 Síndrome do choque tóxico **31**
3.3 TRATAMENTO E MANEJO DE FERIDAS 32
3.3.1 Gentamicina **33**
3.3.2 Vancomicina **34**
4 MATERIAIS E MÉTODOS **37**
4.1. MICRORGANISMO 37
4.2. MEIO DE CRESCIMENTO E MANUTENÇÃO PADRÃO DO MICRORGANISMO 37
4.3 PREPARAÇÃO DO INÓCULO LÍQUIDO 37
4.4. MEIO DE PRODUÇÃO DA CELULOSE 37
4.5. LAVAGEM E PURIFICAÇÃO DA MEMBRANA DE CB 38
4.6 CARACTERIZAÇÃO DA MEMBRANA DE CB 38
4.6.1 Capacidade de retenção de água (CRA) **38**
4.6.2 Percentual de água (PA) **39**
4.6.3 Percentual de reidratação (PRA) **39**
4.6.4 Análise termogravimétrica (TG) **39**
4.6.5 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) **40**
4.7 PREPARAÇÃO DAS CB FUNCIONALIZADAS 40

4.8 OBTENÇÃO E PADRONIZAÇÃO DO INÓCULO BACTERIANO PARA O TESTE DE DISCO DIFUSÃO 40
4.9 INOCULAÇÃO DAS PLACAS DE TESTE 41
4.10 APLICAÇÃO DOS DISCOS DE CB FUNCIONALIZADAS 41
4.11 LEITURA DAS PLACAS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS 41
4.12 ANÁLISE DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DE GENTAMICINA E VANCOMICINA 42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 44
5.1 CAPACIDADE DE RETENÇÃO, REIDRATAÇÃO E PERCENTUAL DE ÁGUA NAS MEMBRANAS DA CB 44
5.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) 48
5.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) 51
5.4 TESTE DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA 55
5.5 ANÁLISE DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS GENTAMICINA E VANCOMICINA 61
6 CONCLUSÃO 65
REFERÊNCIAS 66
ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES 75

1 INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas sempre representaram desafios complexos para a assistência à saúde, considerando que as bactérias possuem o potencial de desencadear infecções agressivas em humanos. Estudos indicam um aumento na frequência do surgimento de microrganismos multirresistentes, o que acrescenta mais complexidade no tratamento dessas infecções (PEETERMANS et al., 2019).

As lesões de pele são sítios favoráveis para infecções bacterianas, as mais comuns são queimaduras, úlceras, fasceíte necrosante e gangrena gasosa, podendo evoluir para síndrome do choque tóxico. O espectro de agentes infecciosos que podem estar presentes nestas lesões varia. Atualmente, as bactérias Gram-positivas como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), e Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) são os patógenos mais comuns (BURNHAM; KOLLEF, 2018; PEETERMANS *et al*., 2019).

Para o tratamento das infecções de pele, além de métodos cirúrgicos, é necessário cobrir a lesão com curativos para conferir proteção, umidade e acelerar o processo de cicatrização. Muitos hidrogéis, hidrocolóides e membranas biológicas ou artificiais ajudam no tratamento dessas feridas, pois fornecem a hidratação necessária para uma regeneração tecidual eficaz. Entre as possibilidades de fabricação de membranas biológicas, aquelas obtidas a partir do metabolismo bacteriano têm proporcionado um dos melhores sistemas biológicos de produção, pois contém baixo custo, facilidade na manipulação e pouco impacto ambiental (MENSAH *et al*., 2021; ZHANG *et al*., 2019).

As membranas de celulose bacterina (CB), utilizadas como curativos, são capazes de produzir uma barreira física contra infecções, são biocompatíveis, semipermeáveis à água e ao oxigênio e hipoalergênicas. Além de reduzir a dor durante a terapia e absorver secreções, a CB promove processos de renovação tecidual, no entanto, a CB não possui atividade antimicrobiana. Porém, por possuir uma elevada área superficial e alta porosidade, a CB permite a funcionalização e a liberação controlada de medicamentos, incluindo fármacos antibióticos. Essa propriedade viabiliza a aplicação da CB como um veículo eficaz para a entrega localizada de substâncias terapêuticas, proporcionando uma resposta direcionada no tratamento de feridas e infecções (NEGUT *et al*., 2018).

Busca-se por curativos que vão além de simples barreiras físicas, incorporando a capacidade de liberar princípios ativos e distribuição de ingredientes ativos à ferida. Essa abordagem visa promover uma cicatrização mais eficaz e diminuição de incidência de infecções. Avaliando a atual situação com relação a infecções bacterianas, este trabalho vem investigar uma alternativa para o tratamento tópico de lesões de pele e tecidos moles e controle de microrganismos a partir da utilização de CB como curativos funcionalizados com antibióticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Produzir celulose bacteriana funcionalizada com Gentamicina e Vancomicina que apresente ação antibacteriana.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Produzir CB utilizando a bactéria *Komagataeibacter hansenii*;
- Avaliar capacidade de retenção de água (CRA), percentual de água (PA) e percentual de reidratação (PR);
- Avaliar sua estabilidade térmica por análise termogravimétrica (TG);
- Avaliar sua estrutura química através da espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR);
- Funcionalizar a CB com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina;
- Avaliar a atividade antibacteriana da CB funcionalizada;
- Determinar *in vitro* o perfil de liberação dos antibióticos Gentamicina e Vancomicina a partir das membranas funcionalizadas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 POLÍMEROS

Polímeros são conceituados como macromoléculas compostas de muitas unidades de repetição (monômeros) unidas por ligações covalentes. A sua classificação depende da sua estrutura, e pode variar de acordo com o tipo de monômero, tamanho da cadeia e o tipo de ligação covalente. Esses fatores influenciam nas propriedades físico-quimicas destes materiais alterando seu comportamento mecânico e térmico (NUNES; LOPES, 2014).

Os polímeros podem ser derivados de diversos materiais, que incluem: polímeros de origem mineral, vegetal e animal. Os polímeros mais utilizados atualmente são os sintéticos derivados do petróleo, um recurso natural não renovável. Produtos de uso cotidiano feitos de matérias primas onerosas como madeira, vidro e metais, vem sofrendo a substituição por produtos feitos a partir de polímeros, em especial os sintéticos (MANO; MENDES, 2013).

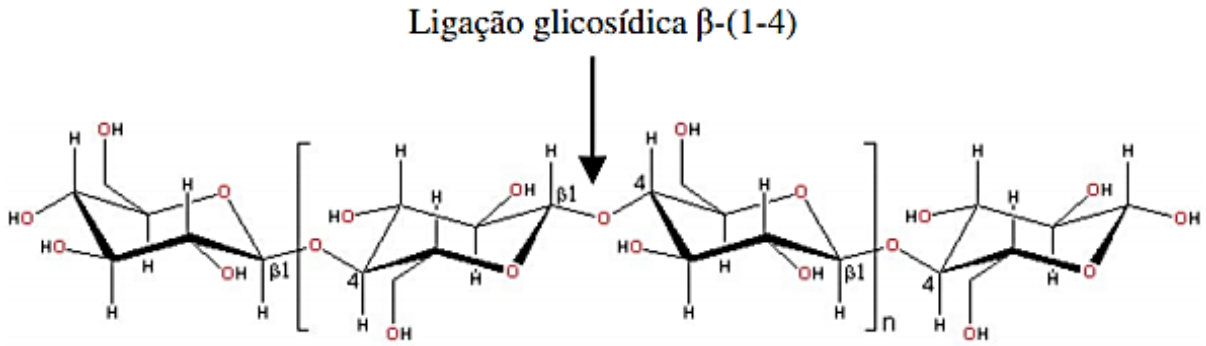
Apesar de sua facilidade na produção e baixo custo, os polímeros sintéticos derivados de petróleo levam centenas de anos para a sua completa degradação na natureza. Diante da crescente preocupação com questões ambientais, os polímeros naturais vêm aumentando sua importância em relação aos polímeros sintéticos. Os biopolímeros são materiais que apresentam em sua estrutura cadeias de ramificação ou grupos funcionais éster, amida ou acetal, característica que permite a sua degradação pelo metabolismo de microrganismos. Em condições apropriadas de temperatura, umidade e oxigênio, esses polímeros podem ser biodegradados sem gerar resíduos tóxicos ou perigosos (RHIM *et al*., 2013).

3.1.1 Celulose

Classificada como um polímero natural de fonte orgânica e renovável, a celulose corresponde ao polímero mais abundante na natureza, seguida da quitina. Pode ser encontrada em diferentes formas de vida como plantas, fungos, protozoários e seres procariontes. Estes constituintes tem o papel estrutural formando o esqueleto das plantas e árvores ou a camada externa protetora de invertebrados (MANO; MENDES, 2013).

A celulose é um polímero homopolissacarídio linear formado por unidades de β-D-glicopiranose unidas em cadeias longas não ramificadas, com ligações glicosídicas β (1→4) e possui fórmula empírica (C6H10O5)n. Sua estrutura molecular está apresentada na Figura 1. Ela é categorizada em dois grupos: Celulose pura, obtida do estado natural (categoria que se encontra a CB), e celulose complexa que contém componentes como lignina, pectina e hemicelulose, componente estrutural da parede celular de plantas superiores (CANEVAROLO, 2010).

Figura 1- Estrutura molecular da celulose



Fonte: Adaptado de Seniuk, 2008.

Na indústria a celulose é amplamente utilizada na produção de papel, como emulsificador, agente dispersante, agente gelificante, entre outras. Com a capacidade de ser obtida em larga escala e a baixo custo a partir de metodologias biossintéticas, acredita-se que os biopolímeros são os materiais biotecnológicos mais promissores para a área industrial e área da saúde. Uma das alternativas para a biossíntese de celulose é a utilização de bactérias que produzem celulose livre de impurezas, além de apresentar ótimas propriedades físico-químicas (ZIKMANIS *et al*., 2021).

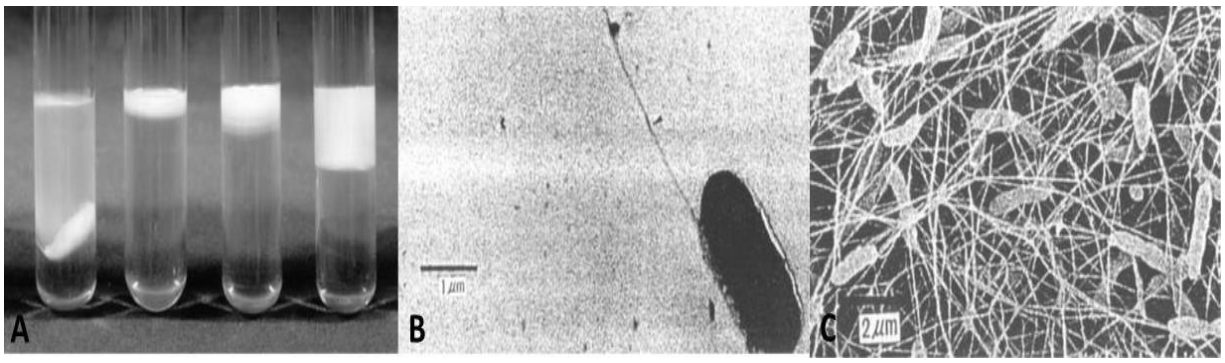
3.1.2 Celulose Bacteriana (CB)

A produção de celulose a partir do metabolismo bacteriano, foi reportada pela primeira vez por Brown em 1886. A *Acetobacter xylinum* (*A. xylinum*) foi descrita, em uma análise microscópica de uma manta formada na superfície do caldo de fermentação do vinagre, que revelou a presença de bactérias distribuídas por toda a superfície da membrana (Figura 2). A *A. xylinum* renomeada para *Komagataeibacter hansenii* (*K. hansenii*), é uma bactéria Gram-negativa, fixadora de nitrogênio, em forma de bastonete. Uma bactéria não patogênica, estritamente aeróbia e produtora

eficiente de celulose pura e altamente cristalina no sobrenadante do meio de cultura a partir de glicose e oxigênio (PFEFFER *et al*., 2017).

A *K. hansenii* produz CB (CB) de forma extracelular, apesar da CB não ser essencial para a sobrevivência da bactéria, ela possui vantagens ao auxiliar na fixação, aderência e colonização de um substrato. As bactérias produtoras de celulose estão incorporadas na rede da membrana que sustenta a população na interface líquido-ar. O fornecimento de nutrientes para as bactérias aderidas a celulose é facilitado, cuja, contém uma matriz polimérica com estrutura altamente adsorvente. A CB mantém as bactérias em ambiente aeróbio, protege a célula contra a radiação ultravioleta, traz proteção contra predadores e contaminação por metais pesados (BULDUM *et al*., 2021; PECORARO *et al*., 2008).

Figura 2 – (a) Cepas de K. hansenii cultivadas no meio Hestrin-Schramm durante 8 dias; (b) Micrografia eletrônica de Varredura da bactéria K. hansenii produzindo o filamento de celulose; (c) Micrografia eletrônica de Varredura da bactéria K. hansenii presente no emaranhado de fibras de celulose.



Fonte: Adaptado de Klemm, 2001.

A *K. hansenii* apresenta 100 ou mais poros em sua membrana para extrusão de celulose. Cada poro sintetiza uma cadeia de celulose que se agrupa com outras 36 cadeias para formar uma fibra elementar, com diâmetro de aproximadamente 3,5 nm. Cerca de 46 fibras unem-se através de ligações de hidrogênio para formar uma fita, que apresenta largura de 40 a 60 nm. As fitas dispersas no meio de cultura se enrolam formando uma película gelatinosa na superfície do meio de cultura líquido (PECORARO *et al*., 2008).

A estrutura química da CB é a mesma da vegetal, um homopolissacarídeo linear na qual a unidade estrutural monomérica é a cebiose. Altamente hidratada (até 99% de água e 1% de celulose), não apresenta em sua estrutura a lignina e

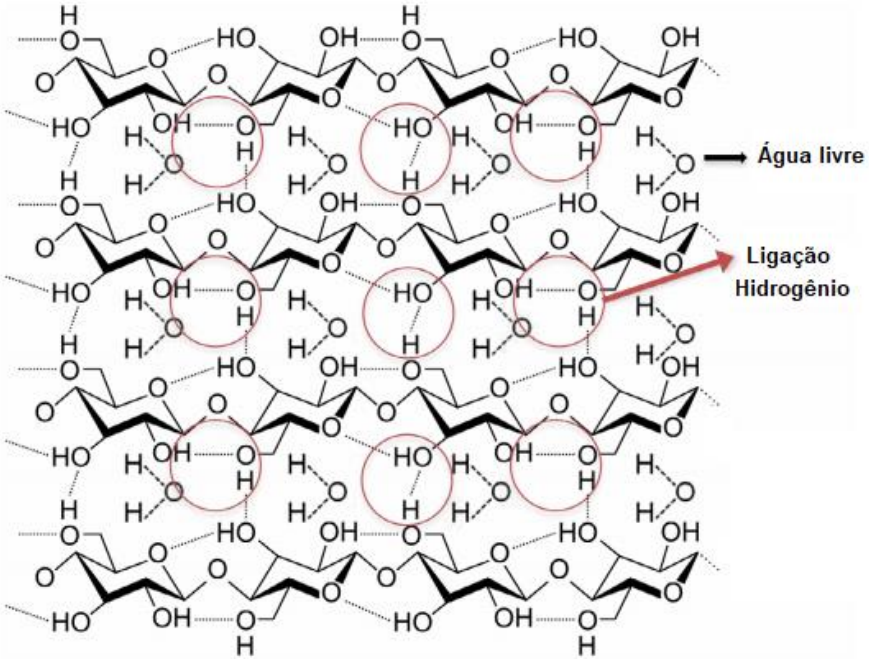
hemicelulose (que são coproduzidas por células vegetais), e não contém componentes de origem animal, portanto, a CB não é citotóxica e/ou genotóxica (CHIAOPRAKOBKIJ, *et al.* 2011).

Somado a isso, o processo de purificação para a celulose vegetal envolve etapas mecânicas e químicas, incluindo corte, descasque, trituração, polpação mecânica, peneiramento, polpação química e branqueamento, exigindo alta energia, e todo o processo de purificação é ambientalmente desfavorável. A CB obtida a partir do metabolismo bacteriano contém poucas impurezas, como células e/ou componentes do meio. Portanto, o processo de purificação é extremamente simples em comparação com o da celulose vegetal (BULDUM *et al.*, 2021).

A membrana tridimensional formada após a síntese apresenta um sistema de nanofibras orientadas uniaxialmente, diferente da celulose vegetal. Os grupos hidroxilas nos carbonos C2, C3 e C6 formam ligações de hidrogênio intra e intermoleculares entre as cadeias de glicose. Estas ligações conferem estabilidade química, rigidez da estrutura e formação de fibras estáveis, tornando a CB insolúvel em água e em diversos solventes orgânicos. Esta estrutura tem como produto uma celulose com alta cristalinidade e grau de polimerização, grande área de superfície, alta elasticidade, resistência à tração e retenção de água (WANG *et al*., 2019).

O esquema da estrutura molecular da CB e a água ligada e livre está representado na Figura 3.

Figura 3 - Esquema da estrutura molecular da CB e a água ligada e livre.



Fonte: Rebelo *et al*., 2018

Com base na sua estrutura tridimensional e propriedades únicas, o interesse na utilização das CB na área biomédica vem aumentando. Algumas das aplicações incluem tecidos, válvulas cardíacas e materiais de substituição de vasos sanguíneos, enxertos vasculares, implantes dentários, agentes de transferência farmacêutica, elementos biossensores e curativos funcionalizados (PICHETH *et al*., 2017).

3.1.3 Utilização de CB como curativos

Um curativo eficaz deve produzir um ambiente favorável e distribuir ingredientes ativos à ferida para facilitar a cicatrização. Os curativos devem ser biocompatíveis, semi permeáveis à água e ao oxigênio, promovendo processos de renovação tecidual, hipoalergênicos sem provocar respostas imunes. Além disso, o curativo não deve produzir traumas quando removido e também deve ser econômico (NEGUT *et al*., 2018).

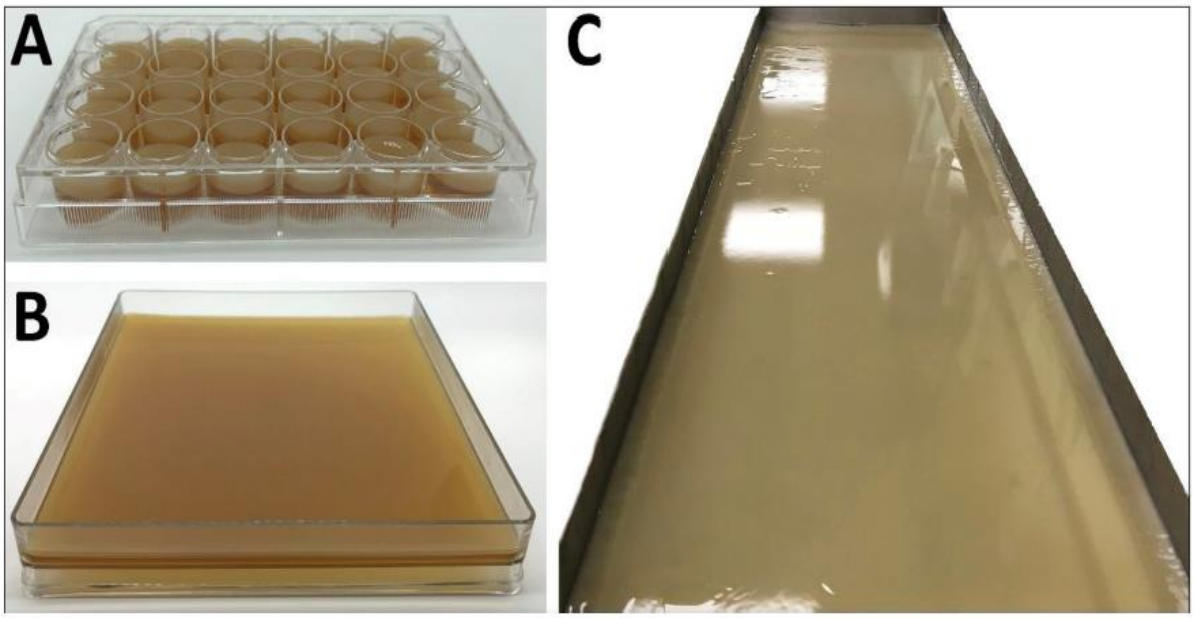
A aplicação das membranas de CB como curativos surgiu como uma das primeiras propostas para a utilização deste material no campo biomédico. Desde então, muitos autores relatam o potencial da CB como cobertura temporária e tratamento de feridas. Conforme descrito por Czaja (2006), a CB revelou um desempenho notável, proporcionando um ambiente úmido favorável para uma rápida

limpeza da ferida e, consequentemente, uma cicatrização mais rápida. A utilização da CB como curativos reduziu o tempo de cicatrização de feridas em comparação com os cuidados padrão.

Curativos produzidos a partir da CB apresentam baixo custo e boa aderência à ferida, que funcionam como barreira física contra bactérias, e de fácil manuseio. Devido à sua estrutura reticulada ultrafina, a CB possui alta cristalinidade, grande resistência mecânica, alta capacidade de retenção de água, moldabilidade durante a sua formação e biocompatibilidade (BEEKMANN *et al*., 2020).

A Figura 4 demonstra o potencial de moldabilidade da CB e viabilidade de produção de membranas de diferentes tamanhos.

Figura 4 - CB em diferentes dimensões. (A) cultivo em escala laboratorial em placas de 24 poços; (B) e (C) cultivo em bandejas de 20 cm × 20 cm.



Fonte: Beekmann *et al*., 2020.

Os curativos comuns são geralmente aplicados apenas para proteger a ferida contra a contaminação externa. Curativos avançados, como as CB, podem ser projetados para participar do processo de cicatrização e também ter incorporados a eles diversos complexos terapêuticos para serem entregues no local da ferida. Nesse sentido, curativos podem ser funcionalizados com muitas classes de antibióticos que auxiliam no controle de infecções locais (NEGUT *et al*., 2018).

Portal e colaboradores (2009) relataram a aplicação de curativos produzidos a partir de CB para feridas crônicas e constataram que o tempo médio para 75% de epitelização foi reduzido em 234 dias quando a CB foi utilizada como método de tratamento.

No Quadro 1, encontram-se alguns produtos comerciais, aplicação e efeitos da CB.

Quadro 1- Produtos comerciais, aplicação e efeitos da CB.

Marca	Utilização	Tratamento	Efeitos
Biofill®	Substituto temporário de pele	Úlceras, queimaduras	Alívio da dor, redução de infecção, cicatrização mais rápida, etc.
Gengiflex®	Implantes dentários	Recuperação de tecidos periodontais	Redução na resposta inflamatória e menos etapas cirúrgicas necessárias.
Bionext®	Curativo para feridas	Úlceras, queimaduras, lacerações	Alívio da dor, redução de infecção, cicatrização mais rápida, etc.
Membracell®	Substituto temporário de pele	Úlceras, queimaduras, lacerações	Regeneração rápida da pele

Fonte: adaptado de Picheth, 2017.

A CB é um material altamente poroso, com grande capacidade de absorção e retenção de água, características que proporcionam a sua funcionalização. Através da incorporação de medicamentos líquidos e compostos bioativos na estrutura do material, é possível transformar a CB em um sistema de entrega de medicamentos (SHAH *et al*., 2013).

A administração tópica de fármacos é uma alternativa de tratamento de feridas, pois aumenta a concentração do fármaco no local-alvo em comparação com a abordagem sistêmica. A administração tópica trata a infecção e reduz o risco de efeitos adversos, como nefropatia, neuropatia e distúrbios gastrointestinais, todos relacionados ao uso prolongado de antibióticos sistêmicos (NUUTILA *et al*., 2019).

Com muitas propriedades de interesse para a utilização como curativos, a CB é recomendada como cobertura temporária para o tratamento de feridas, englobando úlceras de pressão, lacerações, feridas isquêmicas e diabéticas, queimaduras de

segundo grau, áreas doadoras de enxertos de pele, abrasões e lacerações (BARUD *et al*., 2016).

3.2 LESÕES DE PELE E MICRORGANISMOS ASSOCIADOS

Uma lesão de pele é descrita como qualquer distúrbio na estrutura normal da pele, que pode causar perda de integridade no tecido corporal. As lesões de pele, particularmente as feridas, apresentam importância clínica em função da frequência com que ocorrem, morbidade, infecções bacterianas e alto custo dos tratamentos, associado a demora dos mesmos no processo de cicatrização eficiente (NOURIAN DEHKORDI *et al*., 2019).

Um dos procedimentos mais importantes na cura das feridas é identificar a causa desta lesão, e a avaliação das feridas deve começar com um exame físico completo e um exame mais focado da própria ferida que pode ajudar a orientar o tratamento. A localização, tamanho e profundidade da lesão, presença de drenagem e o tipo de tecido devem ser examinados (SUTHAR *et al*., 2017).

Podemos classificar as feridas como cirúrgicas, traumáticas, químicas, físicas e ulcerativas. As lesões cirúrgicas ocasionadas intencionalmente por um corte tipo incisão, traumáticas provocadas por acidente mecânico como perfuração ou corte, lesões químicas como em acidentes com soluções ácidas e lesões físicas geradas por traumas como frio, calor ou radiação. As feridas ulcerativas podem ser resultantes de traumas ou doenças relacionadas com o impedimento de suprimento sanguíneo, categoria que apresenta grande dificuldade de cicatrização (REINKE *et al*., 2012).

O tempo de cicatrização é outro parâmetro que deve ser levado em consideração na avaliação de feridas, assim, divididas em dois grupos: lesões crônicas e agudas. As feridas que destroem a integridade dos tecidos moles e fecham espontaneamente (entre 4 e 6 semanas) são classificadas como feridas agudas. Ao contrário de feridas agudas, a cicatrização de feridas crônicas é retardada (mais de 12 semanas) devido à inflamação patológica prolongada (NOURIAN DEHKORDI *et al*., 2019).

Nestes tipos de lesão, devido à barreira da pele estar destruída e o sistema imunológico suprimido, os pacientes correm alto risco de adquirir infecções. Permanência hospitalar prolongada, procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos também são responsáveis por infecções hospitalares em pacientes com

feridas. Os fatores que contribuem para a infecção são o tamanho da superfície corporal da lesão, sua profundidade, idade do paciente e tipos de microrganismos envolvidos (BASIT *et al*., 2021).

Nas infecções de pele e tecidos moles destacam-se, pela sua gravidade, lesões causadas por queimaduras, feridas ulcerativas, fasceíte necrosante e gangrena gasosa com evolução para síndrome do choque tóxico (BURNHAM; KOLLEF, 2018).

3.2.1 Queimaduras

As queimaduras são uma das lesões mais comuns em todo o mundo, depois dos acidentes de trânsito, das quedas e da violência física. As queimaduras são acompanhadas por uma resposta imune, inflamatória e alterações metabólicas. A lesão afeta não somente a saúde física, mas também a saúde mental e a qualidade de vida do paciente. Os prestadores de cuidados para queimados, enfrentam uma infinidade de desafios, incluindo o manejo agudo de cuidados críticos, cuidados de longo prazo e reabilitação (JESCHKE *et al*., 2020).

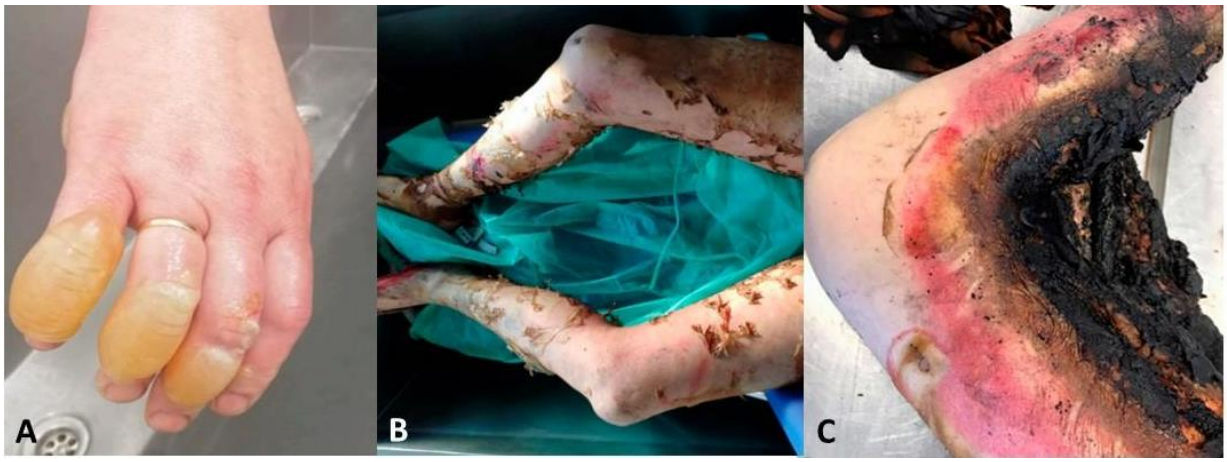
Até a primeira metade do século XX, o tratamento para pacientes queimados era pouco eficaz e os pacientes muitas vezes morriam nos primeiros dias devido ao choque hipovolêmico. A segunda metade do século XX trouxe o desenvolvimento intensivo da medicina regenerativa, terapia de queimaduras e farmacoterapia. No entanto, o tratamento de queimaduras continua desafiador. Para o tratamento de queimados vários fatores devem ser considerados, desde a causa da lesão, a extensão das lesões e a penetração tecidual (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al*., 2022).

As lesões por queimaduras são um trauma subestimado que pode afetar qualquer pessoa, a qualquer momento e em qualquer lugar. Essas lesões podem ser causadas por atrito, frio, calor, radiação, substâncias químicas ou fontes elétricas, mas a maioria das lesões é causada pelo calor de líquidos quentes, sólidos ou fogo (JESCHKE *et al*., 2020).

As queimaduras são classificadas de acordo com a profundidade da ferida. Queimaduras superficiais (grau I), chamados de eritema, cobrem a epiderme, a queimadura solar é a causa mais comum deste tipo de queimadura. Queimaduras superficiais de espessura parcial (grau II) apresentam a epiderme e a derme danificadas. Queimaduras profundas de espessura total (grau III) apresentam a

espessura total degradada. A pele queimada fica seca e dura, a cor da pele é marrom, bronze ou vermelha, uma característica é a ausência de dor. Espessura total incluindo tecidos mais profundos (grau IV) constitui uma queimadura mista, combina as características das queimaduras de segundo e terceiro graus. Essas queimaduras penetram desde a epiderme até a camada de tecido subcutâneo, embora em alguns pacientes possa ocorrer envolvimento muscular/ósseo, levando à necrose local (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al*., 2022). As classificações de queimaduras são apresentadas na Figura 5.

Figura 5 – (a) Queimadura de 2º grau – escaldante com sopa quente; (b) Queimaduras de 3º/4º grau – suicídio por incêndio criminoso; (c) Queimadura de 4º grau – envenenamento por monóxido de carbono.



Fonte: Adaptado de Markiewicz-Gospodarek, 2022.

Complicações graves de queimaduras profundas ou abrangentes podem ocorrer, como sepse por infecção bacteriana, uma vez que o ambiente da ferida promove a adesão, a multiplicação de microrganismos e o desenvolvimento de infecções. A pele queimada é extremamente suscetível a bactérias e outros patógenos, devido, também, à perda de proteção pelas camadas intactas da pele (SHPICHKA *et al*., 2019).

O espectro de agentes infecciosos que podem estar presentes nas queimaduras varia. Atualmente, as bactérias Gram-positivas como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), e Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) são os patógenos predominantes. Microrganismos multirresistentes, como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), são frequentemente e cada vez mais identificados em queimaduras (BURNHAM; KOLLEF, 2018).

3.2.2 Feridas ulcerativas

Na maioria dos centros de saúde, úlceras de pressão são uma preocupação comum. São definidas como uma lesão localizada na pele e/ou tecido subjacente sobre uma proeminência óssea, resultante de pressão ou em combinação com cisalhamento. Globalmente, a prevalência de úlceras em adultos hospitalizados é relatada como sendo de 12,8%. Aproximadamente 2,5% das pessoas nos Estados Unidos morrem anualmente devido a complicações das feridas ulcerativas como sepse e osteomielite (GHORBANI VAJARGAH *et al*., 2022).

Os fatores predisponentes mais comuns para úlceras de pressão no hospital incluem imobilidade, perda sensorial, nível de consciência comprometido, atrito e cisalhamento. Além disso, pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva são mais suscetíveis a úlceras devido a medidas invasivas de cuidado, como cateteres vasculares centrais e ventilação mecânica (GHORBANI VAJARGAH *et al*., 2022).

As feridas ulcerativas são lesões crônicas de difícil tratamento, são definidas como lesões espontâneas ou traumáticas, com o aparecimento típico nas extremidades inferiores. Com base na avaliação física da ferida e sua etiologia, que é geralmente relacionada com doenças sistêmicas ou distúrbios locais, podemos classificá-las em alguns grupos distintos (SUTHAR *et al*., 2017).

As úlceras venosas e arteriais são o tipo mais comum de ferida crônica, causadas por problemas na circulação sanguínea, podem ser profundas expondo estruturas como tendões ou ossos (Figura 6). As úlceras diabéticas são a causa mais comum de amputação de membros inferiores. As úlceras do pé diabético são causadas por uma combinação de neuropatia subjacente, doença arterial periférica e deformidades estruturais que causam aumento da pressão nas áreas afetadas do pé. Uma úlcera por pressão ou úlcera de decúbito é uma lesão localizada na pele ou tecido subjacente, geralmente sobre uma proeminência óssea, como o sacro, cóccix, quadril ou calcanhar (FRYKBERG *et al*., 2015).

Figura 6 – (a) úlcera venosa; (b) úlcera arterial; (c) úlcera de pressão sacral.

Fonte: Adaptado de Bowers, 2020.

As úlceras apresentam complicações agressivas, incluindo amputações, baixa qualidade de vida e infecções associadas a uma mortalidade significativa. Feridas ulcerativas podem ter um tempo prolongado de cicatrização e retornar após a completa regeneração da pele. Além de serem onerosas, consumindo recursos significativos da saúde (DAYYA *et al*., 2022).

Os patógenos mais frequentemente isolados de feridas ulcerativas são bactérias como *S. aureus* e *P. aeruginosa*, seguidas por *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli* (*E. coli*) (BASIT *et al*., 2021).

3.2.3 Fasceíte necrosante e Gangrena gasosa

A Fasceíte necrosante é uma doença descrita por Hipócrates em 500 a.C., afetando principalmente as extremidades, a região ano-genital e o tronco. Caracteriza-se como uma infecção bacteriana nos tecidos moles e é categorizada como uma emergência médica. O termo "fasceíte necrosante" se desenvolveu ao longo dos séculos. Em 1871, durante a Guerra Civil Americana, um cirurgião do exército confederado, Joseph Jones, descreveu mais de 2600 casos chamando-a de "gangrena hospitalar". Em 1952, B. Wilson foi o primeiro a usar o termo "fasceíte necrosante", que ainda é utilizado hoje (LEIBLEIN *et al*., 2017).

As infecções necrosantes de tecidos moles são infecções bacterianas raras, mas rapidamente progressivas, que podem destruir a epiderme, derme, tecido subcutâneo, fáscia e músculo (Figura 7). O reconhecimento rápido de sinais e sintomas, testes diagnósticos e tratamento são cruciais para evitar maus prognósticos dos pacientes, incluindo sepse, amputação e morte (BONNE; KADRI, 2017).

Figura 7 - Necrose muscular (em preto) de uma coxa durante a desbridamento cirúrgico em um paciente com síndrome do choque tóxico estreptocócico devido à fasceite necrosante por S. pyogenes.

Fonte: Schmitz, 2018.

Os sinais clínicos locais típicos são eritema, edema extenso, drenagem descolorida da ferida, vesículas ou bolhas, necrose e possivelmente crepitação. Geralmente, esses sinais são acompanhados por "dor desproporcional" e "dor que se estende além das margens da infecção aparente na pele" ou mesmo anestesia pode ocorrer. Os sintomas sistêmicos incluem febre, delírio tóxico, sinais típicos de choque (taquicardia, hipotensão) e eventual falência de múltiplos órgãos (LEIBLEIN *et al*., 2017).

A fasceíte necrosante tipo I é polimicrobiana, incluindo organismos aeróbios e anaeróbios. A fasceíte necrosante tipo II é classicamente causada por *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), embora *S. aureus* também esteja presente na doença. Há uma variedade de agentes menos frequentes que causam fasceíte necrosante, o que torna importante a combinação de antimicrobianos de amplo espectro para a terapia (CHEN *et al*., 2020).

A gangrena gasosa ou mionecrose é causada por espécies de *Clostridium* e deve ser tratada cirurgicamente com antibióticos adjuvantes de amplo espectro. Embora raras, as infecções por *Clostridium sordellii* podem estar associadas a uma síndrome semelhante ao choque tóxico (NAVARRO *et al*., 2018).

3.2.4 Síndrome do choque tóxico

A síndrome do choque tóxico é uma doença grave, aguda e potencialmente fatal. Ela é causada por exotoxinas (superantígenos), principalmente produzidas por *S. aureus* (TSST-1) e estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (exotoxinas pirogênicas A, B ou ambas). As exotoxinas são capazes de iniciar uma ativação policlonal não específica de células T e uma resposta imunológica descontrolada, levando a uma tempestade de citocinas (TAKIA; LODHA, 2023).

Muitas infecções frequentes podem levar a síndrome do choque tóxico, desde faringite autolimitada até doenças graves: bacteremia, pneumonia, meningite, endocardite, artrite, sinusite e infecção de tecidos moles profundos, como fasceíte necrosante e gangrena gasosa. O mecanismo da doença não é totalmente compreendido, mas tem relação com uma combinação do efeito de toxinas e enzimas bacterianas (SCHMITZ *et al*., 2018).

É uma infecção de rápida progressão tipicamente devido a *S. aureus* ou *S. pyogenes*, embora síndromes semelhantes possam ocorrer com estreptococos dos grupos B, C e G e espécies de *Clostridium spp* (BURNHAM; KOLLEF, 2018).

Os casos ocorrem mais comumente em adultos com mais de 45 anos, seguido por crianças com menos de 5 anos, com incidência baixa em pessoas com idades entre 16 e 45 anos. Os pacientes frequentemente apresentam uma combinação de sintomas devido a dois fatores: secreção de toxinas e o foco da infecção. As manifestações da doença incluem febre, hipotensão, eritema, calafrios, fraqueza generalizada, mal-estar, dor de cabeça, dor de garganta, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura e com consequente falência de múltiplos órgãos (GOTTLIEB *et al*., 2018).

O diagnóstico é baseado principalmente nas manifestações clínicas, com alguns parâmetros laboratoriais indicando disfunção orgânica sem etiologias alternativas. Infelizmente, não há um teste diagnóstico específico que possa discriminar a síndrome do choque tóxico de doenças com características clínicas semelhantes (TAKIA; LODHA, 2023).

3.3 TRATAMENTO E MANEJO DE FERIDAS

A cicatrização de feridas é uma sequência complexa de eventos que começa com a lesão e termina com o fechamento bem-sucedido. Normalmente, passa por quatro estágios: hemostasia ou coagulação, inflamação, proliferação e maturação/remodelação. As feridas crônicas na maioria das vezes não progridem após a fase inflamatória e são mais suscetíveis a infecções (BOWERS *et al*., 2019).

Para o controle da infecção geralmente são necessários procedimentos cirúrgicos seriados para evitar que a necrose tecidual se espalhe. O desbridamento é a remoção de células mortas, uma parte essencial do tratamento de feridas, além de trocas diárias de curativos. Como regra geral, todas as lesões de pele graves devem ser tratadas com antibióticos de amplo espectro direcionados contra patógenos típicos. Qualquer escalada sistêmica da infecção, como hemoculturas positivas, deve ser tratada com antibióticos sistêmicos em combinação com antissépticos tópicos (BURNHAM; KOLLEF, 2018).

A Gentamicina, Minociclina e Vancomicina podem ser utilizadas para o tratamento de feridas infeccionadas. Esses antibióticos são comuns de primeira e segunda geração com amplo espectro terapêutico. Além disso, apresentam baixa toxicidade para a pele lesionada. A nafcilina ou a oxacilina são boas escolhas para MRSA, mas devem ser usadas em combinação com a clindamicina, pois a nafcilina sozinha pode aumentar a produção de toxinas bacterianas. Para infecções clostridiais, clindamicina e penicilina devem ser usadas (NUUTILA *et al*., 2019).

A frequência e gravidade clínica das lesões de pele têm despertado a necessidade de desenvolvimento de produtos com o intuito de acelerar o período de cicatrização e promover o conforto do paciente, especialmente, alívio da dor. Entre estes produtos encontram-se soluções antissépticas, películas biológicas e também sintéticas, todas com uso tópico. Diferentes formas de curativos foram desenvolvidos para proteger a ferida contra contaminações e também acelerar a cicatrização, estudos recentes demonstram a produção de curativos que têm o potencial deentrega de moléculas benéficas e/ou fármacos no local da ferida, como na incorporação de vários antibióticos a esses curativos (NEGUT *et al*., 2018).

3.3.1 Gentamicina

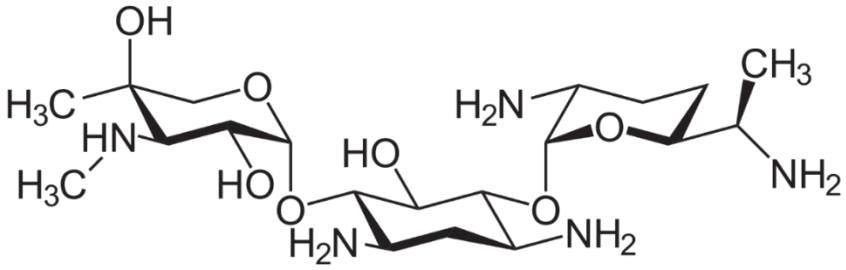
A Gentamicina é um antibiótico produzido por fermentação do microrganismo *Micromonospora purpurea* isolado em 1963, revelando-se um avanço no tratamento de infecções bacilares gram-negativas, incluindo aquelas causadas por *P. aeruginosa*. Foi introduzido no uso parenteral em 1971, um antibiótico aminoglicosídeo clinicamente importante usado no tratamento de doenças infecciosas como, infecção por *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter spp*, *Enterobacteriaceae spp*, ou *Pseudomonas spp* (CHEN *et al*., 2014).

A sua atividade antibacteriana vem do mecanismo de ação dos antibióticos aminoglicosídeos, que decorre da ligação do fármaco a uma pequena subunidade do ribossomo bacteriano inibindo a síntese proteica, caracterizando-o como um antibiótico bacteriostático. Os aminoglicosídeos inibem a síntese proteica por meio de pelo menos três mecanismos distintos: (1) interferência na formação do complexo de iniciação do peptídeo; (2) leitura errônea do mRNA, resultando na incorporação de aminoácidos incorretos no peptídeo, gerando uma proteína disfuncional; e (3) divisão dos polissomos em monossomos disfuncionais. Essas ações ocorrem de forma simultânea, resultando em um efeito letal para a célula (KATZUNG *et al*., 2023).

A Gentamicina não é metabolizada, mas distribuída essencialmente inalterada no espaço extracelular antes da excreção renal por filtração glomerular. Seu uso sistêmico é limitado por efeitos adversos, mais comumente ototoxicidade e nefrotoxicidade (RAJASEKARAN *et al*., 2020).

Os aminoglicosídeos têm um anel de hexose, estreptidina (na estreptomicina) ou 2-desoxiestreptamina (nos outros aminoglicosídeos), ao qual diversos aminoaçúcares se conectam por ligações glicosídicas. Eles são hidrossolúveis, estáveis em solução e mais ativos em pH alcalino do que em pH ácido (KATZUNG *et al*., 2023). A estrutura química da Gentamicina está representada na Figura 8.

Figura 8- Estrutura química da Gentamicina



Fonte: Kondaveeti, 2018.

Os aminoglicosídeos não sofrem uma boa absorção pelo trato gastrintestinal, e quase a totalidade da dose oral é excretada nas fezes. Os aminoglicosídeos geralmente são administrados por via intravenosa em infusão por 30 a 60 minutos (KATZUNG *et al*., 2023).

Estudos mostram o risco de nefrotoxicidade ao usar a Gentamicina para a terapia sistêmica de infecções bacterianas graves. Pacientes com doença renal pré-existente ou comorbidades tem o uso da Gentamicina não indicado, pois é bem conhecido o aumento do risco de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos nessas situações. Observa-se uma ampla variação de função renal nos pacientes, incluindo taxas de filtração glomerular reduzida, sem impacto adverso na toxicidade da Gentamicina em exposição a curto prazo. Não apenas a duração do tratamento com Gentamicina está relacionada ao risco de nefrotoxicidade, mas também está relacionada à probabilidade de restituição da função renal (HAYWARD *et al*., 2017).

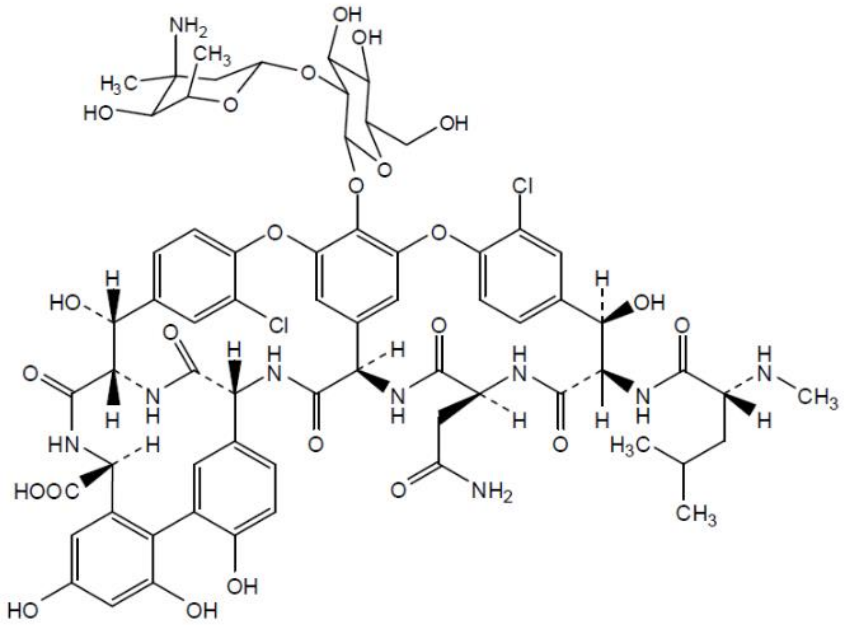
3.3.2 Vancomicina

A Vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico bactericida produzido pela bactéria *Streptococcus orientalis*, tendo seu uso clínico iniciado em 1956. É uma medicação indicada para combater microrganismos resistentes a outros antimicrobianos ou para pacientes alérgicos a penicilinas e cefalosporinas. Muito utilizado em UTI para o tratamento não só de infecções hospitalares e sepse, mas também de casos de pneumonia, empiema, endocardite, osteomielite, abscessos de partes moles, entre outros (ÁLVAREZ *et al*., 2016).

A Vancomicina é um antibiótico complexo incomum, seu peso molecular é de 1446 daltons. A ação principal da Vancomicina é sua atividade contra bactérias gram-positivas, devido à sua alta massa molecular e à dificuldade de penetração nas

membranas celulares de bactérias gram-negativas. A formulação é solúvel em água e mantém estabilidade por até 14 dias na geladeira após a reconstituição. O mecanismo de ação é a inibição da síntese da parede celular de bactérias Gram-positivas pela formação de pentapeptídeos mureína complexos estáveis, causando inibição de formação adicional de peptideoglicano (GUPTA *et al*., 2011). A estrutura química da Vancomicina está representada na Figura 9.

Figura 9- Estrutura química da Vancomicina



Fonte: Afonso, 2008.

Ela se liga fortemente à extremidade terminal do pentapeptídeo peptideoglicano em formação. Essa ligação impede a atividade da transglicosilase, o que interrompe o crescimento do peptideoglicano e a formação das ligações cruzadas. Consequentemente, enfraquece-se o peptideoglicano, tornando a célula suscetível à lise. Além disso, a Vancomicina danifica a membrana celular, contribuindo para seu efeito antibacteriano (BRUNIERA *et al*., 2015)

A Vancomicina apresenta elevada hidrofilicidade, e, por ser um glicopeptídeo, é contida por aminoácidos e açúcares, estando entre 3,0 e 5,0 o seu pH de estabilidade máxima. A importância deste antibiótico tem crescido com o surgimento de infecções causadas por MRSA. Sua eficácia foi demonstrada no combate ao *S.*

aureus, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus viridans* e espécies de *Bacillus* (OLIVEIRA *et al*., 2006).

Por sua molécula ter uma taxa de absorção pobre no trato gastrointestinal, é comum realizar a administração deste fármaco por via endovenosa. A medicação é eliminada por excreção renal e apenas 5% do fármaco é metabolizado , estudos relatam que a Vancomicina tem o potencial de ocasionar grande nefrotoxicidade quando administrada por via sistêmica (GUPTA *et al*., 2011; BRUNIERA *et al*., 2015).

Diversos fatores de risco para nefrotoxicidade quando a Vancomicina foi utilizada em concentrações mínimas foram descritos, especialmente em pacientes criticamente enfermos e/ou que recebem outros agentes nefrotóxicos. Embora vários estudos tenham investigado a diferença no risco de nefrotoxicidade entre infusão intermitente e contínua, esses relatórios são contraditórios e carecem de evidências para determinar um método de dosagem seguro (ELBARBRY, 2017).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MICRORGANISMO

A bactéria *Komagataeibacter hansenii* (*K. hansenii*), linhagem ATCC® 23769, obtida da Fundação André Tosello – Coleção de Cultura Tropical (CCT) (Campinas, SP), depositada no Banco de Culturas da Universidade da região de Joinville – Univille, foi utilizada como produtora da CB.

4.2. MEIO DE CRESCIMENTO E MANUTENÇÃO PADRÃO DO MICRORGANISMO

O meio manitol-ágar foi utilizado para o crescimento da *K. hansenii*, constituído por: 25 g/L de manitol, 5 g/L de extrato de levedura, 3 g/L de peptona e 15 g/L de ágar. O microrganismo foi inoculado em condições assépticas e incubado a 30 °C por 48 h em condição estática. Todos os meios e materiais foram esterilizados a 121º por 15 minutos. Posteriormente, as placas foram mantidas sob refrigeração (4 a 6 °C) e 24 h antes do uso foi incubado estaticamente a 30 °C para ser ativado (ATCC, 2020).

4.3 PREPARAÇÃO DO INÓCULO LÍQUIDO

Para o inóculo foi utilizado o meio manitol líquido (pH 6,5 ± 0,05), com 25 g/L de manitol, 5 g/L de extrato de levedura e 3 g/L de peptona. As colônias de *K. hansenii* foram selecionadas aleatoriamente e inoculadas em meio manitol esterilizado até a densidade óptica (DO) inicial ajustada em 1,5 ± 0,5 a 600 nm, utilizando o espectrofotômetro para a avaliação, e cultivadas em condição estática a 30 °C por 24 h (ATCC, 2020; SOUZA *et al*., 2019).

4.4. MEIO DE PRODUÇÃO DA CELULOSE

Após o cultivo do inóculo, as células foram transferidas a uma taxa de 20% para os meios de cultivo estéreis (pH 6,5 ± 0,05) sob condições assépticas e incubados em condição estática a 30 °C durante 21 dias (STUMPF *et al*., 2013). Todos os experimentos foram conduzidos em triplicata.

A CB foi produzida em meio de cultivo padrão HS adaptado de Hestrin e Schramm (1954), contendo 20 g/L de glicose, 5 g/L de extrato de levedura, 5 g/L de peptona, 2,7 g/L de fosfato de sódio e 1,15 g/L de ácido cítrico. O meio de cultura foi esterilizado a 121ºC por 15 minutos (COSTA *et al*., 2017).

4.5. LAVAGEM E PURIFICAÇÃO DA MEMBRANA DE CB

Após o cultivo, as películas de CB foram recolhidas e limpas com água destilada e transferidas para uma solução de NaOH 0,1 M a 80 °C onde ficaram por imersão durante 1 h para eliminar as células retidas. As membranas foram novamente lavadas com água destilada, esse processo foi repetido para remover restos celulares bacterianos e o excesso de NaOH. A lavagem foi finalizada quando o pH da água de lavagem atingiu pH neutro (6,75 ± 0,25) (TEIXEIRA *et al*., 2019).

Posteriormente, as CB foram esterilizadas por 20 min a 121 °C em autoclave e mantidas sob refrigeração a 4 °C (STUMPF *et al*., 2013).

As membranas foram cortadas úmidas em discos de 6mm, em seguida submetidas ao congelamento para posterior liofilização.

4.6 CARACTERIZAÇÃO DA MEMBRANA DE CB

4.6.1 Capacidade de retenção de água (CRA)

Para avaliar a capacidade de retenção de água (CRA) da CB, empregou-se uma membrana nunca antes seca, mergulhada em água deionizada. A amostra foi delicadamente retirada com uma pinça e seca em papel absorvente, removendo o excesso de água superficial por aplicação de pressão manual constante durante 10 segundos. Após esse intervalo, foi medida a massa (M úmida). Posteriormente, a CB foi submetida à liofilização por 24 horas para determinar sua massa seca (M seca). O cálculo é realizado mediante a equação 01 (HUANG *et al*., 2010).

$$CRA = \frac{M_{úmida} - M_{seca}}{M_{seca}} \quad (1)$$

4.6.2 Percentual de água (PA)

Para calcular o percentual de água (PA), foi aplicada a primeira parte dos cálculos da CRA e dividida pela massa da membrana úmida. Esta operação é representada pela equação 02 (HUANG *et al*., 2010).

$$PA = \left(\frac{M_{\text{úmica}-M_{seca}}}{M_{\text{úmida}}}\right) * 100\% \quad (2)$$

4.6.3 Percentual de reidratação (PRA)

As membranas secas foram submersas em água deionizada por um período necessário para que a massa da amostra reidratada se estabilize. Em seguida, o excesso de água superficial foi removido com pressão manual constante e, então, a amostra foi pesada, resultando na massa reidratada (M reidratada). O cálculo de PA está representado pela equação 03 (HUANG *et al*., 2010).

$$PRA = \left(\frac{M_{reidratada-M_{seca}}}{M_{\text{úmida}-}\, M_{seca}}\right) * 100 \quad (3)$$

4.6.4 Análise termogravimétrica (TG)

A análise termogravimétrica (TG) foi conduzida para avaliar a estabilidade térmica das membranas de CB funcionalizadas. Este método consiste em uma técnica destrutiva que registra a variação de massa das amostras no estado sólido conforme a temperatura é incrementada ao longo do tempo. O equipamento utilizado para análise foi o TGA-Q50 da TA Instruments, localizado no Laboratório de Materiais da Univille. As amostras foram aquecidas de 25 a 1000 °C a uma taxa de 10 °C por minuto em uma atmosfera inerte de nitrogênio (N_2). As curvas termogravimétricas (TG) e suas primeiras derivadas (DTG) foram geradas pelo software TA Universal Analysis.

4.6.5 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A análise espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi realizada para a detecção os grupos funcionais formados após a funcionalização das CBs com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina, para a avaliação da incorporação dos antibióticos na membrana (MUREI *et al*., 2020). A análise estrutural foi empregada no equipamento Perkin Elmer Spectrum, disponível no Laboratório de Materiais da Univille. Cada amostra foi submetida a 16 varreduras, no intervalo de 400 a 4000 cm^{-1}, utilizando o modo de refletância total atenuada (ATR).

4.7 PREPARAÇÃO DAS CB FUNCIONALIZADAS

A metodologia utilizada para a funcionalização da CB com antibióticos foi adaptada do estudo realizado por Yamada (2023). As membranas liofilizadas com dimensão de 6 mm foram colocadas em placas de 24 poços e mantidas submersas separadamente em 1 mL de solução com os respectivos antibióticos.

Para funcionalizar as CB-Vancomicina, foram empregadas duas soluções aquosas, uma de 30 µg/mL e outra de 150 µg/mL. Para as CB-Gentamicina, foram utilizadas soluções aquosas de 10 µg/mL e de 50 µg/mL (CLSI, 2022).

As CB foram incubadas por 24 horas sob refrigeração a 4ºC até o completo intumescimento. Após o procedimento, as membranas foram submetidas a tratamento térmico em estufa ventilada a 35ºC até total remoção da água (YAMADA *et al*., 2023).

4.8 OBTENÇÃO E PADRONIZAÇÃO DO INÓCULO BACTERIANO PARA O TESTE DE DISCO DIFUSÃO

Para os experimentos foram utilizadas as cepas bacterianas padrão disponibilizadas pelo Banco de Culturas da Universidade da região de Joinville – Univille, sendo as mesmas: *S. aureus* ATCC® 29213, *P. aeruginosa* ATCC® 9027 e *E. coli* ATCC 8739. Foi realizado o repique inoculando cada bactéria em placas de ágar nutriente (Extrato de carne: 3 g/L; Peptona: 5 g/L; Àgar agar: 15g/L). As placas foram incubadas a 37 ºC por 24 horas, com o objetivo de obtenção de colônias isoladas (ANVISA, 2003).

A partir do crescimento bacteriano, os isolados foram utilizados para preparação do inóculo para o teste de sensibilidade, sendo o mesmo preparado a partir de suspensão direta em solução salina 0,9%. Para tanto, colônias isoladas das três bactérias a serem analisadas foram suspensas em tubos com solução salina 0,9% até que as mesmas atinjam a absorbância da solução padrão de McFarland a 0,5, verificada usando um espectrofotômetro, com leitura correspondente a 0,08 a 0,10 no comprimento de onda de 625 nm, resultando em uma suspensão contendo aproximadamente de 1 a 2 x 10^8 UFC/mL (ANVISA, 2003).

4.9 INOCULAÇÃO DAS PLACAS DE TESTE

Foi mergulhado um swab de algodão estéril na suspensão ajustada, 15 minutos após ajustar a turbidez da suspensão de inóculo. A superfície seca da placa de ágar Müeller-Hinton foi inoculada esfregando o swab em toda a superfície estéril do ágar. O procedimento foi repetido esfregando outras duas vezes, girando a placa aproximadamente 60°C cada vez, a fim de assegurar a distribuição uniforme do inóculo (NCCLS, 2005).

4.10 APLICAÇÃO DOS DISCOS DE CB FUNCIONALIZADAS

Cada disco da CB produzida e funcionalizada foi pressionado de encontro à placa, de maneira a assegurar contato completo com a superfície de ágar. Os discos foram distribuídos por igual, de maneira que a distância de centro para centro não excedesse 24mm. As placas foram invertidas e colocadas numa estufa, a 37°C. Foram posicionados em cada placa um disco de CB controle, nos quais todos os processos foram efetuados, exceto a funcionalização com antibióticos (NCCLS, 2005).

4.11 LEITURA DAS PLACAS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Após um período de incubação de 24 horas, as placas foram analisadas. Os diâmetros dos halos de inibição total foram medidos, incluindo o diâmetro do disco. A avaliação foi realizada a olho nu (NCCLS, 2005).

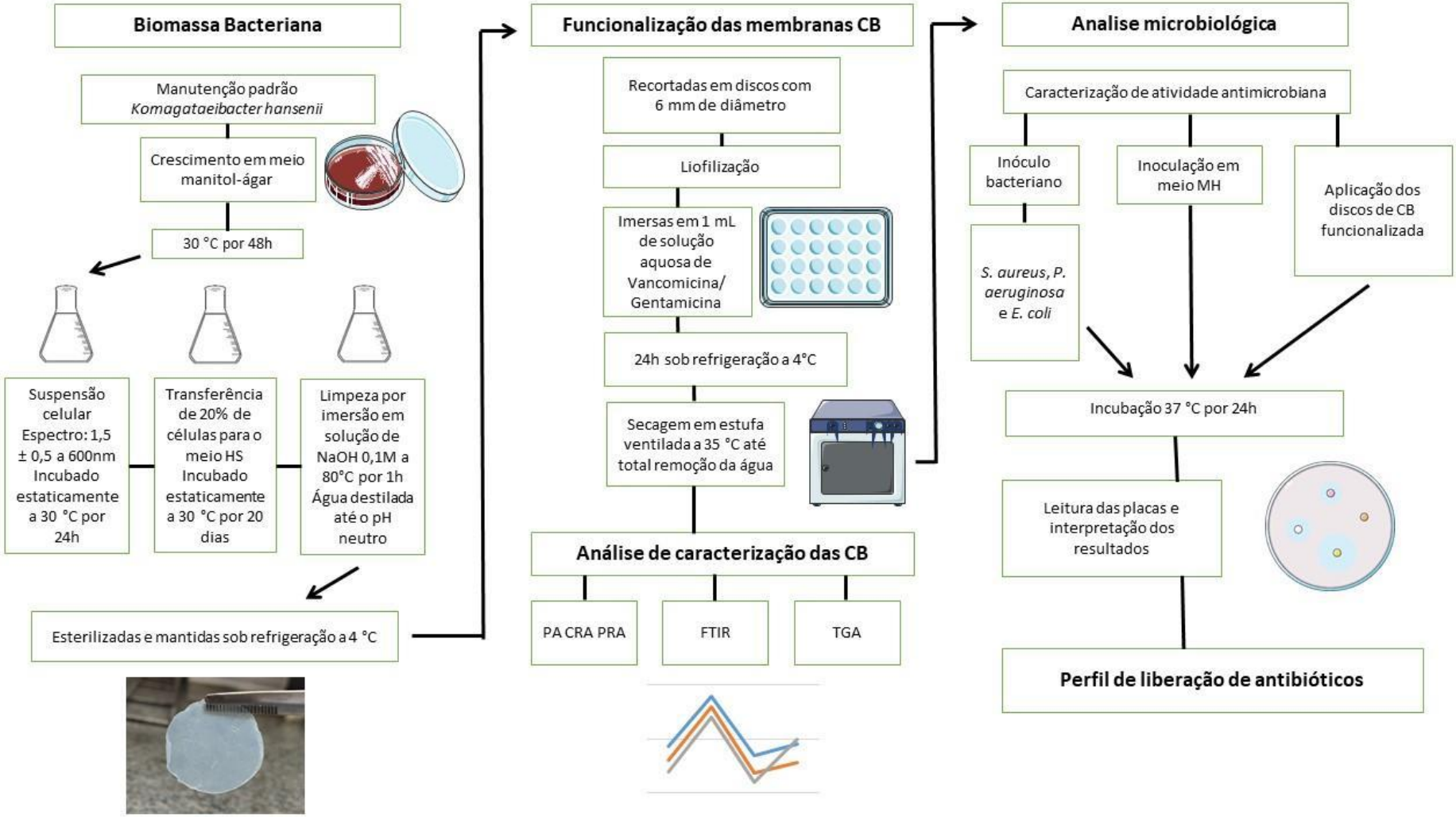
4.12 ANÁLISE DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DE GENTAMICINA E VANCOMICINA

As membranas funcionalizadas com Gentamicina e Vancomicina foram empregadas na análise de tempo de liberação dos antibióticos utilizando a metodologia adaptada, conforme descrito por Yamada, (2023). Para o teste de liberação foi utilizada a concentração de Gentamicina em solução aquosa igual a 10 ug/mL para CB-Gentamicina, e CB-Vancomicina funcionalizada em solução aquosa com concentração igual a 30 ug/mL de Vancomicina.

Os discos foram dispostos em ágar Mueller Hinton (MH) com o inóculo bacteriano (*S. aureus* e *E. coli,*respectivamente). As placas foram então incubadas em estufa bacteriológica a 37°C por 24 horas. Após esse período, as zonas de inibição foram medidas e os discos de CB foram transferidos para uma nova placa contendo ágar MH e o inóculo. Esse procedimento foi repetido até que não houvesse mais formação de zonas de inibição. Todos os testes foram realizados em triplicata (YAMADA *et al*., 2023).

A metodologia completa desta etapa experimental pode ser visualizada de forma esquemática no fluxograma da Figura 10.

Figura 10 - Fluxograma destacando as etapas metodológicas do experimento de avaliação da funcionalização da CB com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina.

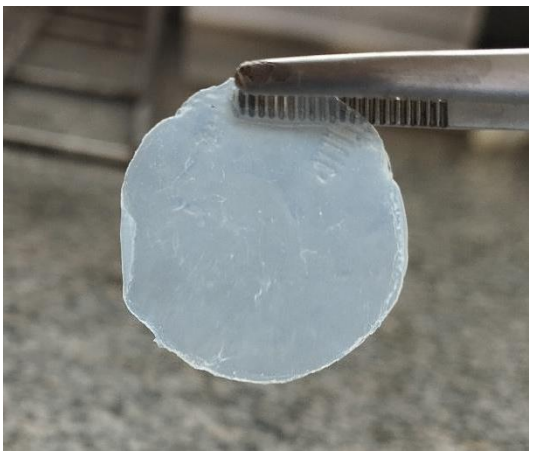


Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após 20 dias de produção, incluindo as etapas de síntese e purificação, as membranas de CB, apresentavam-se altamente úmidas com cor branca translúcida, resistentes a tensões mecânicas e apresentando uma superfície superior macroscopicamente homogênea (Figura 11). As membranas foram divididas em três grupos distintos: CB pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina.

Figura 11- Membrana de CB após purificação.



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

5.1 CAPACIDADE DE RETENÇÃO, REIDRATAÇÃO E PERCENTUAL DE ÁGUA NAS MEMBRANAS DA CB

A manutenção da umidade adequada em lesões de pele de tecidos moles é um ponto importante no processo de cicatrização, pois a penetração de substâncias ativas na ferida é facilitada por um ambiente úmido. Isso também possibilita uma troca de curativos fácil e indolor sem danificar a pele recém cicatrizada (SHEZAD *et al*., 2010).

Visando esse propósito, as membranas de CB produzidas foram avaliadas de acordo com seu percentual de água, capacidade de retenção e reidratação. Os valores obtidos nos ensaios, média e desvio padrão, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1- Valores obtidos dos ensaios de percentual de água (PA), capacidade de retenção de água (CRA) e percentual de reidratação (PR) da membrana de CB e suas respectivas médias e desvios padrão (DP).

Replicata	$m_{úmida}$ (g)	m_{seca} (g)	$m_{reidratada}$ (g)	CRA (g $H_2O \cdot g^{-1}$)	PA (%)	PR (%)
1	0,2740	0,0060	0,1026	44,66	97,81	36,04
2	0,5655	0,0114	0,1643	48,60	97,98	27,59
3	0,5054	0,0099	0,1397	50,05	98,04	26,19
4	0,5067	0,0096	0,1431	51,78	98,10	26,85
5	0,4928	0,0101	0,0994	47,79	97,95	18,5
Média ± DP	**-**	**-**	**-**	**48,58±2,66**	**97,98±0,10**	**27,03± 6,22**

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

O ensaio de PA foi conduzido para avaliar a porcentagem de água presente na membrana nunca seca e a média obtida foi de 97,98%. Conforme previsto, esse resultado confirma o elevado conteúdo de água da CB. Os valores encontrados no presente estudo estão alinhados com os dados da literatura, em que os autores relatam um teor de água de 90% ou superior (HUANG *et al*., 2010; YAMADA *et al*., 2023; INOUE *et al*., 2020).

O estudo realizado por Rebelo e colaboradores (2018) obteve o mesmo resultado, observando que apenas 2% da massa inicial da CB correspondem às fibras de celulose secas. Os autores destacaram que, dos 98% de água encontrados, 97,7% estão ligados à estrutura da celulose, enquanto o restante é água livre.

Esse resultado confirma que a celulose sintetizada pela *K. hansenii,* apesar de ser idêntica à celulose vegetal, pode apresentar mais de 97% de conteúdo de água, enquanto a celulose vegetal mantém-se em torno de 60%. Além disso, a CB se destaca por possuir uma cristalinidade superior, chegando a ser 23% maior do que a celulose vegetal (PECORARO *et al*., 2008).

Os valores obtidos a partir do ensaio de PA foram convertidos em g H_2O.g-1, representando a capacidade de retenção de água (CRA), o valor encontrado para a CB foi de 49,08 ± 1,38 vezes a sua massa seca. Machado (2016) e Silva (2012) obtiveram resultados acima de 150 g H_2O.g-1±14 e em comparação com o valor encontrado neste estudo, houve uma considerável variação entre os resultados.

A CRA é uma das propriedades que desempenham um papel significativo nas aplicações biomédicas da CB como material de curativos. O teor e retenção

adequados de umidade de um curativo acelera o processo de cicatrização da ferida e a protege contra contaminações (UL-SLAM *et al*., 2012).

Essa significativa discrepância entre os resultados de CRA pode ser atribuída a uma variedade de fatores, visto que a estrutura da CB formada depende dos parâmetros utilizados em sua produção. Os principais fatores que estão relacionados incluem a cepa de bactéria utilizada, as condições de cultura e o método de agitação. A *K. hansenii* quando cultivada possui o potencial de sintetizar fibras de forma extracelular, as fitas dispersas no meio de cultura se agrupam, formando uma película gelatinosa na superfície do meio. No interior da membrana se formam lacunas com elevada capacidade de aprisionamento de líquidos (PECORARO *et al*., 2008; MACHADO, 2016).

As diferenças na área de superfície, porosidade, na disposição e tamanho das fibras produzidas causam variação nos valores da CRA. A CRA tem uma relação direta com a porosidade e a área de superfície da matriz da CB. A água se organiza dentro dos poros e é ligada às fibras de celulose por meio de ligações de hidrogênio. Os valores obtidos de CRA estão diretamente relacionados com a disposição das fibras, a área de superfície por unidade de massa e a natureza hidrofílica da CB. As fibras menores têm uma grande área superficial, mais espaços vazios e maiores poros, que retém mais água. A variação de espessuras das fibras pode ser aprimorada aplicando diferentes métodos de cultivo (GUO e CATCHMARK, 2012; SHEZAD *et al*., 2010).

Foi relatado que a adição de alguns aditivos, incluindo carboximetilcelulose, celulose microcristalina e alginato de sódio ao meio de cultura causa variação nas propriedades estruturais da CB aumentando ligeiramente os índices de CRA de 121,21 para 125,84 vezes a sua massa seca. A preparação de compósitos de CB com outros materiais também afeta sua estrutura e propriedades físico-químicas, incluindo variações no tamanho dos poros, área de superfície, PA e CRA (UL-SLAM *et al*., 2012).

Saibuatong e colaboradores (2010) descreveram em seu estudo um filme de nanoestrutura composto por CB e aloe vera pela suplementação de gel de aloe vera durante a biossíntese do filme de CB. O tamanho médio dos poros dos compósitos de CB–Aloe vera foram reduzidos cinco vezes, enquanto a área de superfície e a CRA foram aumentadas em comparação com a CB pura.

Apesar das variações mencionadas, os estudos mostram que a CRA da CB é significativamente alta. Essa característica destaca-se como uma das mais importantes para suas aplicações médicas, como na fabricação de curativos, vasos sanguíneos artificiais, válvulas cardíacas e implantes dentários (MACHADO, 2016).

A caracterização do percentual de reidratação (PR) visa avaliar se a CB seca voltaria ao seu estado original ao reidrata-la. O PR é um passo importante para avaliar a capacidade da CB com relação a sua funcionalização com ingredientes farmacêuticos ativos e sua capacidade de absorver exsudatos quando aplicadas na pele lesionada. O resultado obtido a partir do ensaio foi de 27%, conforme apresentado na Tabela 1, o que indica que apenas 27% da quantidade original de água presente na CB foi capaz de ser reabsorvida após o processo de liofilização.

A constatação de uma baixa taxa de reidratação não foi surpreendente, considerando que a literatura indica que a CB tem uma capacidade limitada de reidratação após a secagem. Encontram-se estudos nos quais a taxa de reidratação da CB varia de 15% a 30%, mostrando uma amplitude de resultados conforme observado em diferentes estudos e condições experimentais (CHEN *et al*., 2013; HUANG *et al*., 2010; ALBUQUERQUE *et al*., 2020).

Huang e colaboradores (2010), em seu estudo investigaram a modificação da estrutura da CB por polissacarídeos, surfactantes e compostos de grupos bifuncionais. No estudo constataram que a CB tem pouca capacidade de reidratação após a secagem devido à alta cristalinidade, resultando em uma rede de celulose mais densa com menos espaços livres, o que pode interferir na permeação e adsorção de moléculas de água.

O estudo conduzido por Chen e sua equipe (2013), teve como objetivo funcionalizar a CB com peptídeos de gelatina hidrolisada. Os autores descreveram seus efeitos na indução de menos tensão nas fibras da CB durante a secagem resultando em baixa cristalinidade e maior potencial de reidratação da membrana. Por possuírem menores graus de cristalinidade e organizações mais soltas, as CB funcionalizadas demonstraram uma taxa de reidratação de 39%, representando um aumento de 23% em relação à CB pura.

Membranas de CB funcionalizadas com glicerol apresentaram uma razão de inchamento 6 vezes maior em comparação com as membranas de CB puras. O glicerol contém propriedades umectantes e altamente hidrofílicas, que geram uma forte influência na capacidade de inchamento da membrana. A presença de

moléculas de glicerol limita o nível de colapso da estrutura tridimensional da CB durante a secagem, facilitando sua reidratação (SILVA *et al*., 2014).

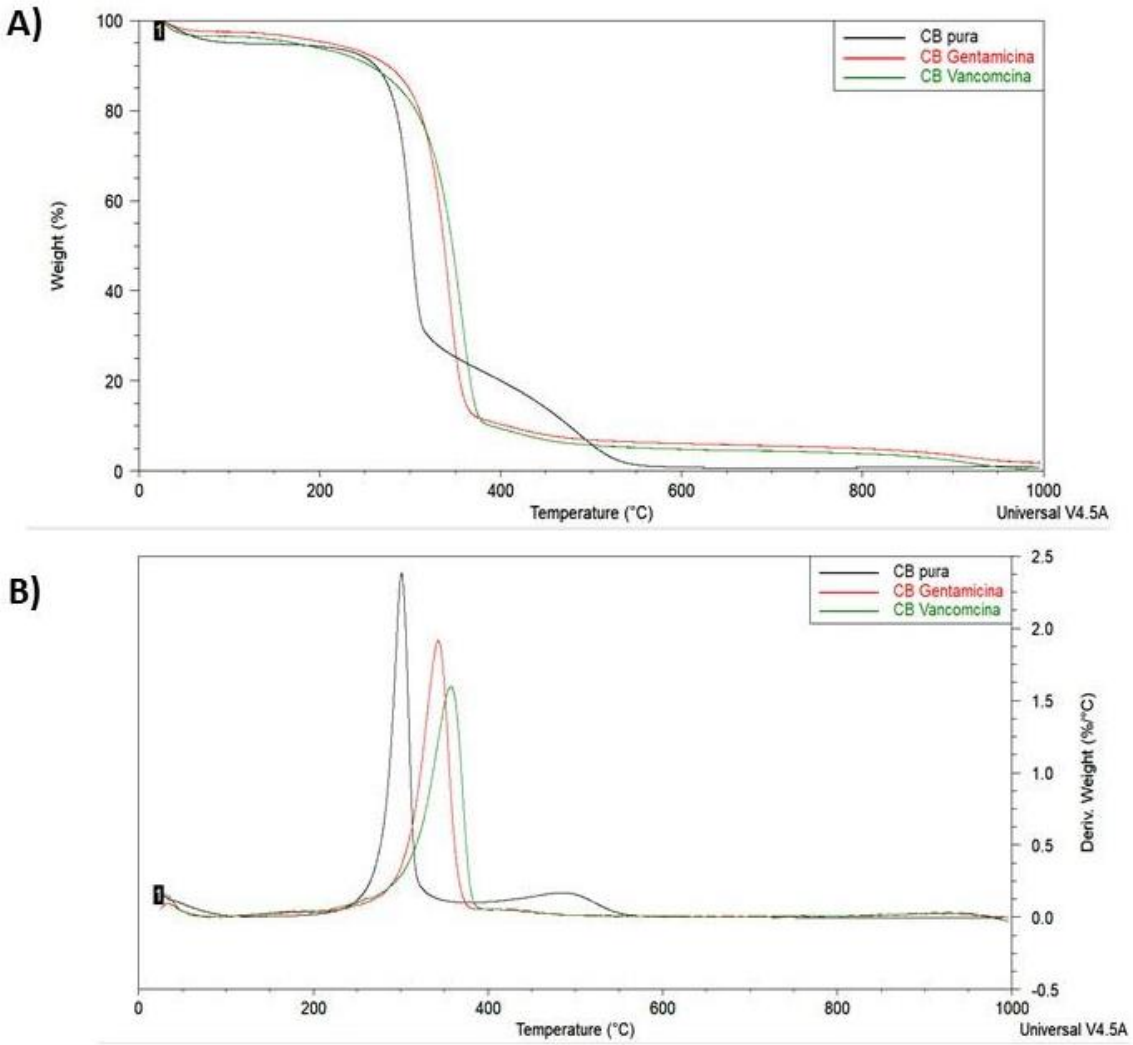
Durante o processo de secagem, é fundamental destacar a importância da seleção do método adequado para preservar a morfologia original das fibras, e evitar o colapso das mesmas com a redução da porosidade do material e consequente redução de PR. O processo de liofilização produz uma membrana CB mais eficaz como agente de retenção de água quando comparadas com aquelas secas por estufa ventilada. A liofilização tem por objetivo manter a estrutura e composição do material, utilizando dessecação a vácuo para a remoção de líquidos (MACHADO, 2016).

Esses resultados indicam que as membranas de CB possuem um elevado percentual de água e uma alta capacidade de retenção de água em relação à sua massa seca. Apesar de terem a capacidade de serem reidratadas com água após a secagem, as membranas não conseguem atingir a mesma massa inicial. Assim, é evidente que as membranas de CB não conseguem absorver a mesma quantidade de água que possuíam em seu estado natural.

5.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG)

A estabilidade térmica das amostras de CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina foi investigada por meio de análise termogravimétrica (TG) e sua primeira derivada (DTG). As curvas termogravimétricas correspondentes estão ilustradas na Figura 12, enquanto os resultados de cada evento da análise, incluindo o percentual de perda de massa (%M), temperatura máxima de degradação ($T_{máx}$) e o percentual de resíduo final, são detalhados na Tabela 2.

Figura 12- Curvas de (A) TG e (B) DTG obtidas para CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina.



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Tabela 2- Resultados dos eventos da análise termogravimétrica de CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina com respectiva perda de massa de cada etapa (% M), temperatura máxima de degradação ($T_{máx}$) e percentual de resíduo.

Amostra	M_1%	M_2%	$T_{máx2}$ (ºC)	M_2%	$T_{máx3}$ (ºC)	Resíduo (%)
CB-pura	4,5	64,2	301	29,3	490	1,08
CB-Gentamicina	2,5	86,1	358	---	---	1,93
CB-Vancomicina	3,4	78,5	357	---	---	0,84

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

As curvas de TG das membranas CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina exibiram transições térmicas semelhantes, com três eventos principais de perda de massa. Conforme observado durante o tratamento térmico, as membranas de CB apresentaram uma pequena perda de massa (2,5 a 4,5%) iniciando em 40 °C e se estendendo até 110°C, devido à perda de teor de umidade adsorvida, ou seja, à evaporação da água na superfície e entre as fibras da CB. O teor de perda de água está correlacionado com a característica higroscópica da CB, que mesmo após o processo de liofilização, as moléculas de água podem continuar aderidas (KHAN; PARK, 2008).

Na segunda principal zona de eventos térmicos (301 a 358°C), observa-se uma significativa perda de massa em todas as amostras analisadas, atribuída à degradação da estrutura principal das membranas. Ocasionada por processos de despolimerização, desidratação e decomposição das unidades glicosídicas, seguidos pela formação de resíduos carbonizados (FENG *et al*., 2015). A degradação das amostras resultou em uma perda de massa de 64,2 a 86,1%. Os resultados obtidos corroboram com os dados da literatura, como indicado por Sharma e Varma (2014), onde foi relatado eventos com perda de massa superior a 50% na temperatura de 370 ºC. Os estudos conduzidos por Yamada (2023) e Du (2018) revelaram resultados semelhantes, nos quais as membranas de CB apresentaram uma perda média de massa superior a 70% na temperatura de 360ºC a 371 ºC. O comportamento de degradação térmica pode ser influenciado por diversos parâmetros estruturais, como peso molecular, cristalinidade e orientação das fibras da CB (FENG *et al*., 2015).

A terceira etapa de perda de massa, que ocorreu na $T_{máx}$ 490 corresponde à degradação termo-oxidativa da membrana de CB, na qual ocorre a oxidação e a decomposição dos resíduos carbonizados em produtos gasosos de menor peso molecular. É possível observar um teor de resíduos baixo (0,84 a 1,93%) indicando um alto grau de pureza das CB produzidas (FENG *et al*., 2015).

Geralmente, os antibióticos Gentamicina e Vancomicina são considerados estáveis em temperatura ambiente quando preparados adequadamente e armazenados conforme as recomendações do fabricante (ILAS, 2022). Acredita-se que os antibióticos tenham sido degradados no primeiro evento de perda de massa em torno de 100 ºC. Portanto, o resultado sugere que não houve alterações na resistência térmica das CB-Gentamicina e CB-Vancomicina, pois os antibióticos naturalmente apresentam uma baixa resistência térmica.

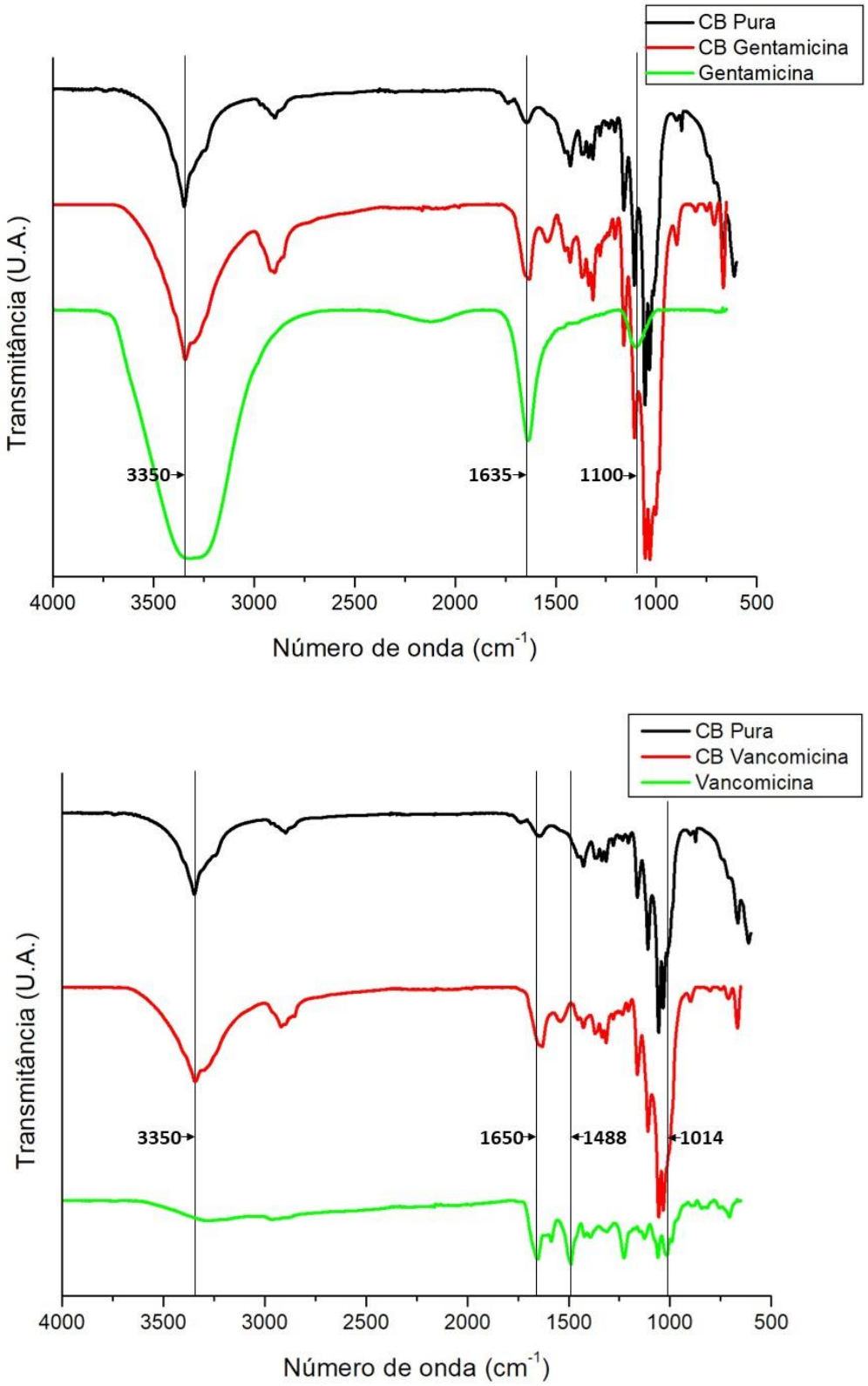
A estabilidade térmica da amostra é importante para algumas aplicações, fornecendo dados sobre as interações das fibras da membrana. A integridade das fibras de CB e dos antibióticos é fundamental para a aplicação das membranas como curativos, garantindo a esterilização do material sem a sua degradação. Como observado, a CB após a funcionalização com antibióticos não poderá passar pelo processo de autoclavagem, sendo então recomendadas outras formas de esterilização que não envolvam temperatura.

Além disso, a análise realizada não se limitou a avaliar apenas a estabilidade térmica da amostra, mas também teve como objetivo a caracterização do material. Os resultados obtidos destacam que o tratamento com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina não causou nenhuma modificação na matriz da CB.

5.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Os espectros de FTIR estão apresentados na Figura 13. Enquanto que as principais bandas obtidas para as amostras CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina e antibióticos Gentamicina e Vancomicina encontram-se na Tabela 3.

Figura 13 - Espectros de FTIR obtidos para as amostras CB-Pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina e antibióticos Gentamicina e Vancomicina.



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Tabela 3 – Atribuições dos grupos funcionais presentes nas amostras CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina e antibióticos Gentamicina e Vancomicina.

Atribuições	Número de Onda Observado (cm^{-1})					Referências
	CB-Pura	CB-Gentamicina	Gentamicina	CB-Vancomicina	Vancomicina	
Estiramento O-H	3344	3341	3348	3342	3284	(RICCI *et al*., 2015; SUN *et al*.,2022; CAVALU *et al*., 2021)
Estiramento C-H e CH_2	2896	2916		2897	2871	(PECORARO *et al.,* 2008; PAGNAN *et al.,* 2013)
Estiramento C=C; Deformação Angular H_2O	1641	1652		1652		(BARUD, 2010; GINDRI *et al*., 2020)
Estiramento C=O				1630	1650	(MUREI *et., al* 2020)
Deformação angular N-H		1630	1635			(ASWIN *et al*., 2023)
COO-	1427	1450		1427		(GINDRI *et al*., 2020; SCHULZ; BARANSKA, 2007)
Estiramento C–N				1458	1488	(ZAO *et al*., 2021)
Deformação angular C-C				1370	1393	(DOLETE *et al*., 2020)
Deformação angular simétrica CH3	1371	1371		1369		(BARANSKA *et al*., 2005)
Estiramento C-O	1336	1334		1336		(BORGES *et al*., 2015)
Deformação simétrica fora do plano CH2	1315	1315		1314		(KAČURÁKOVÁ *et al*., 2002)
Estiramento C=O	1280	1279		1279		(GONZALEZ-RIVERA *et al*., 2021)
O-H aromático	1205	1205		1203		(BARUD, 2010)
Estiramento C-O	1161	1160		1160		(PECORARO *et al*., 2007)
Estiramento C-O Estiramento C-C	1055	1055		1056		(KAČURÁKOVÁ *et al*., 2002)
HSO_4^{-1}		1109	1100			(ASWIN *et al*., 2023)
C=C				1056	1060	(RAMONA *et al*., 2023)
Estiramento C-O	1032	1029		1031	1014	(BORGES *et al*., 2015; FALCÃO; ARAÚJO, 2013)
Deformação simétrica fora do plano CH2	999	1002		1003		(BARANSKA *et al*., 2005; DZIMITROWICZ *et al*., 2021)

Deformação angular C-H	895	897		899	890	(GEA *et al*., 2011)
=CH	748	747		747		(MÉNDEZ, 2022)
Estiramento SO_4^2		667	670			(ASWIN *et al*., 2023)
Deformação angular O-H	664	664		663		(BARUD, 2010)

Todas as amostras exibiram bandas de alta intensidade entre 3348 e 3284 cm^{-1}, atribuídas ao estiramento axial dos grupos hidroxila, característicos de compostos orgânicos, assumindo que um certo nível de hidratação ainda exista nas membranas de CB, mesmo após o procedimento de secagem (RICCI et al., 2015; SILVA, 2018).

Foram identificadas as principais bandas de CB nas amostras de CB-pura, CB-Gentamicina e CB-Vancomicina, quando comparadas com as regiões relatadas na literatura, conforme observado na tabela 3. As bandas observadas entre 3000 e 2870 cm^{-1} podem ser atribuídas às vibrações de estiramento dos grupos C-H e CH_2. Na faixa de 1640 a 1652 cm^{-1}, foram observadas bandas referentes ao estiramento da dupla ligação entre carbonos (C═C) e à deformação angular da água. No intervalo entre 1427 e 1450 cm^{-1}, constatou-se a presença de grupos COO. Entre 1369 e 663 cm^{-1}, foram identificadas diversas características, como a deformação angular CH_3, a ligação C-O, a deformação simétrica CH_2, o estiramento C═O, o O-H aromático, o estiramento C-O e C-C, bem como a deformação angular O-H (PECORARO *et al.,* 2008; PAGNAN *et al.,* 2013; BARUD, 2010; GINDRI *et al*., 2020; SCHULZ; BARANSKA, 2007; GEA *et al*., 2011; MÉNDEZ, 2017).

Na solução de Gentamicina, há uma banda intensa 3348 cm^{-1}, que está associada a região de vibração entre 3500 cm^{-1} e 3000 cm^{-1}, correspondendo ao grupo OH, sugerindo a presença de água na amostra. A banda de absorção 1635 cm^{-1} é atribuída às vibrações de flexão N-H da amina aromática presente na Gentamicina. Além disso, a proeminente banda formada em 1100 cm^{-1} representa a assinatura característica da Gentamicina, a banda vibracional do íon HSO_4^{-1}. As vibrações de flexão e estiramento S-O aparecem entre 610 e 1051 cm^{-1}, respectivamente, sendo atribuídas ao conteúdo de enxofre presente na Gentamicina (ASWIN *et al*., 2023; CAVALU *et al*., 2021; ROIU *et al*., 2020).

Após a funcionalização a CB-Gentamicina apresentou a banda que identifica a Gentamicina em 1109 cm^{-1} que pode ser observada juntamente com as bandas características da CB-pura. Outras bandas foram identificadas em 1630 e 667 cm^{-1},

que podem ser atribuídas à presença de possíveis vibrações de flexão N-H e flexão e estiramento S-O, decorrentes da presença de Gentamicina.

Na amostra do antibiótico Vancomicina, foi identificada uma banda localizada em 1488 cm^{-1} que corresponde ao estiramento C-N. Além disso, no espectro da Vancomicina, podemos observar uma banda proeminente em 1650 cm^{-1}, o qual está associado às vibrações de estiramento C=O. Outras bandas menores ocorrem em 1393 e 1014 cm^{-1} que estão relacionados às vibrações de flexão do C-C e Estiramento C-O, respectivamente. Essas bandas são características significativas da molécula que ajudam a distinguir a Vancomicina (SUN *et al*., 2022; Zhao *et al*., 2021 DOLETE *et al*., 2022 MUREI *et al*., 2020).

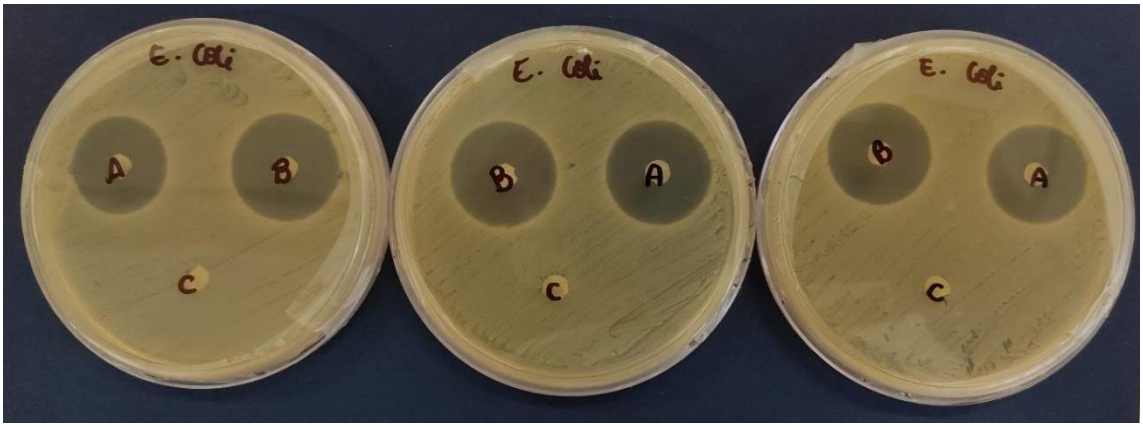
Na CB-Vancomicina, além das bandas características da CB-pura, os resultados dos espectros revelam deslocamento das bandas em 1650 e 1530 cm^{-1}. Essas bandas correspondem ao estiramento da banda vibrações de estiramento C=O e C-N, devido a presença de Vancomicina na membrana de CB.

Ao comparar os detalhes espectrais das CBs após o tratamento com os antibióticos Gentamicina e Vancomicina, pode-se notar a presença das bandas características desses antibióticos nas CBs tratadas, indicando a funcionalização das membranas

5.4 TESTE DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

O teste de inibição de crescimento microbiano, utilizando o método de difusão em disco, foi realizado para avaliar a eficiência da funcionalização das CB com os antibióticos Gentamicina (*E. coli* e *P. aeruginosa*) e Vancomicina (*S. aureus*). Essa análise permite avaliar a eficácia antimicrobiana das membranas CB funcionalizadas para determinar a potencial aplicação das membranas como curativos antibacterianos. A imagem das placas obtidas após 24 horas de incubação (Figura 14) apresenta os resultados da funcionalização da CB com o antibiótico Gentamicina e sua atividade antimicrobiana contra a cepa bacteriana de *E. coli*, todos os testes foram realizados em triplicata.

Figura 14 - Atividade antimicrobiana da CB-Gentamicina contra *E. coli*. (A) CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 10ug; (B) CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 50ug; (C) Controle negativo CB-pura.



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Os padrões interpretativos dos diâmetros dos halos de inibição de Gentamicina à *E. coli*, incluindo a média dos resultados obtidos das amostras de CB-Gentamicina, estão detalhados na Tabela 4.

Tabela 4 – Padrões interpretativos de diâmetros dos halos de inibição de Gentamicina para *E. coli* e resultados das amostras CB-Gentamicina.

Gentamicina - *E. coli*				
		Diâmetro do Halo de inibição em mm		
	Conteúdo do disco em µg	**Resistente**	**Intermediário**	**Sensível**
Valor de referência (CLSI 2022)	10	≤12	13-14	≥ 15
CB-Gentamicina	10	---	---	21
CB-Gentamicina	50	---	---	23

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Os resultados obtidos revelaram que a média das zonas de inibição, obtidas em triplicata após 24 horas, foi superior a 21mm para as amostras de CB-Gentamicina funcionalizadas com 10µg, e uma média de inibição superior a 23mm para as amostras de CB-Gentamicina funcionalizadas com 50µg.

A Figura 15 revela os resultados da análise realizada para avaliar a funcionalização da CB com o antibiótico Gentamicina, e sua atividade antimicrobiana contra a bactéria *P. aeruginosa*.

Figura 15 - Atividade antimicrobiana da CB-Gentamicina contra *P. aeruginosa*. (B) CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 10ug; (A) CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 50ug; (C) Controle negativo CB-pura.

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Os padrões interpretativos dos diâmetros dos halos de inibição de *P. aeruginosa* à Gentamicina, juntamente com a média dos resultados obtidos das amostras de CB-Gentamicina, estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Padrões Interpretativos de Diâmetros dos Halos de Inibição de Gentamicina para *P. aeruginosa* e resultados obtidos das amostras CB-Gentamicina.

Gentamicina - *P. aeruginosa*				
		Diâmetro do Halo de inibição em mm		
	Conteúdo do disco em µg	**Resistente**	**Intermediário**	**Sensível**
Valor de referência (CLSI 2022)	10	≤12	13-14	≥ 15
CB-Gentamicina	10	---	---	15
CB-Gentamicina	50	---	---	17

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

A sensibilidade da *P. aeruginosa* à Gentamicina, utilizando o método de difusão em disco, requer um halo de inibição com o diâmetro ≥ 15mm, com uma concentração de 10µg de Gentamicina por disco (CLSI 2022). Os resultados obtidos revelaram que a média das zonas de inibição, obtidas em triplicata após 24 horas, foi de 15mm para as amostras de CB-Gentamicina funcionalizadas com 10µg e uma média de inibição de 17mm para as amostras de CB-Gentamicina funcionalizadas com 50µg.

Os resultados da funcionalização da CB com o antibiótico Vancomicina, destacando sua atividade antimicrobiana contra a cepa bacteriana de *S. aureus* estão ilustrados na Figura 16.

Figura 16 - Atividade antimicrobiana da CB-Vancomicina contra *S. aureus*. (B) CB-Vancomicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 30ug; (A) CB-Vancomicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 150ug; (c) Controle negativo CB-pura.

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

De acordo com a descrição do NCCLS 2005, a sensibilidade da cepa bacteriana *S. aureus* à Vancomicina, avaliada pelo método de difusão em disco, é indicada por um halo de inibição com diâmetro ≥ 15 mm, utilizando uma concentração de 30 µg de Vancomicina por disco. Os padrões interpretativos dos diâmetros dos halos de inibição de *S. aureus* à Vancomicina, juntamente com a média dos resultados obtidos das amostras de CB- Vancomicina, estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Padrões Interpretativos de Diâmetros dos Halos de Inibição de Vancomicina para *S. aureus* e resultados obtidos das amostras CB-Vancomicina

Vancomicina - *S. aureus*				
		Diâmetro do Halo de inibição em mm		
	Conteúdo do disco em µg	**Resistente**	**Intermediário**	**Sensível**
Valor de referência (NCCLS, 2005)	30	---	---	≥ 15
CB- Vancomicina	30	---	---	16
CB- Vancomicina	150	---	---	17

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Os resultados obtidos indicaram que a zona média de inibição, em triplicata, após 24 horas, foi superior a 16mm para a CB-Vancomicina funcionalizada com 30µg, e uma zona média de inibição acima de 17mm para a CB-Vancomicina funcionalizada com 150µg.

Resultados similares foram registrados por Lemnaru (2020), em seu estudo que buscou aprimorar as propriedades antimicrobianas de curativos produzidos a partir de CB, que foram funcionalizadas com Amoxicilina e Bacitracina como agentes antibacterianos. A caracterização por infravermelho e análise térmica confirmaram a ligação da CB ao medicamento. Os resultados confirmaram a presença dos medicamentos na estrutura do curativo de CB, assim como a eficiência antimicrobiana contra *S. aureus* e *E. coli*.

A escolha do método de carregamento do fármaco para uma aplicação específica deve levar em consideração as propriedades físico-químicas do medicamento, como massa molecular, solubilidade, estabilidade ao longo de cada etapa do processo, dose terapêutica, bem como as características das CB, como suas variações estruturais em estados úmidos, semi-secos, liofilizados, além das próprias características do processo de carregamento de fármacos na membrana de CB (PÖTZINGER *et al*. 2017).

A CB, conforme relatado na literatura por HUANG *et al*. (2010) e OKIYAMA *et al*. (1992), possui um teor de água que normalmente excede os 90%. Essa característica se deve à sua estrutura molecular complexa, principalmente por estar intensamente ligada à água por meio de ligações de hidrogênio.

A alta hidrossolubilidade dos antibióticos Gentamicina e Vancomicina (OLIVEIRA *et al*., 2006; KATZUNG *et al*., 2023), desempenha um papel importante ao interagir com a hidrofilicidade natural da CB, beneficiando a funcionalização eficiente desses compostos na estrutura da CB. A Gentamicina e a Vancomicina, conhecidas por sua alta solubilidade em água, encontram na estrutura porosa da CB um cenário ideal para se difundirem e serem incorporadas.

Essa compatibilidade entre a hidrofilicidade dos antibióticos e da CB cria um ambiente favorável para a funcionalização eficaz dos medicamentos na matriz da celulose. Resultado que demonstra o potencial terapêutico desses materiais na administração localizada de agentes antimicrobianos, seja em curativos avançados, dispositivos médicos ou outras aplicações biomédicas.

Estudos foram conduzidos *in vivo* nos quais membranas de CB foram implantadas subcutaneamente no dorso de ratos Wistar. Ao longo de um período de 12 semanas, com avaliação das respostas do hospedeiro ao material de CB implantado, investigando reações de corpo estranho, presença de inflamação crônica, angiogênese e crescimento celular. Os resultados indicaram uma completa integração da CB com o tecido hospedeiro, sem desencadear inflamação ou rejeição durante o estudo (HELENIUS *et al*., 2006).

No estudo realizado por Almeida (2013), o potencial de irritação da pele pela CB foi avaliado em voluntários humanos, com membranas de CB-pura e funcionalizadas com glicerina. A avaliação visual do grau de irritação foi realizada 2 e 24 horas após a remoção da membrana. Não foram observadas diferenças significativas nas medições de perda de água transepidérmica. Resultados semelhantes foram encontrados para eritema. A CB com glicerina proporcionou um efeito hidratante na pele, o que não foi observado para a CB sozinha.

Os estudos demonstraram boa tolerância da pele encontrada após aplicação das membranas de CB como suporte para a entrega tópica de fármacos. Evidenciando alta capacidade das membranas de CB em absorção e incorporação de diferentes medicamentos, além de apresentar uma boa biocompatibilidade. Curativos funcionalizados desenvolvidos com CB podem ser clinicamente relevantes para o tratamento de doenças cutâneas caracterizadas por ressecamento, como psoríase e dermatite atópica, feridas, infecções de pele e tecidos moles.

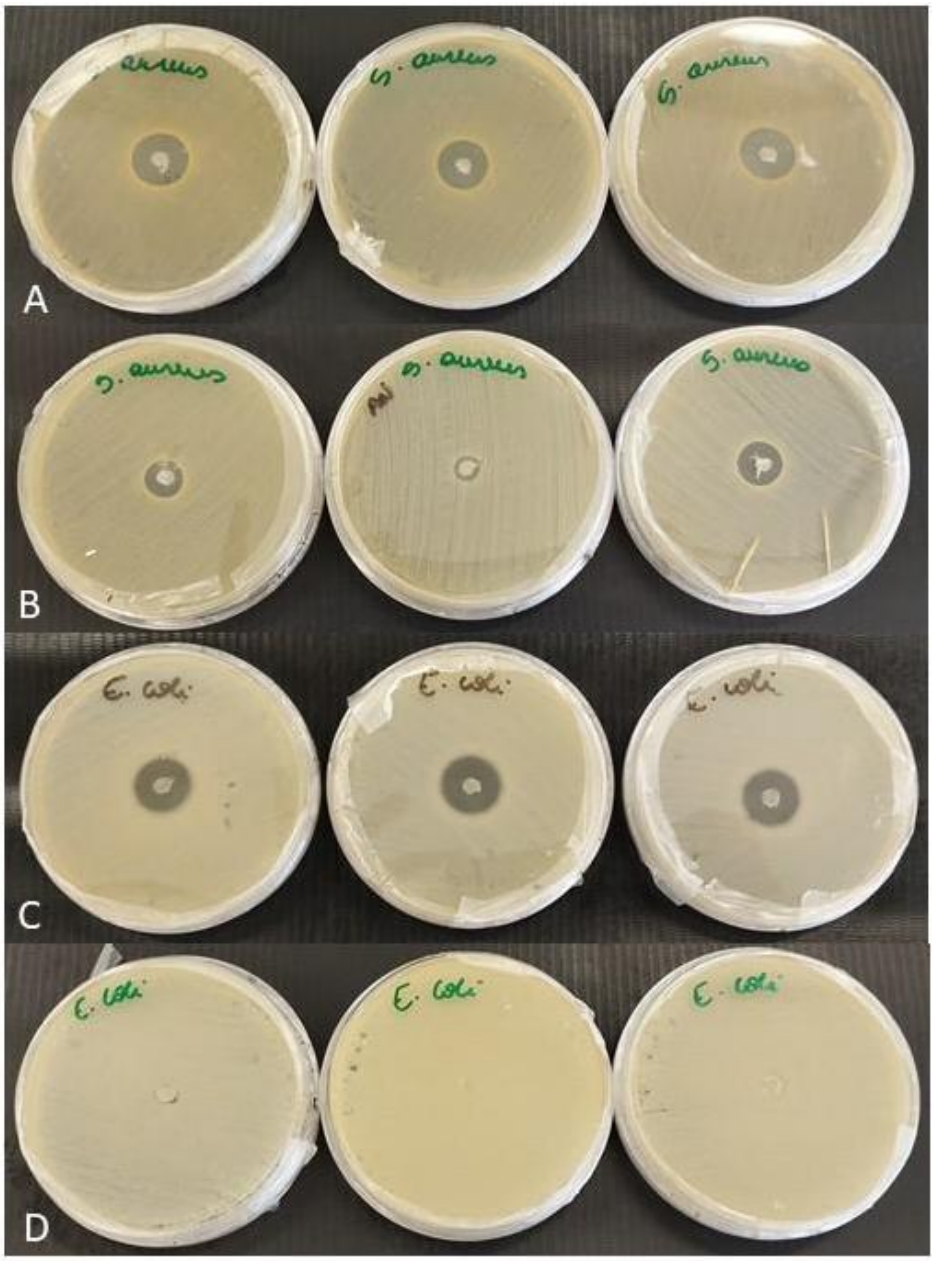
Os resultados obtidos no presente estudo evidenciam a capacidade da CB em absorver os antibióticos Gentamicina e Vancomicina em diversas concentrações. Esses achados corroboram a eficiência do sistema de retenção e liberação de antibióticos pelo dispositivo de CB, potencializando o conjunto de recursos terapêuticos para o tratamento e prevenção de infecções em feridas. A capacidade da CB de incorporar e liberar antibióticos pode representar um avanço significativo no desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas para a gestão de infecções cutâneas, oferecendo alternativas promissoras para aprimorar os cuidados clínicos e a cicatrização de feridas.

5.5 ANÁLISE DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS GENTAMICINA E VANCOMICINA

A análise do perfil de liberação de princípios ativos tem por objetivo avaliar o tempo de liberação do fármaco funcionalizado na CB e o seu potencial uso como tratamento tópico. Em sistemas convencionais de entrega de medicamentos, como por via endovenosa, a concentração do princípio ativo pode ultrapassar os níveis terapêuticos e alcançar níveis tóxicos ao organismo. Seguida de uma diminuição da concentração do fármaco a um nível sub-terapêutico pela sua metabolização ao longo do tempo, tornando-se necessária uma maior frequência das dosagens administradas para manutenção dos níveis plasmáticos (VALLET-REGÍ; ARCOS, 2013).

Na Figura 17 estão representados os resultados obtidos para o teste de liberação sustentada das CB-Vancomicina e CB-Gentamicina contra as cepas bacterianas *S. aureus* e *E. coli*.

Figura 17 – Teste de tempo de liberação para CB-Vancomicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 30ug/mL e CB-Gentamicina funcionalizada em solução aquosa com concentração de 10ug/mL. (A) CB-Vancomicina após 24h contra a cepa bacteriana *S. aureus*; (B) CB-Vancomicina após 48h contra a cepa bacteriana *S. aureus*; (C) CB-Gentamicina após 24h contra a cepa bacteriana *E. coli*; (D) CB-Getamicina após 48h contra a cepa bacteriana *E. coli*.



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Os resultados indicam que o perfil de liberação ao longo do tempo para a CB-Vancomicina apresentou 48 horas de liberação ininterrupta, exibindo halos de inibição com diâmetro médio de 10,6 mm, inferiores ao recomendado pela CLSI 2022 para ensaios de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana. A CB-

Gentamicina exibiu um perfil de liberação ininterrupta de 24 horas, exibindo halos de inibição com diâmetro médio de 16,5 mm, em 48 horas não foi observado inibição.

No estudo realizado por Yamada (2023), obteve resultados positivos para a liberação de Rifampicina em solução metanólica, após tratamento de membranas de CB com metanol. Neste estudo as membranas receberam tratamento de superfície com metanol, para produzir membranas com diferentes densidades de fibras, espessura e emaranhamento, seguido por funcionalização com solução metanólica de Rifampicina a uma concentração de 20 mg/mL. A CB tratada com metanol e o uso da solução metanólica de Rifampicina produziram alteração nas características físicas e químicas da CB, que apresentou melhor capacidade de manter uma liberação sustentada/controlada do antibiótico Rifampicina por 576 horas ininterruptamente.

O menor tempo de liberação, observado nas CB-Gentamicina e CB-Vancomicina, pode estar associado à baixa concentração de antibióticos Gentamicina e Vancomicina utilizada na solução aquosa durante a funcionalização. A solução aquosa empregada para a CB-Vancomicina teve uma concentração de 30 µg/mL, enquanto para a CB-Gentamicina, a concentração utilizada foi de 10 µg/mL. As concentrações foram determinadas de acordo com as normas de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana CLSI, 2022.

Beekmann (2020), descreveu uma abordagem por meio da modificação in situ da estrutura da membrana de CB usando polietilenoglicol. Foi possível obter um aumento de 40,6 ± 3,8% na capacidade de carga e um aumento de 9% na liberação total do fármaco anti-inflamatório diclofenaco sódico. Nenhum efeito citotóxico pôde ser determinado quando os extratos foram adicionados às células por 24 horas. A alta eficácia das amostras carregadas com o fármaco em relação à inibição da COX-1 foi encontrada tanto para o CB nativo quanto para as amostras de CB modificadas com polietilenoglicol.

Estudos de penetração do cloridrato de lidocaína e do ibuprofeno através da epiderme humana, utilizando diferentes sistemas de administração, foram realizados para avaliar a eficácia potencial das membranas de CB na administração de medicamentos, tanto tópica quanto transdérmica. A taxa de permeação do cloridrato de lidocaína em membranas de CB foi menor do que a obtida com as formulações convencionais, o que parece indicar vantagens no uso do sistema para tratar patologias que exigem medicamentos hidrofílicos com um perfil toxicológico

complexo, requerendo liberação mais prolongada do fármaco (TROVATTI *et al*., 2012).

Os antibióticos Gentamicina e Vancomicina são moléculas que apresentam como características químicas serem hidrofílicas e com alta polaridade, que causa uma absorção deficiente no trato gastrointestinal, tornando sua administração oral pouco eficaz, desta forma, é comum realizar a administração destes fármacos por via endovenosa. Estudos relatam que a Vancomicina tem o potencial de ocasionar grande nefrotoxicidade quando administrada por via sistêmica, enquanto a Gentamicina tem seu uso sistêmico limitado por efeitos adversos, mais comumente ototoxicidade e nefrotoxicidade (GUPTA *et al*., 2011; BRUNIERA *et al*., 2015; KATZUNG *et al*., 2023).

Estudos têm demonstrado que sistemas de liberação controlada são capazes de manter o nível terapêutico com a liberação progressiva do fármaco, reduzir efeitos adversos e a toxicidade e, assim, contribuir para maior adesão ao tratamento e melhor qualidade de vida do paciente (VALLET-REGÍ & ARCOS, 2013).

Os resultados obtidos neste estudo fornecem evidências de que a CB funcionalizada com antibióticos pode ser utilizada para modular a biodisponibilidade de medicamentos destinados à administração tópica. Foi observado que as membranas de CB foram capazes de reter e liberar os antibióticos Gentamicina e Vancomicina. Essa capacidade de retenção e liberação de medicamentos sugere seu potencial para o emprego em sistemas de entrega de fármacos, especialmente em aplicações médicas onde a liberação controlada de medicamentos é importante para o sucesso do tratamento. Esses resultados fornecem uma base para investigações adicionais sobre o potencial da CB como um veículo para controle de liberação de medicamentos tópicos.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho produziu e investigou as propriedades físicas das membranas de celulose bacteriana produzidas pela bactéria *Komagataeibacter hansenii*, além do seu potencial de funcionalização com antibióticos, com o objetivo de correlacionar as características do biomaterial que podem influenciar no tratamento de infecções em feridas de pele e tecidos moles.

Com base nos resultados obtidos pôde-se concluir que a CB produzida e funcionalizada com Gentamicina e Vancomicina apresentou ação antibacteriana evidenciada pela liberação e difusão dos antibióticos. Esse material apresenta grande potencial para ser utilizado como curativo com sistema de entrega de medicamentos, possuindo características como alta hidrofobicidade, elevado conteúdo de água, alta cristalinidade, alto grau de pureza, além de resistência térmica e mecânica.

REFERÊNCIAS

AFONSO, I.F. **Modelagem Molecular e Avaliação da Relação Estrutura-Atividade Acoplados a Estudos Farmacocinéticos e Toxicológicos in silico de Derivados Heterocíclicos com Atividade Antimicrobiana**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008

ALBUQUERQUE, R.M.B.; MEIRA, H.M.; SILVA, I.D.; SILVA, C.J.G.; ALMEIDA, F.C.G.; AMORIM, J.D.P.; VINHAS, G.M.; COSTA, A.F.S.; SARUBBO, L.A . Production of a bacterial cellulose/poly(3-hydroxybutyrate) blend activated with clove essential oil for foodpackaging. **Polym**, v. 29, p. 259–270, 1 jan. 2020.

ALMEIDA, I. F. et al. Bacterial cellulose membranes as drug delivery systems: An in vivo skin compatibility study. European Journal of Pharmaceutics and **Biopharmaceutics**, v. 86, n. 3, p. 332–336, abr. 2014.

ÁLVAREZ R.; LÓPEZ C. L. E; MOLINA J.; CISNEROS J.M; PACHÓN J. Optimizing the clinical use of vancomycin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2601–2609, 1 maio 2016.

ANVISA (**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**). Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico; Norma Aprovada. 6º ed. v. 23 nº 2. 2003.

ARCOS, D.; VALLET-REGÍ, M. Bioceramics for drug delivery. **Acta Materialia**, v. 61, n. 3, p. 890–911, fev. 2013.

ASWIN ARAKKAL; P. SIRAJUNNISA; SAILAJA, G. S. Natural rubber latex films with effective growth inhibition against S. aureus via surface conjugated gentamicin. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, 6 mar. 2023.

BARANSKI, R.; BARANSKA, M.; SCHULZ, H. Changes in carotenoid content and distribution in living plant tissue can be observed and mapped in situ using NIR-FT-Raman spectroscopy. **Planta**, v. 222, n. 3, p. 448–457, 9 jul. 2005.

BARROS, E. *et al*. **Antimicrobianos**. 5. ed. [s.l.] Artmed Editora, 2013. p. 556

BARUD, H. G. *et al*. A multipurpose natural and renewable polymer in medical applications: Bacterial cellulose. **Carbohydrate Polymers** Elsevier Ltd, v. 153, p. 406-420, 20 nov. 2016.

BARUD, Hernane da Silva. **Novos materiais multifuncionais baseados em celulose bacteriana**. 2010. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

BASIT, M. *et al*. Distribution and antimicrobial susceptibility profile of bacterial and fungal pathogens isolated from burn wounds in hospitalized patients. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 71, n. 3, p. 916–920, 1 mar. 2021.

BEEKMANN *et al*. Process control and scale-up of modified bacterial cellulose production for tailor-made anti-inflammatory drug delivery systems. **Carbohydrate Polymers**, v. 236, p. 116062–116062, 1 maio 2020.

BERNARDELLI DE MATTOS, I. *et al*. Delivery of antiseptic solutions by a bacterial cellulose wound dressing: Uptake, release and antibacterial efficacy of octenidine and povidone-iodine. **Burns**, v. 46, n. 4, p. 918–927, jun. 2020.

BONNE, S. L.; KADRI, S. S. Evaluation and Management of Necrotizing Soft Tissue Infections. **Infectious Disease Clinics of North AmericaW.B. Saunders**, v. 31, n. 3, p. 497-511, 1 set. 2017.

BORGES, Felipe Azevedo et al. Novel sustained-release of Stryphnodendron obovatum leaves extract using natural rubber latex as carrier. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 3, 2015.

BROWN, R. M.; WILLISON, J. H. M.; RICHARDSON, C. L. Cellulose Biosynthesis in Acetobacter-Xylinum - Visualization of Site of Synthesis and Direct Measurement of Invivo Process. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 73, n. 12, p. 4565-4569, 1976.

BOWERS S, FRANCO E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. **Am Fam Physician**, v. 101, n. 3, p. 159-166, 2020.

BRUNIERA F. R.; FERREIRA F. M.; SAVIOLLI L. R.; *et al*. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. **Eur Rev Med Pharmacol Sci,** v. 19, n. 4, p. 694-700, 2015.

BULDUM, G.; MANTALARIS, A. Systematic Understanding of Recent Developments in Bacterial Cellulose Biosynthesis at Genetic, Bioprocess and Product Levels. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7192, 3 jul. 2021.

BURNHAM J. P.; KOLLEF M. H. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. **Current Opinion in Infectious Diseases.** v. 31, n. 2, p. 113-119, 2018.

CANEVAROLO Jr, S.V. Ciência dos Polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros. 3ª edição. São Paulo: **Artliber Editora**, 2010

CAVALU, S. et al. Nano-Scale Modifications of Amniotic Membrane Induced by UV and Antibiotic Treatment: Histological, AFM and FTIR Spectroscopy Evidence. **Materials**, v. 14, n. 4, p. 863, 11 fev. 2021.

CAZÓN, P.; VELÁZQUEZ, G.; VÁZQUEZ, M. Characterization of bacterial cellulose films combined with chitosan and polyvinyl alcohol: Evaluation of mechanical and barrier properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 216, p. 72–85, jul. 2019.

CHEN, C. *et al*. Update on new medicinal applications of gentamicin: Evidence-based review. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 113, n. 2, p. 72-82, 2014.

CHEN, L. L.; FASOLKA, B.; TREACY, C. Necrotizing fasciitis: A comprehensive review. **Nursing NLM (Medline)**, v. 50, n. 9, p. 34-40, 1 set. 2020.

CHEN, H.-H. *et al*. Modifying bacterial cellulose with gelatin peptides for improved rehydration. **Cellulose**, v. 20, n. 4, p. 1967–1977, 20 jul. 2013.

CHIAOPRAKOBKIJ, N. *et al*. Characterization and biocompatibility of bacterial cellulose/alginate composite sponges with human keratinocytes and gingival fibroblasts. **Carbohydrate Polymers**, v. 85, n. 3, p. 548–553, 1 jun. 2011.

COSTA, A. F. S.; ROCHA, M. A. V.; SARUBBO, L. A. Bacterial cellulose: an ecofriendly biotextile. **International Journal of Textile and Fashion Technology**, v. 7, p. 11-26, 2017.

CZAJA, W. *et al*. Microbial cellulose—the natural power to heal wounds. **Biomaterials**, v. 27, n. 2, p. 145–151, jan. 2006.

CZAJA, W. K. *et al*. The Future Prospects of Microbial Cellulose in Biomedical Applications. **Biomacromolecules**, v. 8, n. 1, p. 1–12, jan. 2007.

DAYYA, D. *et al*. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. **Advances in Wound Care**, v. 11, n. 12, 10 ago. 2021.

DOLETE, G. et al. A Comparative Loading and Release Study of Vancomycin from a Green Mesoporous Silica. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5589–5589, 30 ago. 2022.

DU, R. *et al*. Production and characterization of bacterial cellulose produced by Gluconacetobacter xylinus isolated from Chinese persimmon vinegar. **Carbohydrate Polymers,** v. 194, p. 200–207, ago. 2018.

DZIMITROWICZ, A. et al. Multivariate Optimization of the FLC-dc-APGD-Based Reaction-Discharge System for Continuous Production of a Plasma-Activated Liquid of Defined Physicochemical and Anti-Phytopathogenic Properties. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 9, p. 4813–4813, 1 maio 2021.

EDELSBERG, J.; Taneja C.; Zervos M.; Haque N.; Moore C.; Reyes, K.; Spalding J.; Jiang J.; Oster G. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1516–1518, set. 2009.

ELBARBRY, F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 43, n. 3, p. 259–268, 19 dez. 2017.

FALCÃO, Lina; ARAÚJO, Maria Eduarda M. Tannins characterization in historic leathers by complementary analytical techniques ATR-FTIR, UV-Vis and chemical tests. **Journal of cultural heritage**, v. 14, n. 6, p. 499-508, 2013.

FENG, X. et al. Characterization of Bacterial Cellulose byGluconacetobacter hanseniiCGMCC 3917. **Journal of Food Science**, v. 80, n. 10, p. E2217–E2227, 9 set. 2015.

FRYKBERG, R. G.; BANKS, J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. **Advances in Wound Care**, v. 4, n. 9, p. 560–582, set. 2015.

GEA, Saharman et al. Investigation into the structural, morphological, mechanical and thermal behaviour of bacterial cellulose after a two-step purification process. **Bioresource technology**, v. 102, n. 19, p. 9105-9110, 2011.

GHORBANI VAJARGAH, P. et al. A systematic review of nurses' practice and related factors toward pressure ulcer prevention. **International Wound Journal**, v. 20, n. 6, 21 dez. 2022.

GINDRI, Diego Medeiros et al. Herbicidal bioactivity of natural compounds from Lantana camara on the germination and seedling growth of Bidens Pilosa. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 50, 2020.

GOMES, F. P.; Silva N. H. C. S.; Trovatti E.; Serafim L. S.; Duarte M. F.; Silvestre A. J. D.; Pascoal Neto C.; Freire C. S. R. Production of bacterial cellulose by Gluconacetobacter sacchari using dry olive mill residue. **Biomass and Bioenergy**, v. 55, p. 205–211, ago. 2013.

GOTTLIEB, M.; LONG, B.; KOYFMAN, A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. **The Journal of emergency medicine**, v. 54, n. 6, p. 807–814, 2018.

GUO, J.; CATCHMARK, J. M. Surface area and porosity of acid hydrolyzed cellulose nanowhiskers and cellulose produced by Gluconacetobacter xylinus. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 1026–1037, 15 jan. 2012.

GUPTA A.; BIYANI M.; KHAIRA A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. **Neth J Med**, v. 69, n. 9, p. 379-383, 2011.

HAYWARD, R. S. *et al*. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. British **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 2, p. 223–238, 3 nov. 2017.

HELENIUS, G. *et al*. In vivo biocompatibility of bacterial cellulose. **Journal of Biomedical Materials Research** Part A, v. 76A, n. 2, p. 431–438, 2005.

HESTRIN S.; SCHRAMM M. Synthesis of cellulose by Acetobacter xylinum. II. Preparation of freeze-dried cells capable of polymerizing glucose to cellulose. **Biochem J**, v. 58, n. 2, p. 345-352, 1954.

HUANG, H.-C. *et al*. In situ modification of bacterial cellulose network structure by adding interfering substances during fermentation. **Bioresource Technology**, v. 101, n. 15, p. 6084–6091, 1 ago. 2010.

HUANG, Y. *et al*. Recent advances in bacterial cellulose. **Cellulose**, v. 21, n. 1, p. 1–30, 27 out. 2013.

HUNGUND, B. S.; GUPTA, S. G. Improved production of bacterial cellulose from Gluconacetobacter persimmonis GH-2. **Journal of Microbial and Biochemical Technology**, v. 2, n. 5, p. 127–133, set. 2010.

ILAS (Instituto Latino Americano da Sepse). **Guia prático de terapia antimicrobiana na sepse**, 2º ed. 2022.

INOUE, B. S. *et al*. Bioactive bacterial cellulose membrane with prolonged release of chlorhexidine for dental medical application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 148, p. 1098–1108, abr. 2020.

JESCHKE, M. G. *et al*. Burn injury. **Nature Reviews**. Disease Primers, v. 6, n. 1, 2020.

LEIBLEIN, M. *et al*. Necrotizing fasciitis: treatment concepts and clinical results. European **Journal of Trauma and Emergency Surgery**, v. 44, n. 2, p. 279–290, 8 maio 2017.

LEMNARU (POPA), G.-M. *et al*. Antibacterial Activity of Bacterial Cellulose Loaded with Bacitracin and Amoxicillin: In Vitro Studies. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4069, 6 set. 2020.

LI, Z. *et al*. Production of nano bacterial cellulose from waste water of candied jujube-processing industry using Acetobacter xylinum. **Carbohydrate Polymers**, v. 120, p. 115–119, 20 abr. 2015.

LIN, W.-C. *et al*. Bacterial cellulose and bacterial cellulose–chitosan membranes for wound dressing applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 94, n. 1, p. 603–611, 15 abr. 2013.

KAČURÁKOVÁ, Marta et al. Molecular interactions in bacterial cellulose composites studied by 1D FT-IR and dynamic 2D FT-IR spectroscopy. **Carbohydrate Research**, v. 337, n. 12, p. 1145-1153, 2002.

KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. **Farmacologia Básica e Clínica**. [s.l.] Artmed Editora, 2022.

KHAN, T.; PARK, J. K. The structure and physical properties of glucuronic acid oligomers produced by a Gluconacetobacter hansenii strain using the waste from beer fermentation broth. Carbohydrate Polymers, v. 73, n. 3, p. 438–445, ago. 2008.

KHATTAK, S. *et al*. Preparation and characterization of antibacterial bacterial cellulose/chitosan hydrogels impregnated with silver sulfadiazine. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 189, p. 483–493, out. 2021.

KLEMM, D. *et al*. Bacterial synthesized cellulose — artificial blood vessels for microsurgery. **Progress in Polymer Science**, v. 26, n. 9, p. 1561–1603, nov. 2001.

KONDAVEETI, S. *et al*. Microbicidal gentamicin-alginate hydrogels. **Carbohydrate Polymers**, v. 186, p. 159–167, abr. 2018.

MACHADO, R. G. 2016. **Potencial De Reparo Cutâneo De Células-Tronco.** Dissertação (Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

MANO EB, MENDES LC. A natureza e os polímeros: **Editora Blucher**; 2013.

MARKIEWICZ-GOSPODAREK, A. *et al*. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. **International Journal of Environmental Research and Public** Health, v. 19, n. 3, p. 1338, 25 jan. 2022.

MÉNDEZ, D.; ALLSCHER, T. Advantages of External Reflection and Transflection over ATR in the Rapid Material Characterization of Negatives and Films via FTIR Spectroscopy. **Polymers**, v. 14, n. 4, p. 808, 19 fev. 2022.

MENSAH, A. *et al*. Membrane Technological Pathways and Inherent Structure of Bacterial Cellulose Composites for Drug Delivery. **Bioengineering** MDPI, v. 9, n. 3, 1 jan. 2022.

MUREI, A. et al. Functionalization and antimicrobial evaluation of ampicillin, penicillin and vancomycin with Pyrenacantha grandiflora Baill and silver nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 14 jul. 2020.

NAVARRO M. A.; MCCLANE B. A.; UZAL F. A. Mechanisms of Action and Cell Death Associated with *Clostridium perfringens*. **Toxins (Basel)**, v. 10, n. 5, p. 212, 2018.

NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. **Eighth** Edition. USA, 2005.

NEGUT, I.; GRUMEZESCU, V.; GRUMEZESCU, A. M. Treatment strategies for infected wounds. **Molecules** MDPI AG, v. 23, n. 9, p. 2392, 18 set. 2018.

NOURIAN DEHKORDI, A. *et al*. Skin tissue engineering: Wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. **Stem Cell Research and Therapy** BioMed Central Ltd., v. 10, n. 1, p. 111, 29 mar. 2019.

NUNES E. D. C. D.; LOPES F. R. S. Polímeros - Conceitos, Estrutura Molecular, Classificação e Propriedades. **Editora Saraiva**; 2014.

NUUTILA, K. *et al*. Immediate Treatment of Burn Wounds with High Concentrations of Topical Antibiotics in an Alginate Hydrogel Using a Platform Wound Device. **Advances in Wound Care**, v. 9, n. 2, p. 48–60, 1 fev. 2020.

OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 21, p. 444–452, 1 dez. 2006.

OSSOWICZ-RUPNIEWSKA, P. *et al*. Transdermal Delivery Systems for Ibuprofen and Ibuprofen Modified with Amino Acids Alkyl Esters Based on Bacterial

Cellulose. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6252, 10 jun. 2021.

OKIYAMA, A. et al. Bacterial cellulose I. Two-stage fermentation process for cellulose production by Acetobacter aceti. **Food Hydrocolloids**, v. 6, n. 5, p. 471–477, nov. 1992.

PAGNAN, Caroline Salvan et al. Inserção de colorante natural de urucum (Bixa Orellana L.) no poli (hidroxibutirato) (PHB). Anais do 12° **Congresso Brasileiro de Polímeros**, 2013.

PANDELE, A. M. *et al*. Surface modified cellulose acetate membranes for the reactive retention of tetracycline. Separation and Purification **Technology**, v. 249, p. 117145, out. 2020.

PATEL, D. K. *et al*. Multifunctional bioactive chitosan/cellulose nanocrystal scaffolds eradicate bacterial growth and sustain drug delivery**. International Journal of Biological Macromolecules**, v. 170, p. 178–188, 15 fev. 2021.

PEETERMANS, M. *et al*. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. **Clinical Microbiology and Infection** Elsevier B.V., v. 26, n. 1, p. 8-17, 1 jan. 2020.

PECORARO, É. *et al*. Bacterial cellulose from glucanacetobacter xylinus: Preparation, properties and applications. I**n Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources**. Ed. M. N. Belgacem and A. Gandini. Oxford: Elsevier, p. 369–383, 2008.

PFEFFER, S. *et al*. Complete genome sequence of *Komagataeibacter hansenii* LMG 23726T. **Genome Announcements**, v. 5, n. 15, 1 abr. 2017.

PICHETH, G. F. *et al*. Bacterial cellulose in biomedical applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules** Elsevier B.V., v. 104, p. 97-106, 1 nov. 2017.

PÖTZINGER, Y.; KRALISCH, D.; FISCHER, D. Bacterial nanocellulose: the future of controlled drug delivery? **Therapeutic Delivery**, v. 8, n. 9, p. 753–761, ago. 2017.

PORTAL O.; CLARK W. A.; LEVINSON D. J. Microbial cellulose wound dressing in the treatment of nonhealing lower extremity ulcers. **Wounds**, v. 21, n. 1, p. 1-3, 2009.

RAJASEKARAN, P.; CRICH, D. Synthesis of Gentamicin Minor Components: Gentamicin B1 and Gentamicin X2. **Organic Letters**, v. 22, n. 10, p. 3850–3854, 15 maio 2020.

RAMONA, et al. Electrospun PCL Wires Loaded with Vancomycin on Zirconium Substrate. **Materials**, v. 16, n. 22, p. 7237–7237, 20 nov. 2023.

REBELO, A. et al. Dehydration of bacterial cellulose and the water content effects on its viscoelastic and electrochemical properties. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 19, n. 1, p. 203–211, 9 mar. 2018.

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. **European Surgical Research**, v. 49, n. 1, p. 35-43, ago. 2012.

RHIM, J. W.; PARK, H. M.; HA, C. S. Bio-nanocomposites for food packaging applications. **Progress in Polymer Science** Elsevier Ltd, v. 38, p. 1629–1652, 2013.

RICCI, Arianna et al. Application of Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy in the characterization of tannins. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 50, n. 5, p. 407-442, 2015.

SAIBUATONG, O.; PHISALAPHONG, M. Novo aloe vera–bacterial cellulose composite film from biosynthesis. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 2, p. 455–460, jan. 2010.

SILVA, T. R. S. Da. 2012. **Desenvolvimento de hidrogéis de celulose bacteriana para cultura de células e permeação de biomoléculas.** Dissertação (Mestre em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

SHAH, N. *et al*. Overview of bacterial cellulose composites: A multipurpose advanced material. **Carbohydrate Polymers**, v. 98, n. 2, p. 1585–1598, nov. 2013.

SHARMA, P. R.; VARMA, A. J. Thermal stability of cellulose and their nanoparticles: Effect of incremental increases in carboxyl and aldehyde groups. **Carbohydrate Polymers**, v. 114, p. 339–343, dez. 2014.

SCHMITZ, M. *et al*. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. **Annals of Intensive Care Springer Verlag**, v. 8, n. 1, p. 88, 1 dez. 2018.

SHEZAD, O. *et al*. Physicochemical and mechanical characterization of bacterial cellulose produced with an excellent productivity in static conditions using a simple fed-batch cultivation strategy. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 1, p. 173–180, ago. 2010.

SHPICHKA, A. *et al*. Skin tissue regeneration for burn injury. **Stem Cell Research and Therapy** BioMed Central Ltd., v. 10, n. 1, p. 94, 15 mar. 2019.

SILVA, N. H. C. S. *et al*. Bacterial cellulose membranes as transdermal delivery systems for diclofenac: In vitro dissolution and permeation studies. **Carbohydrate Polymers**, v. 106, p. 264–269, jun. 2014.

STANESCU, P.-O. *et al*. Novel chitosan and bacterial cellulose biocomposites tailored with polymeric nanoparticles for modern wound dressing development. **Drug Delivery**, v. 28, n. 1, p. 1932–1950, 1 jan. 2021.

STEVENS, D. L. *et al*. Impact of Antibiotics on Expression of Virulence-Associated Exotoxin Genes in Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 2, p. 202-211, 2007.

SUN, M. et al. Preparation and Characterization of Vancomycin Hydrochloride-Loaded Mesoporous Silica Composite Hydrogels**. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, 8 fev. 2022.

SUTHAR, M. et al. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. **Journal of Biomedical Science**, v. 24, n. 1, 27 fev. 2017.

UL-ISLAM, M.; KHAN, T.; PARK, J. K. Water holding and release properties of bacterial cellulose obtained by in situ and ex situ modification. Carbohydrate **Polymers**, v. 88, n. 2, p. 596–603, abr. 2012.

TAKIA, L.; LODHA, R. Toxic Shock Syndrome: A Diagnostic and Therapeutic Challenge! **Indian Journal of Pediatrics**, v. 90, n. 4, p. 321–322, 13 jan. 2023.

TROVATTI, E. *et al*. Bacterial cellulose membranes applied in topical and transdermal delivery of lidocaine hydrochloride and ibuprofen: In vitro diffusion studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 435, n. 1, p. 83–87, 1 out. 2012.

WANG, J.; TAVAKOLI, J.; TANG, Y. Bacterial cellulose production, properties and applications with different culture methods – A review. **Carbohydrate Polymers** Elsevier Ltd, v. 219, p. 63-76, 1 set. 2019.

YAMADA, C. *et al*. Bacterial cellulose-based scaffold: synthesis and surface modification for sustained rifampicin release for topic skin infections treatment. **Research Square (Research Square)**, 30 maio 2023.

ZIKMANIS, P. *et al*. Production of bacterial cellulose from glycerol: the current state and perspectives. **Bioresources and Bioprocessing** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, v. 8, p. 116 , 1 dez. 2021.

ZHANG, L. K. *et al*. Bacterial cellulose based composites enhanced transdermal drug targeting for breast cancer treatment. **Chemical Engineering Journal**, v. 370, p. 749–759, 15 ago. 2019.

ZHU, C. *et al*. Kombucha-synthesized bacterial cellulose: Preparation, characterization, and biocompatibility evaluation. **Journal of Biomedical Materials Research Part** A, v. 102, n. 5, p. 1548–1557, 3 jul. 2013.

ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 20/08/2024.

1. Identificação do material bibliográfico: ( ) Tese (X) Dissertação ( ) Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Julia Widmann Brito
Orientador: Dra. Andrea Lima dos Santos Schneider Coorientador: Dra. Daniela Delwing de Lima.
Data de Defesa: 28/05/2024
Título: CELULOSE BACTERIANA FUNCIONALIZADA COM VANCOMICINA E GENTAMICINA NO CONTROLE DO CRESCIMENTO BACTERIANO

Instituição de Defesa: UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE

3.Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (X) Sim ( ) Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.

Julia Widmann Brito
Assinatura do autor

Joinville, 20 de agosto de 2024
Local/Data