



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE ODONTOLOGIA

MIKAELLY FERNANDA DE MEDEIROS

**AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO UTILIZANDO UM FIO DE SUTURA DE
QUITOSANA COM GLUCOSAMINA EM PELE DE RATOS (*RATTUS
NOVERGICUS*)**

Patos – PB

2019

MIKAELLY FERNANDA DE MEDEIROS

**AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO UTILIZANDO UM FIO DE SUTURA DE
QUITOSANA COM GLUCOSAMINA EM PELE DE RATOS (*RATTUS
NOVERGICUS*)**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luanna Abílio Diniz Melquiades de Medeiros.

Patos-PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

C488a

Medeiros, Mikaelly Fernanda de

Avaliação da cicatrização utilizando um fio de sutura de quitosana com glucosamina em pele de ratos (*Rattus Novergicus*) / Mikaelly Fernanda de Medeiros. – Patos, 2019.

57f.: il.color

Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2019.

"Orientação: Profa. Dra. Luanna Abílio Diniz Melquíades de Medeiros."

Referências.

1. Quitosana. 2. Glucosamina. 3. Sutura. I. Título.

CDU 616.314-008.4

MIKAELLY FERNANDA DE MEDEIROS

AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO UTILIZANDO UM FIO DE SUTURA DE
QUITOSANA COM GLUCOSAMINA EM PELE DE RATOS (*RATTUS
NOVERGICUS*)

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Odontologia da
Universidade Federal de Campina
Grande-UFCG, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luanna Abílio
Diniz Melquiades de Medeiros.

Aprovado em 08/11/19

BANCA EXAMINADORA

Luanna Abílio Diniz Melquiades de Medeiros
Prof. Dra. Luana Abílio Diniz Melquiades de Medeiros- Orientadora

Elizandra S. da Penha
Prof. Dra. Elizandra Silva da Penha

Rosana Araújo Rosendo

Prof. Dra. Rosana Araújo Rosendo

DEDICATÓRIA

Dedico à minha família, pelo esforço que fizeram durante esses cinco anos, por sempre me apoiarem e acreditarem nesta grande caminhada, desde o primeiro dia.

“Não deixe que as vitórias alcançadas façam você perder sua essência e jamais esqueça de onde você veio, pois a humildade é oferecida a todos mas só os sábios carregam.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à **DEUS**, pela dádiva da vida, pela graça de acordar todos os dias com saúde e lutar pelas minhas conquistas e superar os obstáculos que me fazem passar sabiamente para me verem crescer cada vez mais. Obrigado por sempre estar ao meu lado me guiando e iluminando meu caminho.

Aos meus pais Marcelo e Francilene, os maiores responsáveis pela minha felicidade, por todo sacrifício, dedicação, apoio e amor incondicional que sempre me deram, obrigado pelo exemplo de caráter, humildade e pela educação que me deram desde criança, pelo sim e pelo não que me fizeram aprender muitas coisas da vida, obrigado por tudo, eu amo vocês! A minha irmã Raíza por todas as palavras de apoio durante esses cinco anos fora de casa e por sempre estar presente em todas as minhas decisões, nossa irmandade é linda, amo muito vocês.

Aos meus avós maternos, Iraci e Francisco, exemplo de pais, obrigada por todo o carinho e amor incondicional que sempre me deram, por nunca medirem esforços para me ajudar a realizar esse sonho, sem a ajuda de vocês eu não teria chegado até aqui. Aos meus avós Paternos Terezinha e Pedro, que foram exemplo de vida, que infelizmente vieram a falecer, mas que está lá do céu olhando e orando para mim. Só tenho a agradecer a vocês. As minhas tias e tios, em especial a Tia Neide por nunca ter me deixado faltar nada, vou ser eternamente grata.

Agradeço a minha Orientadora Professora Luanna Abílio Diniz Melquíades de Medeiros por toda atenção, paciência e compreensão, por todas as orientações, ensinamentos e por nunca me deixar desanimar. Você é uma profissional excelente e de um coração grande. Agradeço também as queridas professoras Elizandra Silva da Penha e Rosana Araújo Rosendo por terem nos ajudado bastante no desenvolvimento dessa pesquisa, pelo paciente trabalho de revisão e correção. Não poderia ter escolhido uma banca melhor, vocês são pessoas inspiradoras, tenho muita sorte em ter participado do melhor projeto de pesquisa ao lado de professoras excepcionais. Obrigada por tudo.

Agradeço a toda a família LBIO pela ajuda no desenvolvimento dessa pesquisa, vocês foram essenciais para a efetivação desse trabalho.

Agradeço a Ana Carolina Lyra por ter me dado a oportunidade de participar como bolsista do Projeto de Extensão “ALECRIM PIMENTA NA COMUNIDADE”. Esse projeto

me proporcionou o desenvolvimento de novas habilidades, como boa comunicação oral, além do conhecimento sobre a fitoterapia aplicada na odontologia. Minha eterna Gratidão Ana!

Agradeço aos professores George Nascimento, Cyntia Helena e Keila Barroso por ter confiado em mim e ter me dado a oportunidade de participar da Liga Acadêmica de Diagnóstico Oral. Sou eternamente grata porque foram 2 anos de muito aprendizado e experiências maravilhosas.

Agradeço às professoras Gymenna Tenório, Camila Machado, Elizandra, Renata e Katarina pela oportunidade de participar do programa de Monitoria nas disciplinas de Pré Clínica III e Clínica Infantil II.

Agradeço a todos os meus mestres dessa instituição, pelos ensinamentos passados, pela paciência, pelo apoio e por sempre acreditarem em mim e me fazerem acreditar que eu posso ir além. Tenho cada um de vocês como exemplos de profissionais.

Agradeço imensamente a minha dupla de clínica, Jaqueline de Oliveira Barreto, pela amizade, pelas risadas, pela paciência e por me aguentar durante esses 5 anos. Obrigada Jaque, pela companhia durante essa jornada e por torna- lá mais divertida. Tenho certeza que és uma grande pessoa e serás uma grande profissional.

À meu namorado, Juciê, meu companheiro e melhor amigo. Não tenho palavras para agradecer a sua presença em minha vida. A sua existência, para mim, é a prova de que Deus nos envia presentes. Quero viver contigo todas as surpresas que o destino nos reserva. Obrigada por ser o meu porto seguro e por me apoiar sempre, incondicionalmente, me ensinando a valorizar aquilo que tenho e a conquistar ainda mais. Eu te amo!

Agradeço à Universidade Federal de Campina Grande, que me acolheu, foi minha casa por esses cinco anos e proporcionou a realização do curso de Odontologia, realizando este sonho. Mesmo com todas as dificuldades, tenho certeza que esta é uma das melhores universidades do Brasil. Agradeço em especial à Professora Ana Célia e ao assistente social Sebastião por terem me acolhido tão bem em suas salas, no primeiro dia que cheguei na UFCG, sem conhecer ninguém e sozinha, porque nesse momento minha mãe estava em Natal cuidando do meu Pai que estava com Câncer, diante de toda essa situação eles aceitaram o meu pedido antes mesmo de passar pela seleção da residência, e me colocaram naquele lugar, vocês nesse momento foram essenciais para não me deixarem desistir. Esse foi o lugar que tive muitos aprendizados para minha vida, onde conheci e criei vínculos com pessoas

maravilhosas de vários Estados, tenho amizades nesse lugar que vou levar para sempre no meu coração. Agradeço a todos por terem me colocado como Presidente da residência, pela confiança em mim depositada, tenho certeza que lutei todos os dias por melhorias desse lugar. Agradeço as meninas com quem dividi o quarto nesses cinco anos, pela paciência, cuidado, companheirismo e carinho, são elas: Rubênia, Flaviane, Suênia, Nozay, Karolayne, Juliana, Laís e Ingrid.

Agradeço a todos os funcionários da instituição que nas suas diversas atividades contribuem rotineiramente para o funcionamento da Universidade, nos garantindo todas as condições necessárias para que possamos realizar todas as atividades e desenvolver o nosso dia-a-dia dentro da instituição. Sendo assim meu agradecimento especial a Damião e a todos os funcionários da clínica, pela paciência e por sempre terem me ajudado muito durante esses anos, tenho um carinho enorme por vocês. Assim também agradeço a toda equipe do Restaurante Universitário por terem me adotado como filha durante esses cinco anos e por nunca me deixar faltar nada.

Aos pacientes que me deram a oportunidade de aprender, evoluir profissionalmente e como ser humano, sei que hoje sou uma pessoa melhor graças a cada um de vocês.

Agradeço as minhas amigas da caminhada, amigas essas que conquistei nos cinco anos vividos, aquelas que sonharam, choraram, brincaram, aquelas que sempre estavam nas rodas de conversas durante as aulas e clínicas, pessoas especiais que poderei contar para o que der e vier para a vida toda. Então, Estefany Louise, Natália Alves, Camila Monteiro, Larissa Rafaela, Millena e Jaqueline, vocês ficarão marcadas para sempre em minha vida. **MUITO OBRIGADA!**

À toda minha turma, pela convivência durante estes cinco anos, dividindo os fardos diários, por tornarem os meus dias mais leves e felizes. Obrigada por fazerem parte da minha história e por me permitir fazer parte das suas. Torço pela felicidade e sucesso de cada um de vocês.

RESUMO

MEDEIROS, MIKAELLY FERNANDA. Avaliação da cicatrização utilizando um fio de sutura de quitosana com glucosamina em pele de ratos (*Rattus norvegicus*). UFCG, 2019. 57p. (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia).

A quitosana e a glucosamina são materiais de origem natural que possuem diversas características que possibilitam boas perspectivas no seu uso como fio de sutura, diante disso objetivou-se avaliar a cicatrização tecidual em pele de ratos utilizando um fio de sutura de quitosana com glucosamina. Foram utilizados 36 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*, distribuídos em quatro grupos de acordo com o material utilizado na sutura da pele, sendo o grupo Q (fio de quitosana), grupo QG (fio de quitosana associado à glucosamina), grupo C (fio comercial catgut[®]) e grupo SS (sem sutura). Cada animal fazia parte de dois grupos, sendo realizado 2 incisões longitudinais de 2 cm na região dorsal, a incisão do lado direito representava um grupo e a do lado esquerdo outro. Os animais foram acompanhados e eutanasiados em diferentes períodos de tempos (7, 14 e 28 dias) após a sutura. Em seguida foram retiradas amostras do tecido cicatricial para a avaliação histológica. No exame macroscópico verificou-se ocorrência de edema nos animais dos grupos C e SS, e uma menor resposta inflamatória e cicatrização mais rápida nos grupos Q e QG. Na avaliação histológica a intensidade do infiltrado inflamatório foi maior no grupo C ($p=0,042$), e a reação do tecido de granulação ($p=0,015$) e o processo de reparo ($p=0,003$) foram piores no grupo C com diferença significativa com os grupos QG e SS. Os resultados indicaram que o fio de quitosana associado a glucosamina, como alternativa para ser utilizado na prática cirúrgica.

Palavras-chave: Quitosana. Glucosamina. Sutura.

ABSTRACT

MEDEIROS, MIKAELLY FERNANDA. Evaluation of healing using a glucosamine chitosan suture in rat skin (*Rattus norvegicus*). UFCG, 2019. 57p. (Course Conclusion Paper in Dentistry).

Chitosan and glucosamine are naturally sourced materials that have several features that allow you not to use it as a suture, so they aim to evaluate the tissue healing in the skin of mice using a glucosamine chitosan thread, thirty-six Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were divided into four groups according to the material used for suturing the skin, being group Q (chemotherapy thread), group QG (glucosamine-associated chemotherapy thread), group C (commercial catgut® wire) and SS group (without suture). All animals are part of two groups, with 2 longitudinal incisions of 2 cm being made in the dorsal region, one incision in the right side represented in one group and in the other left side. different time periods (7, 14 and 28 days) after suture, then healing tissues were removed for histological evaluation, no macroscopic examination found edema in animals in groups C and SS, and a lower inflammatory and faster healing in groups Q and QG In the histological evaluation the intensity of the inflammatory infiltrate was higher in group C ($p = 0.042$), and the granulation tissue reaction ($p = 0.015$) and the process repair ($p = 0.003$) were the first in group C with significant difference in the QG and SS groups. The results indicate that the chitosan thread associated with glucosamine, as an alternative for use in surgical practice.

Keywords: Chitosan. Glucosamine. Suture.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Médias dos escores atribuídos aos grupos após intervalos de 7, 14 e 28 dias, para as variáveis histológicas (tipo de inflamação, necrose e células gigantes) observadas nas suturas de pele em ratos (<i>rattus novergicus</i>)	37
Tabela 2- Médias dos escores atribuídos aos grupos após intervalos de 7, 14 e 28 dias, para a variável histológica (infiltrado inflamatório) observada nas suturas de pele em ratos (<i>rattus novergicus</i>)	38
Tabela 3- Médias dos escores atribuídos aos grupos após intervalos de 7, 14 e 28 dias, para as variáveis histológicas (tecido de granulação e processo de reparo) observadas nas suturas de pele em ratos (<i>rattus novergicus</i>)	39

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química da quitina (a) e da celulose (b)	19
Figura 2 - Estrutura química da quitosana	20
Figura 3 - Análise macroscópica da ferida cirúrgica nos diferentes grupos avaliados	36
Figura 4 - Intenso infiltrado inflamatório no grupo C com 28 dias, observado na avaliação histológica em microscópio óptico com aumento de 200x (A) e 400x (B)	38

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1	Cicatrização	15
2.1.1	Fase inflamatória	16
2.1.2	Fase proliferativa	17
2.1.3	Fase de maturação ou remodelação.....	19
2.2	Biomateriais	20
2.2.1	Quitina	21
2.2.2	Quitosana	22
2.2.3	Aplicações da quitosana	24
2.3	Glucosamina	24
2.4	Fios de sutura	25
	REFERÊNCIAS	28
3	ARTIGO	34
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
	ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP	50
	ANEXO B - Protocolo para eutanásia de ratos da UOSC	51
	ANEXO- Normas para publicação	53

1 INTRODUÇÃO

As lesões teciduais podem ser provocadas por agentes mecânicos, térmicos, químicos e bacterianos (TAZIMA et al., 2008). Independente da natureza da lesão, desencadeiam-se uma série de eventos e alterações na composição físico-química do microambiente, na continuação do processo ocorre migração de células circulantes e de áreas adjacentes para o tecido lesado (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

O processo de cicatrização tecidual ocorre de forma complexa, englobando uma série de eventos celulares e moleculares para restaurar as características naturais do tecido e reestabelecer a sua funcionalidade; ocorrendo em três fases: 1- inflamatória, 2- proliferativa e 3- de maturação e remodelamento (YOUNG; MCNAUGHT, 2011).

O fio de sutura é um material invasivo utilizado para aproximar as bordas da ferida, até a fase a proliferativa da cicatrização (MORAIS et al., 2013). Eles podem ser produzidos a partir de material sintético ou natural e devem apresentar algumas características ideais como: segurança no nó, resistência à tração e durante a fase de cicatrização, mínima reação tecidual, fácil manuseio e baixo risco de infecção (SANDENBERG et al., 2003). Quanto à degradação que os fios de sutura sofrem no tecido, são classificados em absorvíveis e não- absorvíveis, podendo ser originados de fibras naturais ou materiais sintéticos (MEDEIROS et al., 2016).

Os fios absorvíveis têm despertado interesse pelo fato de serem biodegradáveis e não necessitar que o paciente retorne ao ambiente cirúrgico para sua remoção (FERREIRA, 2005). Entre os fios absorvíveis, os sintéticos causam uma reação tecidual mais baixa que os naturais, mantêm sua resistência até que sejam totalmente absorvidos, além de serem disponíveis com tempo de absorção curto, médio e longo (MEDEIROS et al., 2016). De acordo com Holzheimer (2008), em alguns casos, a permanência desse fio em contato com os tecidos pode provocar inflamação, granulação, fístula e abscessos sanados apenas após a remoção. Embora ultimamente os fios absorvíveis sintéticos tenham ganhado destaque, os fios de fibras naturais continuam sendo usados com bons resultados (MEDEIROS et al., 2016). Por isso que vários estudos estão sendo realizados em busca de identificar o fio absorvível mais seguro e adequado para cada lesão.

Dentre os materiais de origem natural destaca-se a quitosana, que é um biopolímero extraído da quitina; esta é um polissacarídeo presente no exoesqueleto de crustáceos,

encontrado com grande abundância na natureza (MOURA et al., 2006) e que possui em sua constituição unidades D-glucosamina (COSTA et al., 2006).

Existem estudos que demonstram que os biomateriais de quitosana podem acelerar a reparação tecidual, por aumentar a formação de matriz extracelular, devido a maior produção de fatores de crescimento; além disso pode elevar a migração de linfócitos polimorfonucleares nas fases iniciais de cicatrização. Ainda existe a possibilidade da quitosana fomentar o crescimento celular devido as células aderirem fortemente ao polímero e proliferarem rapidamente (UENO et al., 2001). Diversos estudos evidenciaram efeitos da quitosana, tais como: a capacidade de induzir a coagulação sanguínea (MENG et al., 2007), efeito analgésico (LARANJEIRA; FÁVERE, 2009) e atividade antimicrobiana (GOY; BRITO; ASSIS, 2009).

A quitosana é promissora para muitas áreas, Khor e Lim (2003) realizaram estudos sobre sua utilização em implantes e reconstituição de tecidos; Di Colo et al., (2004) utilizaram a quitosana como veículo para fármacos, Godeiro (2010) investigou a reação do fio de sutura de quitosana em peritônio de ratos e Godeiro (2013) fez outro estudo com o mesmo fio em pele e subcutâneo de ratos. Alves (2016) avaliou as propriedades biomecânicas do fio de sutura de quitosana e sua influência no processo de reparação tecidual em coelhos.

O uso da quitosana para produzir biomateriais tem sido motivo de muitas pesquisas, devido esses polímeros naturais poderem ser utilizados em diversas aplicações e apresentarem várias vantagens com relação à biocompatibilidade e biodegradabilidade (AZEVEDO et al., 2007). Além disso todas as características da quitosana fazem com que ela seja um excelente biomaterial que pode ser incorporado em fios de sutura (PINHO, 2016). A glucosamina que é um amino-monossacarídeo formado a partir da hidrólise da quitina ou quitosana, de acordo com os estudos apresentam benefícios sobre as células da pele, aumenta a produção de ácido hialurônico e promove a proliferação e síntese de colágeno pelos fibroblastos, acelerando o processo de cicatrização de feridas (KELECHI et al., 2012).

Os estudos citados acima mostram várias propriedades da quitosana e da glucosamina justificando o uso das mesmas em biomateriais como o fio, buscando se obter uma boa cicatrização e o mínimo de reação tecidual. O fio cirúrgico de quitosana associado com a glucosamina pode ser uma alternativa de grande valia e para consolidar sua aplicação são necessários mais estudos avaliando sua atividade no processo de reparação tecidual. Diante disso objetivou-se avaliar a cicatrização tecidual em pele de ratos com a utilização de um fio de sutura de quitosana com glucosamina.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Cicatrização

Após a ocorrência de uma lesão, imediatamente se estabelece um conjunto de eventos que visam reparar o dano causado (PAGANELA et al., 2009). Esse processo pode ocorrer por regeneração ou cicatrização, ambos mediados por ações integradas das células, matriz extracelulares e mensageiros químicos a fim de restaurar a integridade do tecido lesionado o mais rápido possível (NASCIMENTO et al., 2007).

Na regeneração ocorre reposição do tecido original, onde as células lesadas são substituídas por células do parênquima do mesmo órgão ou tecido; já na cicatrização ocorre a substituição do tecido lesado por células de tecido fibroso cicatricial (SCHMITT et al., 2006). Os dois mecanismos não se excluem, podendo em um mesmo momento ocorrer regeneração e cicatrização no tecido (MENESES, 2014).

A cicatrização é um conjunto de eventos bioquímicos e fisiológicos que se estabelecem para reparar o dano (PAGANELA et al., 2009), no qual o tecido lesado é substituído por tecido conjuntivo vascularizado, seja a lesão traumática ou necrótica (PANOBIANCO et al., 2012).

Independentemente da natureza da ferida se desencadeiam uma série de eventos, que podem ser devido aos estímulos físicos ou por sinalização química pelo rompimento das células. Com isso, o microambiente tem sua composição físico-química alterada (diminuição do PH, baixa tensão de O₂), ocorrendo ainda migração de células circulantes e de áreas adjacentes para o local (KUMAR et al., 2013). Participam do processo citocinas, fatores de crescimento, matriz extracelular (MEC), mediadores e vários tipos celulares (MUTSCHLER, 2012).

O processo cicatricial é caracterizado por três fases distintas: inflamatória, proliferativa e de maturação ou remodelação (LI; CHEN; KIRSNER, 2007), sendo composto por coagulação, inflamação tecidual, angiogênese, formação de fibroblastos e colágeno, reepitelização e remodelação tecidual (MESCHER, 2016). No entanto, ocorre grande dinamismo e em certos momentos uma sobreposição, sendo impossível a diferenciação de cada fase (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

2.1.1 Fase inflamatória

É conhecida também como fase de exsudação, e tem início com uma série de reações locais e sistêmicas resultando da interação de células inflamatórias e vasculares (YOUNG, 2001). São formadas respostas vasculares que se caracterizam basicamente pela coagulação sanguínea e hemostasia, além de eventos celulares, incluindo infiltração de leucócitos e liberação de citocinas, iniciando o processo de reparo das feridas (LI; CHEN; KIRSNER 2007).

Em decorrência do trauma acontece a ruptura dos vasos sanguíneos levando o extravasamento no leito da ferida (PAVLETIC, 2010), que também se dá devido uma vasodilatação local e bloqueio da drenagem linfática (LI; CHEN; KIRSNER, 2007). Em seguida ocorre uma vasoconstrição reflexa devido às descargas adrenérgicas e de mediadores oriundos da degranulação de mastócitos, para formar o coágulo plaquetário e evitar a perda de sangue (PAVLETIC, 2010).

A cascata de coagulação é ativada quando há o contato de proteínas plasmáticas com a matriz extracelular, após sua exposição devido o trauma. A trombina sintetizada age junto com o colágeno ativando as plaquetas que se agregam para formar um coágulo branco; as fibrinas infiltram-se formando uma rede onde os eritrócitos se aderem e completam a formação do coágulo que leva à hemostasia (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Após a ativação das plaquetas, elas liberam citocinas, fatores de crescimento e proteínas que estimulam a proliferação celular. Esses mediadores químicos permitem a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e a quimiotaxia leucocitária, induzindo assim a formação do processo inflamatório propriamente dito com o surgimento dos sinais cardinais: tumor, perda da função, rubor, calor e dor (KUMAR et al., 2005; KAMAMOTO, 2007).

Em resposta aos fatores quimiotáticos liberados no local da ferida migram os leucócitos, incluindo neutrófilos e macrófagos; com o intuito de eliminar partículas estranhas, ajudar na limpeza e remover os detritos presentes no tecido danificado (LI; CHEN; KIRSNER, 2007). Além das plaquetas, as bactérias presentes liberam substâncias quimiotáticas para as células de defesa e assim potencializam o recrutamento dessas células (HARPER; YOUNG; MCNAUGHT, 2014).

Os neutrófilos são as primeiras células que chegam e iniciam o processo de eliminação de microrganismos, células mortas e corpos estranhos (HARPER; YOUNG; MCNAUGHT, 2014), tendo um pico de infiltração nas primeiras 24 horas (KAMAMOTO, 2007). Eles podem atuar com diferentes mecanismos de destruição: através da fagocitose, por meio de degranulação e liberação de substâncias tóxicas, ou com a produção de radicais livres que possuem propriedades bactericidas (HARPER; YOUNG; MCNAUGHT, 2014). Os neutrófilos possuem meia vida curta, com sua migração interrompida após 72 horas, tendo já eliminado grande carga dos contaminantes; em seguida são substituídos gradativamente por macrófagos que passam a predominar (HATANAKA; CURY 2007; BELDON, 2010).

Os monócitos chegam até a lesão e transformam-se em macrófagos fagocíticos, são atraídos inicialmente pelos mesmos agentes quimiotáticos dos neutrófilos, e posteriormente através de sinais quimioatrativos específicos (LI; CHEN; KIRSNER, 2007).

Os macrófagos têm a função de finalizar o debridamento e iniciar a transição da fase inflamatória para a proliferativa, desempenhando um papel significativo para a evolução do processo cicatricial. Devido sua liberação de citocinas e fatores de crescimento, ocorre a migração de células musculares lisas, endoteliais e fibroblastos para o local (BELDON, 2010). Diversos fatores de crescimento atuam acelerando a reepitelização da ferida, pelo fato de estimular a neoangiogênese das células endoteliais, e por dar início e propagação da deposição de tecido conjuntivo neoformado pela migração de queratinócitos (PERANTEAU et al., 2008).

Os macrófagos são considerados as células mais importantes dessa fase, tendo em vista que a sua deficiência ocasiona grandes alterações no processo cicatricial, como o debridamento da lesão insuficiente, proliferação fibroblástica lenta, angiogênese alterada e uma diminuição no processo de fibrose (ENOCH; LEAPER 2008; BELDON, 2010).

2.1.2 Fase proliferativa

Essa fase é caracterizada pela reparação do tecido conjuntivo com formação do tecido de granulação e epitelial (DIETER, 2005), ocorrendo quase que simultaneamente com a fase inflamatória, onde os neutrófilos e macrófagos iniciaram o processo de debridamento da

ferida com uma ação conjunta, favorecendo um ambiente ideal para essa fase reparativa (WILLIANS, 2004; GARZOTTO, 2009).

Os principais eventos observados nessa fase, consistem na formação de uma barreira de permeabilidade (reepitelização), o estabelecimento adequado do suprimento sanguíneo (angiogênese) e o reforço para uma maior sustentação do tecido dérmico lesionado (fibroplasia) (LI; CHEN; KIRSNER, 2007).

Para que ocorra a angiogênese é necessário a migração das células mesoteliais e endoteliais, com o intuito de reestabelecer a circulação local, sendo essencial para fornecer a nutrição e oxigenação dos tecidos. Em virtude da hipóxia e diminuição do pH no centro da ferida, os macrófagos interagem com tromboxanos e prostaglandinas liberando um fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), que é quimiotático para essas células (DIETER, 2005).

A reepitelização inicia-se imediatamente após a lesão, com o intuito de restaurar a integridade da epiderme, estando envolvidos processos como a migração e proliferação de queratinócitos (LI; CHEN; KIRSNER, 2007). Nesse processo as células epiteliais são responsáveis por reconstituir o tecido estratificado que irá cobrir a ferida e restaurar a função da pele (CHAPONNIER; GABBIANI 2004).

Os queratinócitos migram das bordas livres da ferida dentro de 24 horas (LI; CHEN; KIRSNER, 2007), são estimulados por fatores de crescimento e sofrem alterações durante a migração (como a retração de tonofilamentos intracelulares e dissolução de desmossomos) que liberam as células da membrana basal e células epiteliais adjacentes, permitindo sua movimentação. Ocorre proliferação das células que ficaram atrás daquelas que migraram, para cobrir a lesão e estratificação do epitélio, esse processo continua até que ocorra a aproximação das bordas da ferida e inibição por contato (DEMOULIERE et al., 2005).

De acordo com BALBINO, PEREIRA, CURI (2005) por volta do quarto dia dar-se início à fibroplasia e formação da matriz extracelular. Consiste em um processo que inclui o recrutamento de fibroblastos das bordas da ferida e a formação de colágeno por meio dessas células, esses fibroblastos aderem-se à rede de fibrina e após sua multiplicação secretam componentes protéicos do tecido cicatricial (AGNOL, 2008). Em decorrência disso, ocorre a formação de tecido de granulação edematoso e avermelhado, composto por macrófagos, novos vasos e fibroblastos depositados em um arcabouço (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). A função desse tecido é garantir uma proteção e preenchimento da ferida, atuar como

superfície para a reepitelização e conter miofibroblastos que atuam na contração da lesão (OSBORN; WILLIAMS; CRAIG, 2012).

2.1.3 Fase de maturação ou remodelação

Essa fase é caracterizada por maturação, renovação e remodelação das fibras de colágeno, formação de capilares mais calibrosos e nova formação epitelial, tem início na terceira semana, mas pode durar por mais de um ano (BARROS et al., 2011).

A remodelação do colágeno se inicia desde a produção de tecido de granulação e se estende por meses após a reepitelização, passando por etapas como a produção, deposição, digestão e reorganização (HATANAKA; CURI 2007). Nessa fase ocorre intensificação dos processos sucessivos de produção, destruição e orientação das fibras de colágeno tipo I, ao mesmo tempo que é realizado lise do colágeno tipo III (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). A deposição de fibras de colágeno no início se dá de forma aleatória, seguindo a orientação de um molde de fibronectina e a direção e natureza das tensões aplicadas sobre o tecido. Depois disso ocorre digestão dessas fibras por metaloproteinases liberadas por macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais, com o intuito de organizar e ressintetizar obedecendo o sentido das fibras de tecido conjuntivo adjacente (GANTWERKER; HOM, 2011).

Durante essa fase o leito da ferida está recoberto por tecido de granulação, perfundido por uma rede capilar, e a rede linfática se regenerando. Os linfócitos são atraídos e produzem fatores de crescimento, são os leucócitos predominantes, mas no início estão na mesma quantidade que os monócitos (PRESTES, 2015).

A deposição de colágeno aumenta gradativamente e a maioria das células desaparece por apoptose de fibroblastos e células endoteliais, dando a formação da cicatriz. Mas a ferida só pode ser considerada completa quando a maturação e a remodelagem da matriz extracelular estiverem totalmente finalizadas (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). Depois do colágeno ser reorganizado ocorre diminuição de sua síntese, devido à redução de todos os elementos celulares e componentes do tecido conjuntivo, a vascularização é diminuída e vasos neoformados sofrem apoptose (DIAS, 2012).

Quando ocorre desequilíbrio entre a produção e destruição de colágeno, pode haver deposição excessiva e o desenvolvimento de cicatriz hipertrófica ou queloides. A duração dessa fase depende de vários fatores como a desnutrição, onde pode ocorrer pouca deposição de colágeno e falha na finalização da cicatrização (GANTWERKER; HOM, 2011).

2.2 Biomateriais

Nos últimos anos esse termo tem sido definido por vários autores de diferentes formas (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). Guastaldi e Aparecida (2010) descrevem os biomateriais como materiais naturais ou sintéticos utilizados em contato com sistemas biológicos com a finalidade de reparar ou substituir (total ou parcial) tecidos, órgãos ou funções do organismo, com o objetivo de manter ou melhorar a qualidade de vida do indivíduo.

Mesmo não sendo possível generalizar sobre as características requeridas nos biomateriais, uma vez que dependem de sua aplicação, é de destaque suas propriedades biológicas como a biocompatibilidade (associada a hemocompatibilidade, citotoxicidade, alergenicidade, estimulação da adesão e proliferação celular), as propriedades físicas (morfologia da superfície, energia permeabilidade) e mecânicas (tensão de ruptura, alongamento e flexibilidade e propriedades químicas, como densidade, estabilidade, resistência à esterilização e forma de degradação quando em contato com o organismo) (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Com os avanços, esses materiais passaram a ser cada vez mais explorados na medicina e indústria, para diversas aplicações, como o desenvolvimento de sistemas de transporte controlado de fármacos (JAYAKUMAR; PRABAHARAN; MUZZARELLI, 2011). A nova geração de biomateriais se assemelha cada vez mais à Matriz extracelular (MEC) natural, gerando um ambiente de suporte para manter a adesão, migração, expansão e diferenciação celular no organismo (HIEW; SIMAT; TEOH, 2018).

Os materiais naturais podem atuar como reparadores na regeneração de tecidos, pois possuem construções semelhantes aos tecidos de origem (GARROS et al., 2006). Os materiais sintéticos funcionam imitando as características reguladoras e a complexidade dos biomateriais naturais, podendo estes serem à base de polímeros, metais, cerâmicas e grafenos

(DONG; QI, 2015). Algumas vantagens do uso de biomateriais sintéticos sobre os derivados de fontes naturais, incluem a alta reprodutibilidade, degradação controlável, propriedades mecânicas e facilidade de composição controlável dos materiais (SIQUEIRA, 2018). Entretanto, materiais sintéticos podem apresentar falta de adesão celular local, ausência de sinalização de reconhecimento celular e hidrofobicidade intrínseca, necessitando serem reestruturados para gerar sinais químicos que permitam a cultura e adesão celular (HIEW; SIMAT; TEOH, 2018).

As aplicações dos biomateriais obtidos a partir da quitosana têm evoluído muito nas últimas décadas, indo desde o simples uso como excipientes para a indústria farmacêutica, até as mais avançadas aplicações na área de engenharia tecidual (SPIN-NETO et al., 2008).

2.2.1 Quitina

A quitina é o segundo polissacarídeo natural mais abundante na natureza, ficando apenas atrás da celulose (MENESES, 2014). Está presente no exosqueleto de crustáceos e parede celular de fungos e leveduras, tendo uma produção expressiva nesses microrganismos e possui a finalidade de proporcionar rigidez e força a estes (JAYAKUMAR et al., 2009).

A quitina é composta por uma seqüência linear de açúcares monoméricos β -(1-4) 2-acetamido-2-desoxi-D-glicose que se assemelha a estrutura das fibras de celulose (Figura 1). A diferença estrutural é que na quitina os grupos hidroxila, localizados na posição dois, foram substituídos por grupos acetamido (-NHCOCH₃) (GIL; FERREIRA, 2006).

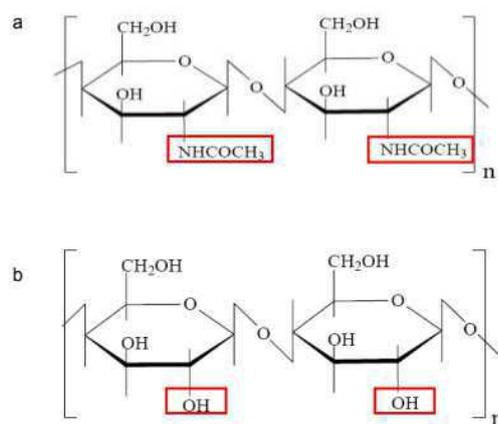


Figura 1 - Estrutura química da quitina (a) e da celulose (b) (Santos, 2004).

Existe variação na qualidade e quantidade da quitina encontrada nos organismos, por ser um produto de origem natural, pois alterando a espécie e o seu nível de desenvolvimento é variável o tamanho da cadeia polimérica e a localização dos grupos funcionais (AZEVEDO et al., 2007).

Para a quitina ser transformada em quitosana, ela sofre o processo de desacetilação, onde seus grupamentos acetamido (-NHCOCH₃) são transformados em grupos amino (-NH₂), em graus variados (LIMA, 2015).

As técnicas que condensam a molécula de quitina em quitosana, como (desacetilação, carboximetilação e sulfatação) têm sido abordadas em várias investigações com o intuito de aumentar a solubilidade aquosa da quitina, uma vez que sua insolubilidade na água e em solventes orgânicos comuns é desfavorável para aplicações biomédicas (DEEPA; JAYAKUMAR; CHENNAZHI, 2018).

2.2.2 Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo amino natural, derivado do processo de desacetilação parcial ou total da quitina (AZEVEDO et al., 2007; WASUPALLI; VERMA, 2018). Em sua composição estão presentes unidades β -(1 \rightarrow 4) D-glicosamina e β -(1 \rightarrow 4) N-acetil-D-glicosamina (SANTOS, 2004), conforme mostra o esquema na Figura 2.

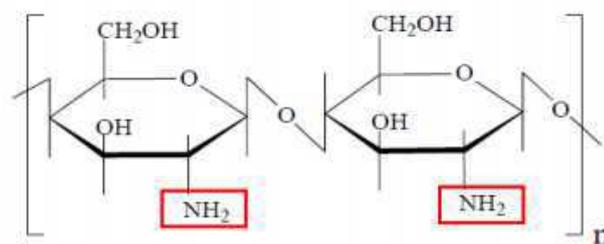


Figura 2- Estrutura química da quitosana (Santos, 2004).

Esse biopolímero possui uma estrutura molecular quimicamente similar à celulose, se diferenciando principalmente pela presença de grupos amino (NH₂) em sua estrutura (MENDES et al., 2011), a presença desses grupos facilita a formação de complexos com moléculas aniônicas, como lipídios, DNA, proteínas e polímeros sintéticos carregados negativamente (GEORGOPOULOU et al., 2018).

A presença dessas aminas primárias ao longo da cadeia da quitosana, permite a sua interação com proteínas, células e organismos vivos, ainda lhe conferem excelentes propriedades físico-químicas, como viscosidade, solubilidade, mucoadesividade, comportamento polieletrólítico e capacidade para formar películas (CROISIER; JERÔME 2013).

A quitosana pelo fato de ser um polissacarídeo catiônico na natureza, apresenta vantagem na formação de complexos com compostos negativos (WASUPALLI; VERMA 2018). Assim, pode ocorrer sua ligação eletrostática ao Glicosaminoglicano (GAG), moléculas que estão predominantemente ligadas a muitas citocinas e fatores de crescimento presentes em nosso corpo (GEORGOPOULOU et al., 2018).

Segundo Azevedo et al. (2007), a biocompatibilidade, biodegradabilidade e a atoxicidade fazem desse polímero um material funcional com aplicações em diversas áreas. Ainda apresenta características como atividade antimicrobiana, não imunogênica, analgésica, hemostática e angiogênica, sendo um adjunto no processo de reparo tecidual (ROSENDO, 2016). Essa ação antimicrobiana tem relação com a presença de grupos amínicos, é possível que estes sejam protonados se liguem a grupos aniônicos dos microrganismos, quando entram em contato com os fluidos fisiológicos, ocasionando a aglutinação das células microbianas e inibição do crescimento (CLEASEN; WHILHELMS; KULICKE 2006).

Para Rosendo (2016), a quitosana pode reduzir o tempo de coagulação sanguínea, sendo possivelmente pelo fato da quitosana agregar tanto as plaquetas como os eritrócitos, pela interação entre as cargas positivas dos grupos amínicos livres com as cargas negativas dos receptores das hemácias. O mesmo autor ainda afirma que essa ação sobre as plaquetas produz um efeito benéfico, que é a liberação do fator de crescimento derivado de plaquetas AB e fator de transformação do crescimento $\beta 1$, que desempenham papel importante na cicatrização.

Em virtude de suas propriedades e dos possíveis materiais obtidos, a quitosana é reconhecida como um biomaterial bastante promissor, principalmente em respeito a produtos relacionados com a cicatrização (CROISIER; JERÔME, 2013).

A quitosana é um dos biomateriais mais usados em pele (SIQUEIRA, 2018). Por promover a infiltração de células polimorfonucleares e estimular fortemente a proliferação de fibroblastos da pele humana, auxilia na cicatrização de feridas (GEORGOPOULOU et al.,

2018). De acordo com Mayol et al. (2014) verifica-se a colaboração em todas as fases no processo de cicatrização.

2.2.3 Aplicações da quitosana

A quitosana tem sido aplicada nas mais diversas áreas, como na agricultura (mecanismos defensivos e adubo para plantas), no tratamento de águas (floculante para clarificação, remoção de íons metálicos, polímero ecológico e remoção de odores), na indústria alimentar (fibras dietéticas, redutor de colesterol, conservante, fungicida e bactericida, revestimento para frutos), na cosmética (exfoliante para a pele, tratamento do acne, hidratante capilar, creme dental) e biofarmacêutica (imunológico, antitumoral, hemostático e anticoagulante) (TAVARIA et al., 2013). Mas para Azevedo et al. (2007) sua maior aplicação é na área biomédica, sendo utilizada em suturas cirúrgicas, implantes dentários, reconstituição óssea, lentes de contato, liberação controlada de medicamentos e encapsulamento de materiais.

Foram realizados estudos por Khor e Lim (2003) sobre a utilização da quitosana em vários tipos de implantes (ortopédico e odontológico), na reconstituição de tecidos e liberação controlada de drogas, uso como cicatrizante e biocompatibilizante entre tecidos, comprovando assim o uso promissor desse material em diversas aplicações.

As propriedades exibidas pelas fibras de quitina e quitosana combinadas com adequadas propriedades mecânicas fazem delas uma excelente alternativa para aplicações como material de sutura (MENEZES, 2014).

2.3 Glucosamina

A glucosamina é originada a partir da hidrólise da quitina ou quitosana, esse aminomonossacarídeo é solúvel em água (SILVA, 2019). É também um elemento natural que compõe as glicoproteínas presentes em tecidos conjuntivos e mucosa gastrointestinal, além de ser um precursor para açúcares amino no corpo humano (XING et al., 2006). No organismo ela é produzida através da adição de um grupo amino à glicose, que depois é acetilada em N-

acetil-glucosamina. Pode ser encontrada como sulfato de glucosamina, cloridrato de glucosamina e N-acetil-glucosamina (HUNGERFORD; VALAIK, 2003).

Os estudos mostram que os compostos de glucosamina apresentam benefícios sobre as células da pele, por aumentar a produção de ácido hialurônico e promover a proliferação e síntese de colágeno pelos fibroblastos, acelerando o processo de cicatrização de feridas (CHEN et al., 2008; SCHOUKENS et al., 2019). Outras pesquisas evidenciam as propriedades anti-inflamatórias da glucosamina e seus derivados, sendo a inibição da ativação da sinalização do NF- κ B o mecanismo mais descrito para esses efeitos (MEININGER et al., 2000).

Já existem pesquisas avaliando curativos a base de quitosana e glucosamina, sendo isso possível devido esse material possuir propriedades biocompatíveis, biodegradáveis, efeito hidratante, propriedades anti-inflamatórias, hemostáticas e biológicas como, bactericidas e fungicidas, podendo assim acelerar a cicatrização de feridas (SILVA et al., 2006; SEZER et al., 2007; JAYAKUMAR et al., 2011; OUYANG et al., 2018; SCHOUKENS, 2009).

Qian et al. (2013) sugerem que uma associação de glucosamina com quitosana pode potencializar seus efeitos terapêuticos, uma vez que os mesmos observaram em seu estudo que com o aumento da concentração de quitosana ocorria maior liberação de glucosamina.

2.4 Fios de sutura

De acordo com Barros et al., (2011) a palavra sutura é atribuída para todo material usado com o intuito de aproximar as bordas de uma ferida, auxiliando na cicatrização por primeira intenção. O mesmo autor ainda afirma que essa é uma técnica utilizada há mais de 4.000 anos, tendo evoluído muito no que diz respeito aos materiais escolhidos.

As suturas mantêm as bordas das feridas aproximadas e estabilizadas por um período de tempo suficiente para que ocorra a recuperação da força tênsil natural, favorecendo a cicatrização e assegurando o retorno da função do tecido (KUMAR et al., 2013).

Para a realização das suturas existem diversos fios com diferentes características. De acordo com Kumar et al. (2013) a escolha equivocada do material de sutura pode comprometer a cicatrização e o sucesso do procedimento cirúrgico. A realização da escolha

do material de sutura a ser utilizado deve ser com base nas propriedades biológicas dos tecidos, nas características físicas e biológicas dos fios e nas condições da ferida a ser fechada (MEDEIROS; ARAÚJO-FILHO; CARVALHO, 2016).

Um fio de sutura deve apresentar diversas características para se tornar ideal, como: não causar trauma ao tecido, não ter propriedades de capilaridade e manter as suas propriedades após esterilização e durante o armazenamento, ter uma boa resposta aos requisitos mecânicos (como elasticidade e força), e ainda deve possuir uma taxa de degradação ajustada à taxa de recuperação do tecido na zona da ferida ou incisão (JESUS, 2012).

Ainda deve ser considerado a elasticidade, plasticidade, força do nó, memória, pliability, coeficiente de atrito, reação tecidual (GREEMBERG; CLARK, 2009), esterilidade, manuseio e custos (MATICIC et al., 2005). Apesar de ainda não existir um material que atenda todas essas características ideais, o conhecimento das propriedades dos fios facilita na escolha para cada propósito.

Para Saito et al. (2006), a biocompatibilidade do material é uma das questões fundamentais que deve ser considerada na escolha do fio de sutura, onde permite estudar a resposta biológica e a escolha ideal para cada situação, facilitando assim para que o processo de cicatrização não seja prejudicado. Levando em conta que o contato do fio com a ferida pode levar a uma reação tecidual, isquemia, promover a absorção e disseminação de secreções e microrganismos, e induzir a formação de aderências (GREEMBERG; CLARK, 2009).

Os fios de sutura podem ser classificados conforme alguns parâmetros que condizem com sua origem, estrutura e permanência nos tecidos. Assim, com relação a sua origem podem ser naturais ou sintéticos, quanto à degradação nos tecidos são absorvíveis ou inabsorvíveis, e considerando a configuração física de seus filamentos podem ser multifilamentares e monofilamentares (DENNIS et al., 2016; MEDEIROS; ARAÚJO-FILHO; CARVALHO, 2016).

Os fios absorvíveis podem ficar nos tecidos sem a necessidade de sua remoção (PETERSON et al., 2005), eles perdem toda sua força tênsil em até 3 meses (GREEMBERG; CLARK, 2009). Os materiais absorvíveis de origem orgânica são destruídos através de proteólise, diferentemente dos sintéticos que sofrem hidrólise, e por esse motivo causam menos reação inflamatória e têm sido cada vez mais utilizados (BARROS et al., 2011).

Os fios absorvíveis sintéticos possuem maior padronização de degradação da força tênsil, menor velocidade de absorção e menor indução de reação tecidual (GREEMBERG;

CLARK, 2009). Para Medeiros; Araújo-Filho; Carvalho (2016), o surgimento desses fios foi muito promissor, devido a uma série de fatores: desencadear uma reação inflamatória menor que os absorvíveis naturais, manter resistência até a finalização do processo de cicatrização, apresentarem uma qualidade mecânica dos nós padronizada, serem disponíveis em tempos de absorção curto, médio e longo, o que possibilita ao cirurgião escolher o fio adequado para cada caso.

Os fios monofilamentares são mais vantajosos, pelo fato dos multifilamentares proporcionarem condições favoráveis para o crescimento de bactérias nos espaços entre os filamentos levando ao risco de desenvolver infecção, e ainda induzir maior reação tecidual no momento da transfixação do tecido (KATZ; IZHAR; MIRELMAN, 1981; HENNESSEY et al., 2012).

A escolha do uso do fio absorvível, inabsorvível, monofilamentar ou multifilamentar depende de diversos fatores, devendo considerar o tempo para a ferida cicatrizar, a tensão que o tecido suportará durante a cicatrização e se a necessidade do fio de sutura é temporária ou permanente para garantir o suporte mecânico (MEDEIROS; ARAÚJO-FILHO; CARVALHO 2016).

REFERÊNCIAS

- AGNOL, M. A. D. **Estudo comparativo entre os efeitos biomoduladores do led e do laser em feridas cutâneas de ratos portadores de diabetes induzido**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica)- Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento. 122f. Universidade de Vale do Paraíba. São José dos Campos. 2008.
- ALVES, A. P. Fio de quitosana: propriedades mecânicas e efeitos na cicatrização tecidual em coelhos. **Dissertação** (Mestrado em Medicina Veterinária)- Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). 2016.
- AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; FOOK, M. V. L.; COSTA, A. C. F. M. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 2.3, p. 27–34, 2007.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 41, n. 1, 2005.
- BARROS, M.; GORGAL, R.; MACHADO, A. P.; CORREIA, A.; MONTENEGRO, N. Princípios básicos em cirurgia: Fios de sutura. **Acta Med Port**. v. 24, n. 4, p. 1051-1056, 2011.
- BERGMANN, C. P.; STUMPF, A. Biomateriais. Em: Cerâmica dental. Tópicos em mineração, metalurgia e engenharia de materiais. **Springer**. Berlim. Heidelberg. Cap. 2, p. 9-13, 2013.
- BELDON P. Basic science of wound healing. **Surgery**. 28(9):409-12. 2010.
- COSTA, T. A. C.; ANDRADE, A. L.; BINOTTO, T. E.; PLEPIS, A. M. G.; BEVILACQUA, L.; SOUZA, W. M. Clinical and morphometric evaluations of the angiogenic capacity of chitosan membrane in rabbit corneas. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**. v. 69, n. 6, 2006.
- CHAPONNIER, C.; GABBIANI, G. Pathological situations characterized by altered actin isoform expression. **Journal of Pathology**. Sussex. v. 204, n. 4, p. 386-395, 2004.
- CHEN, R. H.; HSU, C. N.; CHUNG, M. Y.; TSAI, W. L.; LIU, C. H. Effect of different concentrations of collagen, ceramides, N-acetyl glucosamine, or their mixture on enhancing the proliferation of keratinocytes, fibroblasts and the secretion of collagen and/or the expression of mRNA of type I collagen. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 16, n. 1, p. 66–74, 2008.
- CLEASEN, C.; WHILHELMS, T.; KULICKE, W. M. Formation and characterization of chitosan membranes. **Biomacromolecules**. v. 7, p. 3210-3222, 2006.
- COSTA, T. A. C.; ANDRADE, A. L.; BINOTTO, T. E.; PLEPIS, A. M. G.; BEVILACQUA, L.; SOUZA, W. M. Clinical and morphometric evaluations of the angiogenic capacity of chitosan membrane in rabbit corneas. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 69, n. 6, 2006.
- CROISIER, F.; JÉRÔME, C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, n. 4, p. 780-792, 2013.
- DEEPA, N.; JAYAKUMAR, R.; CHENNAZHI, K.P. Versatile carboxymethyl chitin and chitosan nanomaterials: a review. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 6, n. 6, p. 574-598, 2018.
- DEMOULIERE, A.; CHAPONNIER, C.; GABBIANE, G. Tissue repair, contraction and myofibroblast. **Wound Repair and Regeneration**. Saint Louis. v. 13, n. 1, p. 7-12, 2005.

DENNIS, C.; SETHU, S.; NAYAK, S.; MOHAN, L.; MORSI, Y. Y.; MANIVASAGAM, G. Suture materials - Current and emerging trends. **J Biomed Mater Res A**. v. 104, n. 6, p. 1544-59, 2016.

DIAS, T. A. Gel de Quitosana à 2% na cicatrização de feridas cutâneas em ratas diabéticas. **Dissertação** (Mestrado). Mestrado em Ciência Animal. Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Goiânia. 2012.

DIETER, M. F. Ação do medicamento canova na cicatrização do dorso de camundongo após incisão e sutura: avaliação microscópica. **Dissertação** (Mestrado). Universidade Federal do Paraná; Curitiba 2005.

DI COLO, G. D.; ZAMBITO, Y.; BURGALASSI, S.; NARDINI, I.; SAETTONE, M. F. Effect of chitosan and of N-carboxymethylchitosan on intraocular penetration of topically applied ofloxacin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 273, p. 37-44. Apr, 2004.

DONG, H. S.; QI, S. J. Realising the potential of graphene-based materials for biosurfaces – A future perspective. **Biosurface and Biotribology**, v. 1, n. 4, p. 229-248, 2015.

ENOCH, S.; LEAPER, D. J. Basic science of wound healing. **Surgery**. v. 26, n. 2, p. 31-7, 2008.

FERREIRA, M. L. G. Estudo comparativo entre os fios de ácido poliglicólico e poliglactina na ileocistoplastia em cães (*Canis familiaris*). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 12, p. 84-88, 2005.

GANTWERKER, E. A.; HOM, D.B. Skin: histology and physiology of wound healing. **Facial Plast Surg Clin North Am**. v. 19, n. 3p. 441-53, 2011.

GARZOTO, C. K. **Wound Management. Small Animal Critical Care Medicine**. Eds. SILVERSTEIN, D.; HOPPER, K. Saunders Elsevier. Cap. 6, p. 676-686, 2009.

GARROS, I. C.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA, E. M.; TENÓRIO, S. B.; TORRES, O. G. M.; AGULHAM, M. A.; ARAÚJO, A. C. F.; SANTIS-ISOLAN, P. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, p. 55-65, 2006.

GEORGOPOULOU, A.; KALIVA, M.; VAMVAKAKI, M.; CHATZINIKOLAIDOU, M. Osteogenic Potential of Pre-Osteoblastic Cells on a Chitosan-graft-Polycaprolactone Copolymer. **Materials (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 4, Mar., 2018.

GIL, M. H.; FERREIRA, P. Polissacarídeos como biomateriais. **Química 100**. jan./mar., 2006.

GODEIRO, J. R. G. Reação tecidual induzida pelos fios de quitosana e náilon em ratas (*Rattus norvegicus*). **Dissertação** (Mestrado em Ciência Animal)- Universidade Federal do Semi-Árido (UFERSA). 2013.

GODEIRO, J. R. G. **Estudo comparativo da reação tecidual entre fios de nylon e quitosana em suturas no peritônio de ratos**. 2010. 38f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido. 2010.

GOY, R. C.; BRITTO, D.; ASSIS, O. B. G. A review of the antimicrobial activity of chitosan. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. v. 19, n. 3, 2009.

GREENBERG, J. A.; CLARK R. M. Advances in suture material for obstetric and gynecologic surgery. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 2, n. 3, p. 146-158, 2009.

- GUASTALDI, A. C.; APARECIDA, A. H. Calcium phosphates of biological interest: importance as biomaterials, properties and methods for coatings obtaining. **Química Nova**. v. 33, n. 6, São Paulo. 2010.
- HARPER, D.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. **Surgery**. v. 32, n. 9, p. 445-50, 2014.
- HATANAKA, E. CURY, R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmacologia**. São Paulo, v. 88, n. 2, p. 53-58, 2007.
- HENNESSEY, D. B.; CAREY, E.; SIMMS, C. K.; HANLY, A.; WINTER, D. C. Torsion of monofilament and polyfilament sutures under tension decreases suture strength and increases risk of suture fracture. **J Mech Behav Biomed Mater**. v. 12, p. 168-173, 2012.
- HIEW, V. V.; SIMAT, S. F. B.; TEOH, P. L. The Advancement of Biomaterials in Regulating Stem Cell Fate. **Stem Cell Reviews and Reports**, v. 14, n. 1, p. 43-57, Fev., 2018.
- HOLZHEIMER, R. G. Adverse events of suture: possible interactions of biomaterials? **European Journal of Medical Research**. v. 10, p. 521-526, 2008.
- HUNGERFORD, M. W.; VALAIK, D. Chondroprotective Agents : Glucosamine and Chondroitin. **Foot Ankle Clinics**, v. 8, p. 201–219, 2003.
- JAYAKUMAR, R. A.; MENON, D. A.; MANZOOR, K. A.; NAIR, S. V. A.; TAMURA, H. B. Biomedical applications of chitin and chitosan based nanomaterials - A short review. **Carbohydrate Polymers**. v. 82, n. 2, p. 227-232, 2009.
- JAYAKUMAR, R.; PRABAHARAN, M.; MUZZARELLI, R. A. A. **Chitosan for Biomaterials II**. Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- JAYAKUMAR, R.; PRABAHARAN, M.; SUDHEESH KUMAR, P. T.; NAIR, S. V.; TAMURA, H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. **Biotechnology Advances**, v. 29, n. 3, p. 322–337, 2011.
- JESUS, P. A. A. Desenvolvimento de um novo fio de sutura à base de poliuretanos e quitosano, 2012. 85f. **Dissertação** (Mestrado em Engenharia Biomédica). Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade de Nova Lisboa, 2012.
- KAMAMOTO, F. Contração de feridas: revisão bibliográfica e estudo da contração gerada por fibroblastos normais e de queloides. **Dissertação** (Mestrado em Ciências), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.
- KATZ, S.; IZHAR, M.; MIRELMAN, D. Bacterial adherence to surgical sutures: a possible factor in suture induced infection. **Annals of Surgery**, v. 194, n.1, p.35-41,1981.
- KELECHI, T. J.; MUELLER, M.; HANKIN, C. S.; BRONSTONE, A.; SAMIES, J. A randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine-derived membrane material in patients with venous leg ulcers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 6, p. 209–215, 2012.
- KHOR, E.; LIM, L. Y. Implantable applications of chitin and chitosan. **Biomaterials**, v. 24, n. 13, p.2339-2349, 2003.
- KUMAR, M. S.; NATTA, S.; SHANKAR, G.; REDDY, S. H. K.; VISALAKSHI, D.; SESHIAH. Comparison between silk sutures and cyanoacrylate adhesive in human mucosa: a clinical and histological study. **Journal of International Oral Health**, v. 5, n. 5, p. 95-100, 2013.

KUMAR, V.; ABBAS, A. Q.; FAUSTO, N. Inflammation. In: ROBBINS e COTRAN. **Pathologic Basis of Disease**. Ed.7. Philadelphia. Elsevier Saunders. Cap.2-3, p47-118. 2005.

LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. D. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**. v. 32, p. 672-678, 2009.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of Acute Wound Healing. **Clinics in Dermatology**. v. 25, n.1, p. 9-18, 2007.

LIMA, C. F. Potenciais aplicações da quitosana nas áreas de biotecnologia, agroindústria e farmacêutica. **Trabalho de conclusão de curso** (Graduação em Engenharia Química). Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo. 42p. Lorena, 2015.

MATIČIĆ, D.; KRESZINGER, M.; PIRKIĆ, B.; VNUK, D.; RADSIK, B.; GRACNER, D. Comparative study of skin closure in dogs with polypropylene and polyglactin 910. **Veterinarski Arhiv**. v. 75, n. 5, p. 383-390, 2005.

MAYOL, L.; DE STEFANO, D.; CAMPANI, V.; DE FALCO, F.; FERRARI, E.; CENCETTI, C.; MATRICARDI, P.; MAIURI, L.; CARNUCCIO, R.; GALLO, A.; MAIURI, I. M. C.; DE ROSA, G. Design and characterization of a chitosan physical gel promoting wound healing in mice. **J Mater Sci Mater Med**. v. 25, n.6, p. 1483-93, 2014.

MEDEIROS, A. C.; ARAÚJO-FILHO, I.; CARVALHO, M. D. F. Surgical Sutures. **Journal of Surgical and Clinical Research**. v. 7, n. 2, 2016.

MEININGER, C. J.; KELLY, K. A.; LI, H.; HAYNES, T. E.; WU, G. Glucosamine inhibits inducible nitric oxide synthesis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 279, n. 1, p. 234-239, 2000.

MENDES, A. A.; OLIVEIRA, P. C.; CASTRO, H. F.; GIORDANO, R. L. C. Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 831-840, 2011.

MENESES, R. L. Desenvolvimento de fibras de quitina para aplicação como fios de sutura. **Dissertação**- (Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais), Universidade Federal de Campina Grande. 2014.

MENG, S.; LIU, Z.; ZHONG, W.; WANG, Q.; DU, Q. Phosphorylcholine modified chitosan: Appetent and safe material for cells. **Carbohydrate polymers**. 70(1), pp. 82-88. 2007.

MORAIS, L. O. FRIEDRICH, K.; MELCHIOR, S. C.; SILVA, M. F.; GEMAL, A. L.; DELGADO I. F. (2013). Adverse events and technical complaints related to surgical sutures marketed in Brazil.. **Revista Visa em Debate**. v.1, n.2, p.35-45. 2013.

MOURA, C.; MUSZINSKI, P.; SCHIMIDT, C.; ALMEIDA, J.; PINTO, L. Quitina e quitosana produzidas a partir de resíduos de camarão e siri: avaliação do processo em escala piloto. **Vetor**, Rio Grande. v. 16, p. 37-45, 2006.

MUTSCHLER, W. Physiologie und Pathophysiologie der Heilung von Defektwunden. **Der Unfallchirurg**. v. 115, n. 9, p. 767-773, 2012.

NASCIMENTO, L. F.; BARBOSA, M.; SILVA, R. S. A.; CORDEIRO, V. A. Estrias. **Ver. Presonalité**, nº54, Ano X, 2007.

- OKAMOTO, T.; YABUSHITA, L. K.; NAKAMA, H. H.; OKAMOTO, R. Wound healing process after incision and suture with Polyglactin 910 and polyglycaprone 25 threads: A microscopic and comparative study in rats. **Revista Odontológica de Araçatuba**. v. 24, n.2. 2003.
- OUYANG, Q. Q.; HU, Z.; LIN, Z. P.; QUAN, W. Y.; DENG, Y. F. Chitosan hydrogel in combination with marine peptides from tilapia for burns healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 112, p. 1191–1198, 2018.
- OSBORN, D.A.; WILLIAMS, T.R.; CRAIG, B.M. Cesarean scar pregnancy: sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment. **J Ultrasound Med**. 31(9):1449-56. 2012.
- PAGANELA, J. C.; RIBAS L, M.; SANTOS, C. A.; FEIJÓ, L. S.; NOGUEIRA, C. E. W.; FERNANDES, C. G. Abordagem clínica de feridas cutâneas em equinos. **RPCV**. v. 104, p. 569-572), 2009.
- PANOBIANCO, M.S.; SAMPAIO, B.A.L.; CAETANO, E.A.; INOCENTI, A.; GOZZO, T.O. Comparação da cicatrização pós-mastectomia entre mulheres portadoras e não-portadoras de diabetes mellitus. **Rev. Rene**. v. 11, p. 15-22, 2012.
- PAVLETIC, M. M. Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive. **Surgery**. 3 ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell. p. 697, 2010.
- PERANTEAU, W. H. ZANGH, L. MUVARAC, K. BADILLO, A. T. RADU, A. ZOLTICK, P. W.; LIECHTY, K. W. IL- 10 overexpression decreases inflammatory mediator and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. **Journal of Investigative Dermatology**. Baltimore. V.128, n.7. p. 1852-1860. 2008.
- PETERSON, L. J.; ELLIS, E.; HUPP, J. R.; TUCKER, M. R. **Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea**. Tradução da 4 ed. 816pág. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
- PINHO, R.P.P. Aplicações de quitosana como biomaterial. **Dissertação** de Mestrado- Universidade Fernando Pessoa (UFP), Faculdade de Ciência e Saúde. Porto 2016.
- PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. Biomaterials: types, application, and market. **Quím. Nova**. v. 38, n.7, São Paulo, 2015.
- PRESTES, M.A. Cicatrização de feridas por segunda intenção em dorso de ratos utilizando curativo com prata iônica e nanocristalina. **Tese** (Doutorado). Pós-graduação em peincípios de cirurgia. Faculdade Evangélica do Paraná. Curitiba. 2015.
- QIAN, S.; ZHANG, Q.; WANG, Y.; LEE, B.; BETAGERI, G. V. Bioavailability enhancement of glucosamine hydrochloride by chitosan. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 455, p. 365–373, 2013.
- ROSENDO, R. A. Desenvolvimento e caracterização de *scaffolds* de quitosana / *Cissus verticillata* (L.) Nicolson & C.E. Jarvis. **Tese** (Doutorado). Doutorado em Ciências e Engenharia de Materiais. Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande. p. 181. 2016.
- SAITO, C. T. M. H.; BERNABÉ, P. F. E.; OKAMOTO, R.; OKAMOTO, T. Reação do tecido conjuntivo subcutâneo de ratos aos fios de sutura Poliglecaprone 25 (monocryl) e Poliglactina 910 (vicryl). **Salusvita**. Bauru, v. 26, n. 2, 2006.
- SANDENBERG, T.; MÜLLER, S.S.; SILVARES, P.R.A.; MENDONÇA, A.B.; MORAES, R.R.L. Assessment of me chanical propertis and dimensions of suture threads utilized in orthopedic surgeries. **Acta Ortop. Bras**. 2003.

SANTOS, J. E. Preparação, caracterização e estudos termoanalíticos de bases de Schiff biopoliméricas e seus complexos de cobre. **Tese** (Doutorado em Ciências - Área Química Analítica - Departamento de Química), 124f. Universidade Federal de São Carlos. São Carlos. 2004.

SCHMITT, F. **Regeneração e Cicatrização** – Aula de Biopatologia, 16 de out. de 2006. 12 f. Notas de Aula. Acesso em: 20 de maio de 2019. Disponível em: < https://users.med.up.pt/~cc04-10/biopatteoricas/Aula6_RegeneracaoCicatrizacao.pdf >.

SCHOUKENS, G. **Bioactive dressings to promote wound healing** In: RAJENDRAN, S. (2009). *Advanced Textiles for Wound Care*. Amsterdam: The Netherlands. p.114-152. 2009.

SEZER, A. D.; HATIPOĞLU, F.; CEVHER, E.; OĞURTAN, Z.; BAŞ, A. L. Chitosan Film Containing Fucoïdan as a Wound Dressing for Dermal Burn Healing : Preparation and In Vitro / In Vivo Evaluation. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 2, p. 1–8, 2007.

SILVA, M. C. *Biofios: fios de sutura biodegradáveis de quitosana como sistema de liberação controlada de n-acetil-d-glucosamina*. **Tese** (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais)- Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande. 2019.

SILVA, H. S. R. C.; KÁTIA, S. C. R.; FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 776–785, 2006.

SIQUEIRA, R. R. **Avaliação in vivo da biocompatibilidade de membranas de quitosana / *cissus verticillata* (L) Nicolson & c.e. jarvis**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia). Universidade Federal de Campina Grande. 2018.

SPIN-NETO, R.; PAVONE, C.; FREITAS, R. M.; MARCANTONIO, R. A. C.; MARCANTONIO-JÚNIOR, E. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. **Revista de Odontologia da UNESP**. v. 37, n. 2, p. 155-161, 2008.

TAVARIA, F. K.; COSTA, E. D.; PINA-VAZ, I.; CARVALHO, M. F.; PINTADO, M. M. Quitosana como biomaterial odontológico: estado da arte. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**. v. 29, n. 1, p. 110-120, mar. 2013.

UENO, H.; MURAKAMI, M.; OKUMURA, M.; KADOSAWA, T.; UEDE, T.; FUJINAGA, T. Chitosan accelerates the production of osteopontin from polymorphonuclear leukocytes. **Biomaterials**, v. 22, n.12, p. 1667-1673, 2001.

YOUNG, A.; MCNAUGHT, C.E. The physiology of wound healing. **Basic science**. v.29, n. 10, p. 475-479, 2011.

XING, R.; LIU, S.; GUO, Z.; YU, H.; LI, C. The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1706–1709, 2006.

YOUNG, T. The healing process: nurses hares familiar with the management of wounds as they pass through the different stages of the healing process but do they understand the physiology behind tissue growth and repair as well as they could. **Journal of Practical Nursing**. Saint Louis. v. 22, n. 10, p.38-40, 2001.

WASUPALLI, G. K.; VERMA, D. Molecular interactions in self-assembled nano-structures of chitosan-sodium alginate-based polyelectrolyte complexes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 114, p. 10-17, 2018.

WILLIAMS, J. Wound Healing: Tendons, ligaments, bone, muscles and cartilage. **In canine Rehabilitation Physical Therapy**. Eds. MILLIS, D.; LEVINE, D.; TAYLOR, R. Saunders. p. 100-110, 2004

3 ARTIGO

Avaliação da cicatrização utilizando um fio de sutura de quitosana com glucosamina em pele de ratos (*Rattus norvegicus*)

Mikaelly Fernanda de Medeiros, Luanna Abílio Diniz Melquíades de Medeiros, Rosana Araújo Rosendo, Elizandra Silva da Penha.

Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Av. Universitária, SN, Santa Cecília, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail do correspondente: luannaabiliod@gmail.com.

Resumo

A quitosana e a glucosamina são materiais de origem natural que possuem diversas características que possibilitam boas perspectivas no seu uso como fio de sutura, diante disso objetivou-se avaliar a cicatrização tecidual em pele de ratos utilizando um fio de sutura de quitosana com glucosamina. Foram utilizados 36 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*, distribuídos em quatro grupos de acordo com o material utilizado na sutura da pele, sendo o grupo Q (fio de quitosana), grupo QG (fio de quitosana associado à glucosamina), grupo C (fio comercial catgut[®]) e grupo SS (sem sutura). Cada animal fazia parte de dois grupos, sendo realizado 2 incisões longitudinais de 2 cm na região dorsal, a incisão do lado direito representava um grupo e a do lado esquerdo outro. Os animais foram acompanhados e eutanasiados em diferentes períodos de tempos (7, 14 e 28 dias) após a sutura. Em seguida foram retiradas amostras do tecido cicatricial para a avaliação histológica. No exame macroscópico verificou-se ocorrência de edema nos animais dos grupos C e SS, e uma menor resposta inflamatória e cicatrização mais rápida nos grupos Q e QG. Na avaliação histológica a intensidade do infiltrado inflamatório foi maior no grupo C ($p=0,042$), e a reação do tecido de granulação ($p=0,015$) e o processo de reparo ($p=0,003$) foram piores no grupo C com diferença significativa com os grupos QG e SS. Os resultados indicaram que o fio de quitosana associado a glucosamina, como alternativa para ser utilizado na prática cirúrgica.

Palavras-chave: Quitosana, sutura, glucosamina.

1 INTRODUÇÃO

As lesões teciduais podem ser provocadas por agentes mecânicos, térmicos, químicos e bacterianos (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008). Independente da natureza da lesão, desencadeiam-se uma série de eventos e alterações na composição físico-química do microambiente, na continuação do processo ocorre migração de células circulantes e de áreas adjacentes para o tecido lesado (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

O processo de cicatrização tecidual ocorre de forma complexa, englobando uma série de eventos celulares e moleculares para restaurar as características naturais do tecido e reestabelecer a sua funcionalidade; ocorrendo em três fases: 1- inflamatória, 2- proliferativa e 3- de maturação e remodelamento (YOUNG; MCNAUGHT, 2011).

O fio de sutura é um material invasivo utilizado para aproximar as bordas da ferida, até a fase a proliferativa da cicatrização (MORAIS et al., 2013). Eles podem ser produzidos a partir de material sintético ou natural e devem apresentar algumas características ideais como: segurança no nó, resistência a tração e durante a fase de cicatrização, mínima reação tecidual, fácil manuseio e baixo risco de infecção (SANDENBERG; MÜLLER; SILVARES; MENDONÇA; MORAES, 2003). Quanto a degradação que os fios de sutura sofrem no tecido, são classificados em absorvíveis e não- absorvíveis, podendo ser originados de fibras naturais ou materiais sintéticos (MEDEIROS; ARAÚJO-FILHO; CARVALHO, 2016).

Os fios absorvíveis têm despertado interesse pelo fato de serem biodegradáveis e não necessitar que o paciente retorne ao ambiente cirúrgico para sua remoção (FERREIRA, 2005). Entre os fios absorvíveis, os sintéticos causam uma reação tecidual mais baixa que os naturais, mantêm sua resistência até que sejam totalmente absorvidos, além de serem disponíveis com tempo de absorção curto, médio e longo (MEDEIROS et al., 2016). De acordo com Holzheimer (2008) em alguns casos a permanência desse fio em contato com os tecidos pode provocar inflamação, granulação, fístula e abscessos sanados apenas após a remoção. Embora ultimamente os fios absorvíveis sintéticos tenham ganhado destaque, os fios de fibras naturais continuam sendo usados com bons resultados (MEDEIROS et al., 2016). Por isso que vários estudos estão sendo realizados em busca de identificar o fio absorvível mais seguro e adequado para cada lesão.

Dentre os materiais de origem natural destaca-se a quitosana, que é um biopolímero extraído da quitina; esta é um polissacarídeo presente no exoesqueleto de crustáceos, encontrado com grande abundância na natureza (MOURA; MUSZINSKI; SCHIMIDT; ALMEIDA; PINTO, 2006) e que possui em sua constituição unidades D-glucosamina (COSTA et al., 2006).

A quitosana é promissora para muitas áreas, Khor e Lim (2003) realizaram estudos sobre sua utilização em implantes e reconstituição de tecidos; Di Colo; Zambito; Burgalassi; Nardini e Saettone (2004) utilizaram a quitosana como veículo para fármacos, Godeiro (2010) investigou a reação do fio de sutura de quitosana em peritônio de ratos e Godeiro (2013) fez

outro estudo com o mesmo fio em pele e subcutâneo de ratos. Alves (2016) avaliou as propriedades biomecânicas do fio de sutura de quitosana e sua influência no processo de reparação tecidual em coelhos.

O uso da quitosana para produzir biomaterias tem sido motivo de muitas pesquisas, devido esses polímeros naturais poderem ser utilizados em diversas aplicações e apresentarem várias vantagens com relação a biocompatibilidade e biodegradabilidade (AZEVEDO; CHAVES; BEZERRA; FOOK; COSTA, 2007). Além disso todas as características da quitosana fazem com que ela seja um excelente biomaterial que pode ser incorporado em fios de sutura (PINHO, 2016). A glucosamina que é um amino-monossacarídeo formado a partir da hidrólise da quitina ou quitosana, de acordo com os estudos apresentam benefícios sobre as células da pele, aumenta a produção de ácido hialurônico e promove a proliferação e síntese de colágeno pelos fibroblastos, acelerando o processo de cicatrização de feridas (KELECHI; MUELLER; HANKIN; BRONSTONE; SAMIES, 2012).

Os estudos citados acima mostram várias propriedades da quitosana e da glucosamina justificando o uso das mesmas em biomateriais como o fio, buscando se obter uma boa cicatrização e o mínimo de reação tecidual. O fio cirúrgico de quitosana associado com a glucosamina pode ser uma alternativa de grande valia e para consolidar sua aplicação são necessários mais estudos avaliando sua atividade no processo de reparação tecidual. Diante disso objetivou-se avaliar a cicatrização tecidual em pele de ratos com a utilização de um fio de sutura de quitosana com glucosamina.

2 METODOLOGIA

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA, do Centro de Saúde e Tecnologia Rural - CSTR/UFCG, Patos - Paraíba, sob o número nº 068-2017 (Anexo A). Para a realização deste estudo foram utilizados 36 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), adultos, com peso entre 250 a 300 gramas, provenientes do Biotério da UFCG, Campus Cuité. Os animais foram acomodados no gabinete para biotério INSIGHT® no LBio (Laboratório de Bioensaios) da UFCG, com temperatura de $23\pm 1^{\circ}\text{C}$, umidade de 41%, mantidos durante todo o período experimental com dieta sólida (ração Labina Presence) e água “ad libitum”. Os fios cirúrgicos de quitosana e quitosana associada à N-Acetil-D-

glucosamina (0,2 gramas) (GlcNAc) foram fornecidos pelo CERTBIO, a quitosana nesses fios era a 4%. Os animais foram distribuídos em quatro grupos de acordo com o material utilizado na síntese da pele: Grupo Q (sutura com fio de quitosana), Grupo QG (sutura com fio de quitosana associado com glucosamina), Grupo C (sutura com fio comercial Catgut®) e Grupo SS (sem sutura). Os animais foram acompanhados e eutanasiados em diferentes períodos de tempos (7, 14 e 28 dias) após a realização da sutura.

Para realização da intervenção cirúrgica, os animais foram anestesiados de acordo com o Guia de anestesia e analgesia em animais de laboratório da UNIFESP, por injeção intraperitoneal da mistura de cloridrato de cetamina a 10% (Ketamin®) (100mg/kg), cloridrato de xilazina a 2% (Calmun®) (10mg / kg) e 0,15mL de cloreto de sódio a 0,9%. A seguir foi feita a tricotomia da região do dorso direito e esquerdo do animal, e a antisepsia da área cirúrgica com solução de clorexidina à 2%. Foram realizadas 2 incisões longitudinais na região dorsal do animal, com lâmina de bisturi número 15, uma de cada lado acompanhando a linha mediana, com extensão de 1,5 cm atingindo o tecido subcutâneo. Em seguida, o tecido foi divulsionado com o auxílio de uma tesoura de ponta romba (SAITO; BERNABÉ; OKAMOTO; OKAMOTO, 2006). Posteriormente, para os Grupos Q, QG e C foi feita a aproximação das bordas da ferida e a sutura com 3 pontos simples, no Grupo SS a incisão não foi suturada. Em 18 animais foram realizadas as suturas no lado direito com fio de quitosana com glucosamina (QG) e no lado esquerdo com fio de quitosana (grupo Q), nos 18 animais restantes o lado esquerdo foi suturado com o fio comercial Catgut® (grupo C ou controle positivo) e o lado direito não foi realizado sutura (grupo SS ou controle negativo). Após tal processo, os ratos receberam medicação analgésica de Dipirona Sódica 500mg/mL, duas gotas e foram acomodados em caixas no gabinete.

Os animais foram observados diariamente, sendo feita uma avaliação macroscópica da ferida e fotografias. Decorridos os tempos de 7, 14 e 28 dias após o ato operatório, 6 animais de cada grupo foram eutanasiados, utilizando cloridrato de cetamina (Ketamin®)(100mg / kg) e cloridrato de xilazina (Calmun®) (10mg / kg), via intraperitoneal, seguindo o protocolo de eutanásia da Universidade do Oeste de Santa Catarina (Anexo B). Depois foi realizada a técnica de deslocamento cervical de acordo com o *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition*¹⁶. A comprovação da eutanásia ocorreu pela ausência do reflexo palpebral, de movimentos torácicos e de batimentos cardíacos durante três minutos.

Em seguida ocorreu a remoção das amostras do tecido cicatricial circundado por tecido conjuntivo adjacente, com uma margem de segurança de 5 mm a partir das bordas da

área de cicatrização. Cada peça foi armazenada em um recipiente, fixadas em solução tamponada de formol a 10% (pH 7.4), por 7 dias. Após esse período o material foi encaminhado para clivagem e confecção das lâminas histológicas, onde foi desidratado e incluído em parafina para obtenção de cortes seriados com 6 micrômetros de espessura, corados pela técnica da hematoxilina e eosina, para avaliação microscópica (OKAMOTO; YABUSHITA; NAKAMA; OKAMOTO, 2003).

As lâminas foram confeccionadas no laboratório de Patologia Animal do curso de Medicina Veterinária da UFCG, campus Patos-PB. Elas foram fotodocumentadas ao microscópio Axio Scope.A1 acoplada à câmera digital Axio Cam MRc5, controlada pelo programa Zen. 3. 2012. 4. Sendo avaliada as seguintes variáveis: tipo de inflamação (ausente, aguda= quando têm neutrófilos ou crônica= com linfócitos, plasmócitos e macrófagos), infiltrado inflamatório (ausente, leve, moderado ou intenso), processo de reparo (Satisfatório= tecido de granulação com predomínio de fibroblastos sobre as células inflamatória ou todo o tecido está organizado; ou Insatisfatório= presença do tecido de granulação com infiltrado inflamatório predominantes e desorganizado do tecido conjuntivo na área da ferida), foco de necrose (presente ou ausente), células gigantes multinucleadas (presente ou ausente) e tecido de granulação (presente= reação de granulação maior ou de corpo estranho; e ausente= sem tecido de granulação) (Quadro 1).

Quadro 1- Escores numéricos atribuídos as variáveis avaliadas no exame histológico.

VARIÁVEIS AVALIADAS						
Escore	Tipo de inflamação	Infiltrado inflamatório	Processo de reparo	Foco de necrose	Cél. gigantes multinucleadas	Tecido de granulação
0	Ausente	Ausente	Satisfatório	Ausente	Ausente	Ausente
1	Agudo	Leve	Insatisfatório	Presente	Presente	Presente
2	Crônico	Moderado	—	—	—	—
3	—	Intenso	—	—	—	—

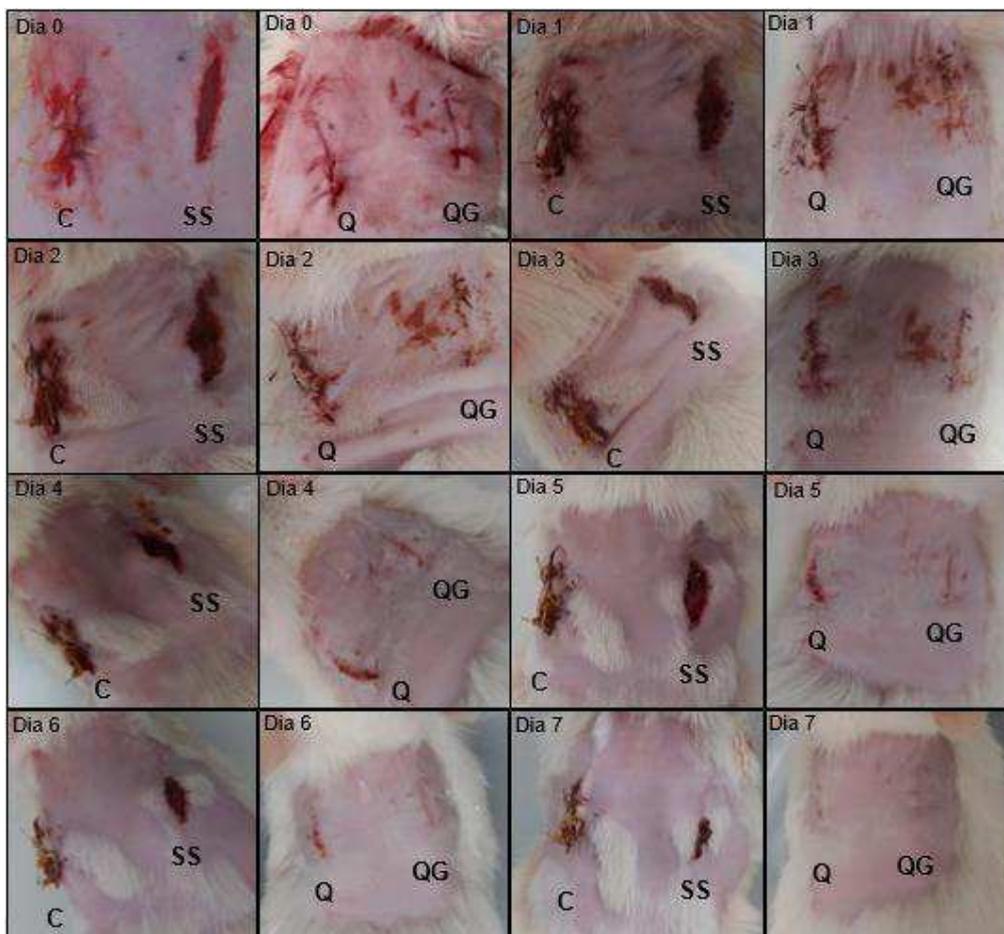
Os dados foram analisados no programa estatístico GraphPad Prism version 5.0 (San Diego, CA, USA). O método estatístico foi escolhido com base no modelo de distribuição e variância dos dados avaliados pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene, respectivamente. Os resultados dos eventos celulares não apresentaram distribuição normal, portanto, foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para determinar as diferenças entre os grupos ($P < 0,05$).

3 RESULTADOS

ANÁLISE MACROSCÓPICA – EXAME CLÍNICO

Após 7, 14 e 28 dias observou-se uma evolução satisfatória da ferida cirúrgica, sem a presença de sinais de infecção bacteriana e de secreção purulenta em nenhum dos grupos. Foi verificado a ocorrência de edema nos animais dos grupos C e SS, até por volta do quinto dia. Os animais suturados com fios de quitosana e quitosana com glucosamina apresentaram uma menor resposta inflamatória, assim também um menor tempo para que a ferida fosse totalmente fechada (Figura 1).

Figura 1- Análise macroscópica da ferida cirúrgica nos diferentes grupos avaliados.



C= Categute, SS= Sem sutura, Q= Quitosana, QG= Quitosana com glucosamina.

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Os eventos de necrose, células gigantes multinucleadas e tipo de inflamação não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais de fio de sutura com o grupo controle negativo ($P>0,05$) ao longo dos períodos experimentais (Tabela 1). Não sendo observado no exame histológico foco de necrose em nenhum dos grupos. Já sobre as células gigantes multinucleadas mesmo não tendo apresentado diferença estatística entre os grupos, pode-se ainda verificar que os poucos achados dessa célula foram na maioria em animais do grupo C de diferentes períodos.

Tabela 2- Médias dos escores atribuídos aos grupos após intervalos de 7, 14 e 28 dias, para as variáveis histológicas (tipo de inflamação, necrose e células gigantes) observadas nas suturas de pele em ratos (*rattus novergicus*).

Eventos	Tempos (dias)	Grupos				P*
		Q	QG	C	SS	
Tipo de Inflamação	7	1,66	0,66	1,66	1,33	0,229
	14	1,00	1,00	1,33	0,66	0,734
	28	0,66	0,33	1,33	0,00	0,079
Necrose	7	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000
	14	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000
	28	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000
Células Gigantes	7	0,00	0,00	0,33	0,00	0,099
	14	0,16	0,00	0,16	0,00	0,553
	28	0,00	0,00	0,16	0,00	0,391

*P indica o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn ($P<0,05$).

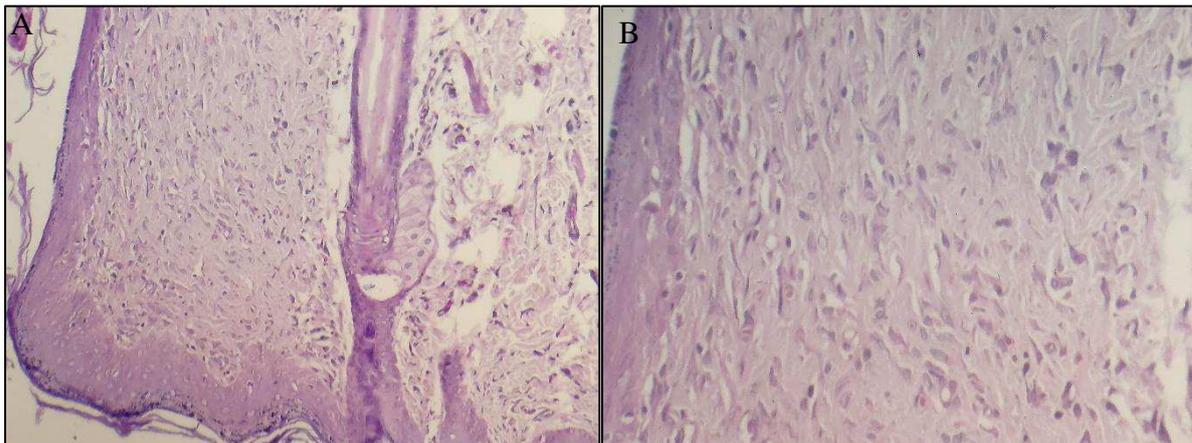
A intensidade do infiltrado inflamatório demonstrou-se maior no grupo C com diferença estatisticamente significativa com grupo SS ($P=0,042$) no período de tempo de 28 dias. (Tabela 2) (Figura 2).

Tabela 2- Médias dos escores atribuídos aos grupos após intervalos de 7, 14 e 28 dias, para a variável histológica (infiltrado inflamatório) observada nas suturas de pele em ratos (*rattus norvegicus*).

Eventos	Tempos, dias	Grupos				P*
		Q	QG	C	SS	
Infiltrado Inflamatorio	7	1,66	0,66	2,16	1,66	0,244
	14	0,66	0,66	0,83	0,33	0,678
	28	0,50 ^{AB}	0,16 ^{AB}	1,50 ^A	0,00 ^B	0,042

*P indica o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn ($P < 0,05$). A ou B, médias seguidas da mesma letra não expressam diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). AB, médias seguidas por letras diferentes expressam diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$).

Figura 1- Intenso infiltrado inflamatório no grupo C com 28 dias, observado na avaliação histológica em microscópio óptico com aumento de 200x (A) e 400x (B).



A reação do tecido de granulação foi mais presente no grupo C, que demonstrou diferença significativa com os grupos QG e SS ($P=0,015$) no período de tempo de 28 dias. Assim também como o processo de reparo que foi mais insatisfatório no grupo C com diferença significativa com os demais grupos ($P=0,003$) (Tabela 3).

Tabela 3- Médias dos escores atribuídos aos grupos após intervalos de 7, 14 e 28 dias, para as variáveis histológicas (tecido de granulação e processo de reparo) observadas nas suturas de pele em ratos (*rattus novergicus*).

Eventos	Tempos, dias	Grupos				P*
		Q	QG	C	SS	
Tecido de Granulação	7	0,50	0,33	0,83	0,50	0,383
	14	0,16	0,00	0,33	0,16	0,512
	28	0,16 ^{AB}	0,00 ^A	0,66 ^B	0,00 ^A	0,015
Processo de Reparo	7	0,33	0,16	0,16	0,50	0,546
	14	0,50	0,16	0,00	0,16	0,203
	28	0,00 ^A	0,00 ^A	0,66 ^B	0,00 ^A	0,003

*P indica o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn ($P < 0,05$). A ou B, médias seguidas da mesma letra não expressam diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). AB, médias seguidas por letras diferentes expressam diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$).

4 DISCUSSÃO

Esse trabalho é relevante, considerando que mesmo a quitosana sendo um biomaterial amplamente estudado, a avaliação do fio de sutura composto por esse material em pesquisas *in vivo* ainda se restringem a poucos estudos científicos (GUIMARÃES; ÁVILA-FILHO, 2019), ressaltando que os pesquisadores tem se intensificado na busca da melhor forma de obtenção desse fio com a perspectiva de otimizar as propriedades mecânicas e biológicas, como os estudos desenvolvidos por Li et al. (2016), Cruz et al. (2016) e Silva (2019).

É necessário cautela na interpretação de resultados da cicatrização experimental de feridas cutâneas, considerando diferenças fundamentais entre as espécies. De acordo com Warwersiket et al. (2001) ao se estudar a cicatrização em ratos um fator que deve ser levado em consideração é que a pele desses indivíduos é significativamente mais eficiente que a pele humana para regenerar-se, em grande parte por uma maior eficiência do mecanismo de contração.

A ausência de infecção bacteriana e de secreção purulenta em todos os grupos pode ser em decorrência da antissepsia realizada no ato cirúrgico, ou até mesmo por uma resistência natural que esses animais podem apresentar à infecção (GODEIRO, 2013).

No processo de cicatrização, no início do reparo da lesão tecidual ocorre a liberação de vários mediadores químicos que permitem a vasodilatação e aumento da permeabilidade

vascular, promovendo o surgimento de sinais da inflamação (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; KAMAMOTO, 2007) como a presença de edema, que foi evidenciado nos grupos C e SS. Isso pode ser devido a não estabilização da ferida pela ausência da aproximação de suas bordas nos animais sem sutura, já no grupo com fio categute, este pode provocar uma maior reação tecidual (BARROS et al., 2011), outra observação é o diâmetro espesso desse fio, uma vez que essa característica tem uma grande importância na resposta inflamatória, tendo uma reação tecidual proporcional à sua espessura (PETERSON et al., 2005).

Na primeira fase da cicatrização, em resultado a lesão e aos diversos mediadores químicos, os neutrófilos são as primeiras células a chegarem para combater os microrganismos e células mortas, tendo maior migração nas primeiras 24 horas, e interrompido-se após 72 horas, passando a serem substituídos gradativamente por macrófagos (KAMAMOTO 2007; BELDON, 2010; HARPER; YOUNG; MCNAUGHT, 2014). Isso pode justificar o fato de não ter ocorrido diferença entre os grupos dentro de cada período avaliado (7, 14 e 28 dias) predominando o processo crônico de inflamação, que pode durar por período indeterminado variando conforme os mediadores celulares e humorais envolvidos (TASAKA, 2002). Os macrófagos têm a função de finalizar o debridamento iniciado pelos neutrófilos e iniciar a transição da fase inflamatória para a proliferativa (BELDON, 2010).

A inflamação que ocorre no início da cicatrização garante a remoção de debrís e materiais estranhos do tecido, mas sua permanência prolongada pode ser prejudicial (HUAIXAN et al., 2015), podendo até retardar a deposição de fibroblastos e início da fase de fibroplasia (SANTOS et al., 2006). No presente estudo, a maior intensidade do infiltrado inflamatório no grupo categute e a maior reação de tecido de granulação com diferença estatística significativa no período de 28 dias, indica que esse fio atuou como corpo estranho, de acordo com Greenberg e Clark (2009) a intensidade da inflamação depende da natureza e características do material utilizado na sutura. Isso corrobora com o estudo de Huaixan et al., (2015), que também encontrou grande reação inflamatória inerente ao fio categute, levando até a formação de aderências. Em contrapartida Silva et al. (2017) avaliaram os fios de quitosana e categute na musculatura reto abdominal de coelhos e encontrou uma maior reação inflamatória com predominância de neutrófilos no fio de quitosana nos períodos de 15 e 30 dias. Assim também Guimarães e Ávila-Filho (2019) encontraram maior intensidade de infiltrado inflamatório e tecido de granulação com o fio de quitosana, comparando com o poliglecaprone em enterorrafias de coelhos. Essas discordâncias podem ser até devido a diferenças na preparação da quitosana utilizada no fio nesses trabalhos, pois de acordo com

Aranaz et al., (2009) a taxa de degradação e o grau de desacetilação (GD) da quitosana influenciam na resposta inflamatória, sendo que quanto maior o GD, menor será a velocidade de degradação gerando por consequência uma menor reação inflamatória.

Nas avaliações macroscópicas observou-se uma cicatrização mais rápida e com menos sinais de inflamação nos grupos Q e QG. Isso é previsto uma vez que a quitosana participa de todas as fases do reparo da ferida, podendo aumentar a formação de matriz extracelular, fomentar o crescimento celular devido as células aderirem fortemente ao polímero e proliferarem rapidamente (UENO et al., 2001), a capacidade de induzir a coagulação sanguínea (MENG et al., 2007), possuir um efeito analgésico (LARANJEIRA; FÁVERE, 2009) e atividade antimicrobiana (GOY; BRITO; ASSIS, 2009). Todas essas características podem contribuir para acelerar o processo cicatricial. Dias (2012) avaliou um gel de quitosana em feridas cutâneas em ratos e constatou uma rápida cicatrização, com a reepitelização quase completa aos 14 dias.

Foi comprovado estatisticamente menor reação do tecido de granulação nos animais do grupo QG, e sobre o infiltrado inflamatório mesmo sem diferença estatística pode-se observar médias baixas nesse mesmo grupo. Isso evidencia os efeitos positivos desse fio, considerando que a glucosamina apresenta boa atividade anti-inflamatória e hemostática (DALIRFARDOUEI; KARIMI; JAMIALAHMADI, 2016) e ainda induz a produção de ácido hialurônico (OUYANG et al., 2018). O ácido hialurônico junto com a glucosamina estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno acelerando o fechamento da ferida e assim promovendo uma rápida cicatrização (SCHOUKENS et al., 2009).

A cicatrização de feridas é um processo dinâmico caracterizado por diferentes fases: inflamatória, proliferativa e de maturação, que em certo momento podem estar sobrepostas, envolvendo múltiplos componentes celulares que atuam conjuntamente para reestabelecer a integridade do tecido lesado (LI; CHEN; KIRSNER, 2007; MESCHER, 2016). Os estudos mostram que a quitosana e a glucosamina atuam em vários fatores desse processo, e o atual trabalho traz mais uma evidência positiva sobre a utilização do fio de quitosana associado à glucosamina.

5 CONCLUSÃO

O fio de sutura de quitosana associado com glucosamina apresentou um ótimo resultado, sendo observado uma cicatrização rápida e sem complicações, apresentando uma menor reação de tecido de granulação e infiltrado inflamatório discreto, contribuindo satisfatoriamente no reparo da ferida. Isso mostra que associação da glucosamina proporcionou efeitos ainda melhores sobre o fio de quitosana na cicatrização, e indica a sua utilização como mais uma alternativa na prática cirúrgica.

REFERÊNCIAS

- ALVES, AP. (2016). *Fio de quitosana: propriedades mecânicas e efeitos na cicatrização tecidual em coelhos*. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)- Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).
- ARANAZ, I., MENGIBAR, M., HARRIS, R., PAÑOS, I., MIRALLES, B., ACOSTA, N., GALED, G., HERAS, A. (2009). Functional characterization of chitin and chitosan. *Current Chemical Biology*, 3 (2).
- AZEVEDO, VVC., CHAVES, AS., BEZERRA, DC. FOOK, MVL. COSTA, ACFM. (2007). Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, 2 (3), 27–34.
- BALBINO, CA., PEREIRA, LM., CURTI, R. (2005). Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41 (1).
- BARROS, M., GORGAL, R. MACHADO, AP., CORREIA, A., MONTENEGRO, N. (2011). Princípios básicos em cirurgia: Fios de sutura. *Acta Med Port*. 24(S4): 1051-1056.
- BELDON P. (2010). Basic science of wound healing. *Surgery*. 28(9):409-12.
- COSTA, TAC., ANDRADE, AL., BINOTTO, TE., PLEPIS, AMG., BEVILACQUA, L., SOUZA, WM. (2006). Clinical and morphometric evaluations of the angiogenic capacity of chitosan membrane in rabbit corneas. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, 69 (6).
- CRUZ, R., DE, CAL., DINIZ, LGM., LISBOA, HM., FOOK, MVL. (2016). Effect of different carboxylic acids as solvent on chitosan fibers production by wet spinning. *Revista Matéria*, 525–531.
- DALIRFARDOUEI, R., KARIMI, G., JAMIALAHMADI, K. (2016). Molecular mechanisms and biomedical applications of glucosamine as a potential multifunctional therapeutic agent. *Life Sciences*, 152, 21–29.
- DIAS, TA. (2012). *Gel de Quitosana à 2% na cicatrização de feridas cutâneas em ratas diabéticas*. (Dissertação de Mestrado). Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Goiânia.
- DI COLO, GD., ZAMBITO, Y., BURGALASSI, S., NARDINI, I., SAETTONE, MF. (2004). Effect of chitosan and of N-carboxymethylchitosan on intraocular penetration of topically applied ofloxacin. *International Journal of Pharmaceutics*, v.273, p.37-44.

- FERREIRA, MLG. (2005). Estudo comparativo entre os fios de ácido poliglicólico e poliglactina na ileocistoplastia em cães (*Canis familiaris*). *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, Rio de Janeiro, 12, 84-88.
- GODEIRO, JRG. (2010). *Estudo comparativo da reação tecidual entre fios de nylon e quitosana em suturas no peritônio de ratos*. 38f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido.
- GODEIRO, JRG. (2013). *Reação tecidual induzida pelos fios de quitosana e náilon em ratas (*Rattus norvegicus*)*. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal)- Universidade Federal do Semi-Árido (UFERSA).
- GOY, RC., BRITTO, D., ASSIS, OBG. (2009). A review of the antimicrobial activity of chitosan. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 19 (3).
- GREENBERG, JA., CLARK, RM.. (2009). Advances in suture material for obstetric and gynecologic surgery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2 (3), 146-158.
- GUIMARÃES, CPMT., ÁVILA-FILHO, SH. (2019). Comparativo histopatológico da reparação intestinal e muscular de coelhos (*oryctolagus cuniculus*) após sutura com fios de quitosana ou poliglecaprone: resultados parciais. *Multi-Science Journal*, 2 (2) 33-38.
- HARPER, D., YOUNG, A., MCNAUGHT, CE. (2014) The physiology of wound healing. *Surgery*. 32 (9):445-50.
- HOLZHEIMER, RG. (2008). Adverse events of suture: possible interactions of biomaterials? *European Journal of Medical Research*, 10, 521-526.
- HUAIXAN, LN., ARRUDA, SSB., LEONARDO, AS., VIANA, JC., VIANNA, ARCB., XIMENES, FHB., AGRESTE, FR., GODOY, RF., LIMA, EMM. (2015). Macroscopic, histochemical, and immunohistochemical comparison of hysterorrhaphy using catgut and chitosan suture. *Society For Biomaterials*, 104.
- KAMAMOTO, F. (2007). *Contração de feridas: revisão bibliográfica e estudo da contração gerada por fibroblastos normais e de queloides*. (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo.
- KELECHI, TJ., MUELLER, M., HANKIN, CS., BRONSTONE, A., SAMIES, JA. (2012). Randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine-derived membrane material in patients with venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66 (6), 209-215.
- KHOR, E.LIM, LY. (2003). Implantable applications of chitin and chitosan. *Biomaterials*, 24 (13), 2339-2349.
- KUMAR, V., ABBAS, AQ., FAUSTO, N. (2005). Inflammation. In: ROBBINS e COTRAN. *Pathologic Basis of Disease*. Ed.7. Philadelphia. Elsevier Saunders. Cap2-3, p47-118.
- LARANJEIRA, MCM., FÁVERE, VD. (2009). Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. *Química Nova*. 32, 672-678.
- LI, J., CHEN, J., KIRSNER, R. (2007). Pathophysiology of Acute Wound Healing. *Clinics in Dermatology*. 25 (1), 9-18.
- LI, J., LIU, D., HU, C., SUN, F., GUSTAVE, W. (2016). Flexible fibers wet-spun from formic acid modified chitosan. *Carbohydrate Polymers*, 136, 1137-1143.

- MEDEIROS, AC., ARAÚJO-FILHO, I., CARVALHO, MDF. (2016). Surgical Sutures. *Journal of Surgical and Clinical Research*. 7 (2).
- MENG, S., LIU, Z., ZHONG, W., WANG, Q., DU, Q. (2007). Phosphorylcholine modified chitosan: Appetent and safe material for cells. *Carbohydrate polymers*. 70(1), 82-88. 2007.
- MESCHER, A. (2016). *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas* (14th ed.).
- MORAIS, LO., FRIEDRICH, K., MELCHIOR, SC., SILVA, MF., GEMAL, AL., DELGADO, IF. (2013). Adverse events and technical complaints related to surgical sutures marketed in Brazil. *Revista Visa em Debate*, 1 (2), p.35-45.
- MOURA, C., MUSZINSKI, P., SCHIMIDT, C., ALMEIDA, J., PINTO, L. (2006). Quitina e quitosana produzidas a partir de resíduos de camarão e siri: avaliação do processo em escala piloto. *Vetor*, Rio Grande, 16(1/2): 37-45.
- OKAMOTO, T., YABUSHITA, LK., NAKAMA, HH., OKAMOTO, R. (2003). Wound healing process after incision and suture with Polyglactin 910 and polyglecaprone 25 threads: A microscopic and comparative study in rats. *Revista Odontológica de Araçatuba*. 24 (2).
- OUYANG, QQ., HU, Z., LIN, ZP., QUAN, WY., DENG, YF. (2018). Chitosan hydrogel in combination with marine peptides from tilapia for burns healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 1191–1198.
- PETERSON, LJ., ELLIS, E., HUPP, JR., TUCKER, MR. (2005) *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. Tradução da 4 ed. 816 pág. Rio de Janeiro: Elsevier.
- PINHO, RPP. (2016). *Aplicações de quitosana como biomaterial*. Dissertação de Mestrado- Universidade Fernando Pessoa (UFP), Faculdade de Ciência e Saúde.
- SAITO, CTMH., BERNABÉ, PFE., OKAMOTO, R., OKAMOTO, T. (2006). Reação do tecido conjuntivo subcutâneo de ratos aos fios de sutura Poliglecaprone 25 (monocryl) e Poliglactina 910 (vicryl). *Salusvita. Bauru*, 26 (2).
- SANDENBERG, T., MÜLLER, SS., SILVARES, PRA., MENDONÇA, AB., MORAES, RRL. (2003). Assessment of me chanical propertis and dimensions of suture threads utilized in orthopedic surgeries. *Acta Ortop. Bras*. 11 (2).
- SANTOS, OJ., FILHO, JMR., CZECZKO, NG., NETO, CBML., NAUFEL, CJR., FERREIRA, LM., CAMPOS, RP., MOREIRA, H., PORCIDES, RD., DOBROWOLSKI, S. (2006). Evaluation of aroeira (*SchinusterebinthifoliusRaddi*) extracton the healing process of gastroraphy in rats. *Acta Cirurgia Brasileira*, 21, 39-45.
- SILVA, MC. (2019). *Biofios: fios de sutura biodegradáveis de quitosana como sistema de liberação controlada de n-acetil-d-glucosamina*. (Tese de Doutorado)- Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande.
- SILVA, ACF., SÁ, MJC., SEGUNDO, FAS., AZEVEVEDO, AS., LIMA, GG. (2017). Cicatrização da musculatura reto-abdominal em coelhos submetidos à laparorráfia com fios de sutura à base de quitosana, categutite cromado e poliglactina 910. 14° Congresso da Sociedade Latino Americana de Biomateriais, Órgãos Artificiais e Engenharia de Tecidos – SLABO. 5ª Edição do Workshop de Biomateriais, Engenharia de Tecidos e Órgãos Artificiais – OBI. Maresia, São Paulo.
- SCHOUKENS, G. Bioactive dressings to promote wound healing In: RAJENDRAN, S. (2009). *Advanced Textiles for Wound Care*. Amsterdam: The Netherlands. 114-152.

TASAKA, AC. (2002). *Anti-inflamatórios não-esteroidais*. In: SPINOSA, HS. GÓRNIAK, SL. BERNARDI, MM.. *Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária*. 3 ed. Rio de Janeiro. Guanabara. Koogan, cap21. p225-250.

TAZIMA, MFGS., VICENTE, YAMVA., MORIYA, T. (2008). *Biologia da ferida e cicatrização*. *Medicina* (Ribeirão Preto, online). 41(3): 259-64.

UENO, H. MURAKAMI, M. OKUMURA, M. KADOSAWA, T. UEDE, T.; FUJINAGA, T. (2001). Chitosan accelerates the production of osteopontin from polymorphonuclear leukocytes. *Biomaterials*, 22, (12), 1667-1673.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO -UNIFESP. (2017). Comissão de Ética no Uso de Animais. *Guia de anestesia e analgesia em animais de laboratório*. Disponível em: <https://www.unifesp.br/reitoria/ceua/images/C/Guia_anestesia_analgesia_CEUA_UNIFESP_v1_2017.pdf>. Acesso em 20 de novembro de 2018.

YOUNG, A. MCNAUGHT, CE. (2011). The physiology of wound healing. *Basic science*. 29(10):475-479.

WAWERSIKET, MJ., MAZZALUPO, S., NGUYEN, D., COULOMBE, PA. (2001). Increased levels of keratin 16 after epithelialization potential of mouse skin keratinocytes in vivo and ex vivo. *Molecular Biology of the Cell*, 12,(11), .3439- 3450.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do fio de sutura de quitosana associado com glucosamina nesse trabalho obteve resultados satisfatórios, uma vez que foi observado uma rápida cicatrização, com reduzida reação inflamatória, menor tecido de granulação e infiltrado inflamatório, sem evidência de complicações que podem contribuir negativamente no reparo de uma lesão tecidual. Esses achados enfatizam que a associação desses dois componentes em fio de sutura potencializa seus efeitos sobre a cicatrização. Isso evidencia que esse fio pode ser brevemente utilizado como mais uma alternativa pelos cirurgiões dentistas na prática cirúrgica.

ANEXO A- Parecer consubstanciado do CEP.

Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Saúde e Tecnologia Rural
Comitê de Ética em Pesquisa
(Comissão de Ética no Uso de Animais)
Av. Santa Cecília, s/n, Bairro Jatobá, Rodovia Patos,
CEP: 58700-970, Cx postal 64, Tel. (83) 3511-3045



A: Prof. Dra. **Luanna Abílio Diniz Melquíades de Medeiros**

Protocolo CEP/CEUA nº068-2017

CERTIDÃO

Certificamos a V.Sa. que seu projeto intitulado "AVALIAÇÃO DA BIOCAMPATIBILIDADE DE BIOMATERIAIS" teve parecer consubstanciado orientado pelo regulamento interno deste comitê e foi **Aprovado**, em caráter de **Ad referendum**, estando à luz das normas e regulamentos vigentes no país atendidas as especificações para a pesquisa científica.

Patos, 21 de novembro de 2017.

Maria de Fátima de Araujo Lucena
Coordenadora do CEP/CEUA/UFCG/Patos

ANEXO B – Protocolo para eutanásia de ratos da UNOESC.

	UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA			POP nº 013 Versão nº 01 Revisão nº- 0 Data / / _____
	Procedimento Operacional Padrão (POP)			
	Data de emissão	Data de Vigência	Próxima Revisão	
Etapa: Protocolo para eutanásia de ratos e camundongos.				
Responsáveis: funcionários, técnicos e pesquisadores envolvidos em atividades com animais.				
Elaboração:				
Aprovado por:			Data:	

1 EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI):

- 1 Óculos de proteção;
- 2 Máscara cirúrgica cobrindo a boca e nariz;
- 3 Luva de látex;
- 4 Jaleco de manga longa;
- 5 Touca, que deve cobrir todos os cabelos.

2 CONDIÇÕES PARA REALIZAÇÃO EUTANÁSIA NOS ANIMAIS

- 1 Os procedimentos devem ser realizados por pessoal treinado e capacitado;
- 2 A eutanásia deve ser realizada em ambiente silencioso e longe de outros animais. A morte deve ser confirmada antes que o cadáver seja descartado;
- 3 Sempre que possível, tecidos e estruturas do cadáver devem ser compartilhadas entre pesquisadores e professores, alinhando-se, dessa forma, ao princípio de Redução do uso de animais.

3 PROTOCOLOS SUGERIDOS PARA EUTANÁSIA DE RATOS E CAMUNDONGOS:

- 1 **Protocolo 1** - Administração, por via intravenosa, de tiopental sobredosagem de 100mg/kg, confirmação da perda de consciência e morte.
- 2 **Protocolo 2** - Administração, por via intraperitoneal de tiopental sobredosagem de 100mg/kg + lidocaína 10mg/ml, confirmação da perda de consciência e morte. **Protocolo 3** - Administração, por via intravenosa de, propomos sobredosagem de 60mg/kg, confirmação da perda de consciência e morte.

- 3 **Protocolo 4** - Administração, por via intraperitoneal de sobredosagem de cetamina 300mg /kg + xilazina 30mg/kg, após confirmação da perda de consciência e morte.
- 4 **Protocolo 6** – Método de eutanásia utilizando CO₂, é aceito com restrições, e só poderá ser utilizado desde que sejam seguidas as recomendações das Diretrizes da Prática de Eutanásia do Conceia.
- 5 **Protocolo 7** – Anestesiá-los os animais com: tiopental ou quetamina + xilazina ou propofol, após a anestesia geral (confirmação da perda de consciência) administração de cloreto de potássio ou exsanguinação por punção cardíaca.

OBSERVAÇÃO:

- 1 Acondicionar a carcaça em saco branco de resíduo biológico, seguindo o pop número 014 de descarte de resíduos.

ANEXO- Normas para publicação

Revista: Microscopy research and technique

PREPARAÇÃO DA APRESENTAÇÃO

Partes do manuscrito

O manuscrito deve ser submetido em arquivos separados: arquivo de texto principal; figuras.

Arquivo de texto principal

O arquivo de texto deve ser apresentado na seguinte ordem:

Eu. Um título informativo curto que contém as principais palavras-chave. O título não deve conter abreviações (consulte as **dicas de práticas recomendadas** de Wiley para [SEO](#));

ii. Um título de curta duração com menos de 40 caracteres;

iii. Os nomes completos dos autores;

iv. As afiliações institucionais do autor onde o trabalho foi realizado, com uma nota de rodapé para o endereço atual do autor, se diferente de onde o trabalho foi realizado;

v. Resumo e palavras-chave;

vi. Destaques de Pesquisa e Resumo Gráfico;

vii. Texto principal;

viii. Reconhecimentos;

ix. Referências;

x. Tabelas (cada tabela completa com título e notas de rodapé);

XI. Lendas das figuras;

xii. Apêndices (se relevante).

Figuras e informações de suporte devem ser fornecidas como arquivos separados.

Autoria

Consulte a política de autoria da revista na seção **Políticas editoriais e considerações éticas** para obter detalhes sobre a elegibilidade para a lista de autores.

Agradecimentos

As contribuições de qualquer pessoa que não atenda aos critérios de autoria devem ser listadas, com permissão do colaborador, na seção Agradecimentos. O apoio financeiro e material também deve ser mencionado. Graças a revisores anônimos, não são adequados.

Declaração de conflito de interesse

Os autores serão solicitados a fornecer uma declaração de conflito de interesses durante o processo de envio. Para obter detalhes sobre o que incluir nesta seção, consulte a seção 'Conflito de interesses' na seção **Políticas editoriais e considerações éticas** abaixo. Os autores que enviaram devem garantir a ligação com todos os co-autores para confirmar o acordo com a declaração final.

Abstrato

Forneça um resumo de 250 palavras ou menos, contendo as principais palavras-chave que resumem o artigo.

Palavras-chave

Forneça de três a cinco palavras-chave.

Destaques da Pesquisa

Os destaques da pesquisa são as descobertas e / ou conclusões mais importantes do artigo (ou revisão), declaradas de forma concisa. Os destaques da pesquisa serão exibidos on-line imediatamente abaixo do título do artigo (eles não aparecerão na versão impressa do artigo). Os pontos principais devem consistir em 2 a 3 frases curtas e não devem exceder 250 caracteres (incluindo espaços). Eles são necessários para todos os trabalhos publicados na revista e devem ser submetidos no momento da submissão do manuscrito no ScholarOne.

Resumo Gráfico

O resumo gráfico fornece aos leitores uma representação visual das conclusões e uma maneira eficiente de apreciar as principais conclusões e a principal mensagem do trabalho. Esse recurso faz parte do formato de artigo on-line e aparecerá no Índice on-line de cada edição da revista, mas não aparecerá na versão impressa do artigo. Envie uma ilustração descrevendo o contexto e o significado das descobertas para os leitores mais amplos do periódico, a fim de atrair a atenção de não especialistas. A imagem deve ser uma imagem única que não

contenha vários painéis. O objetivo é representar um aspecto-chave dos resultados. A imagem selecionada deve ser uma figura ou parte de uma figura incluída no papel. Para preparar a imagem, selecione uma imagem ou gráfico fácil de ler e, tanto quanto possível, sem itens desorganizados, transmitir informações visuais claras e não especulativas sobre o contexto biológico dos resultados. As etiquetas, embora úteis, devem ser reduzidas ao mínimo. A imagem deve ser fornecida em uma das seguintes configurações de altura e largura: 400 x 300 pixels, 300 x 400 pixels ou 400 x 400 pixels e com uma resolução máxima de 72 dpi. Por favor, use a fonte Arial ou Helvetica com um tamanho de 10 a 12 pontos; os tipos de arquivos preferidos são EPS e TIFF. O Resumo Gráfico é obrigatório para todos os trabalhos publicados na revista. Ao fazer o upload, designe a imagem como Imagem Abstrata Gráfica nos Manuscritos do ScholarOne. 300 x 400 pixels ou 400 x 400 pixels e com uma resolução máxima de 72 dpi. Por favor, use a fonte Arial ou Helvetica com um tamanho de 10 a 12 pontos; os tipos de arquivos preferidos são EPS e TIFF. O Resumo Gráfico é obrigatório para todos os trabalhos publicados na revista. Ao fazer o upload, designe a imagem como Imagem Abstrata Gráfica nos Manuscritos do ScholarOne.

Texto principal

- A revista usa ortografia nos EUA; no entanto, os autores podem enviar usando qualquer uma das opções, pois a ortografia dos artigos aceitos é convertida durante o processo de produção.
- Os artigos podem variar de aproximadamente 2.500 a 6.000 palavras.

Materiais e métodos

Se um método ou ferramenta for introduzido no estudo, incluindo software, questionários e escalas, o autor deve declarar a licença disponível sob e qualquer requisito de permissão para uso. Se um método ou ferramenta existente for usado na pesquisa, os autores são responsáveis por verificar a licença e obter a permissão. Se a permissão foi necessária, uma declaração confirmando a permissão deve ser incluída na seção Materiais e Métodos.

Referências

A partir de 2017, as referências da revista deverão ser elaboradas de acordo com o ***Manual de Publicação da American Psychological Association*** (APA) (6ª edição). Isso significa que, no texto, as citações devem seguir o método data do autor, pelo qual o sobrenome do autor e o ano de publicação da fonte devem aparecer no texto, por exemplo (Jones, 1998). Uso de et al. é determinado pelo número de autores e se é a primeira vez que uma referência é citada no artigo. Especificamente, os artigos com um ou dois autores incluem todos os nomes em todas as citações no texto; artigos com três, quatro ou cinco autores incluem todos os nomes na primeira citação no texto, mas são abreviados para o nome do primeiro autor plus et al. após citações subsequentes; e artigos com seis ou mais autores são abreviados para o nome do primeiro autor plus et al. para todas as citações no texto.

A lista completa de referências deve aparecer em ordem alfabética por nome no final do artigo. Observe que, para artigos de periódicos, os números das edições não são incluídos, a menos que cada edição do volume comece com a página 1, e um DOI deve ser fornecido para todas as referências, quando disponíveis. Para obter mais informações sobre o estilo de referência da APA, consulte as **Perguntas frequentes** da APA .

As referências devem ser organizadas em ordem alfabética no seguinte estilo: nome (ou nomes) do autor, ano de publicação, título completo do artigo, título abreviado do periódico, volume e páginas inclusivas da seguinte forma:

Artigo

Senior, B. & Swailes, S. (2007). Equipes de gerenciamento internas: desenvolvimento de um instrumento de pesquisa de trabalho em equipe. *British Journal of Management* , 18, 138-153. doi: 10.1111 / j.1467-8551.2006.00507.x

Al-Amoudi, A. (2003). Microscopia crioeletrônica de seções vítreas de materiais biológicos. *Microscopy and Microanalysis* , 9, 372-373.

Briscoe, R. (no prelo). Representação espacial egocêntrica em ação e percepção. *Filosofia e Pesquisa Fenomenológica* . Disponível em **<http://cogprints.org/5780/1/ECSRAP.F07.pdf>**

Sillick, TJ e Schutte, NS (2006). A inteligência emocional e a auto-estima mediam entre o amor paternal precoce percebido e a felicidade adulta. *E-Journal of Applied Psychology* , 2 (2), 38-48. Recuperado em **<http://ojs.lib.swin.edu.au/index.php/ejap>**

Livro

Alexie, S. (1992). *O negócio da dança chique: histórias e poemas*. Brooklyn, NY: Hang Loose Press. *Livro editado*

Gilbert, DG, McClernon, JF, Rabinovich, NE, Sugai, C., Plath, LC, Asgaard, G., ... Botros, N. (1983). Prevenção da criminalidade situacional: sua base teórica e escopo prático. Em M. Tonry & N.

Morris (Eds.), *Crime e justiça: Uma revisão anual da pesquisa* (Vol. 4, pp. 225–256). Chicago, IL: University of Chicago Press.

Associação Americana de Psiquiatria. (1994). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (4ª ed.). Washington, DC: análise do autor. In: Localização do Receptor. Ariano MA, editor. Wiley-Liss, Nova Iorque, pp 75-90.

Apresentação do trabalho

Weiss, A. e McGarrell, EF (1996, novembro). *O impacto do aumento da aplicação do tráfego no crime*. Artigo apresentado na reunião anual da Sociedade Americana de Criminologia, Chicago, IL. Simpósio

Muellbauer, J. (2007, setembro). Habitação, crédito e gastos do consumidor. Em SC Ludvigson (Presidente), *Habitação e comportamento do consumidor*. Simpósio realizado na reunião do Federal Reserve Bank de Kansas City, Jackson Hole, WY.

Resumo do trabalho em conferência recuperado on-line

Liu, S. (maio de 2005). *Defesa contra crises de negócios com a ajuda de soluções inteligentes de aviso prévio baseadas em agentes*. Trabalho apresentado na Sétima Conferência Internacional sobre Sistemas de Informação Empresarial, Miami, FL. Resumo recuperado de http://www.iceis.org/iceis2005/abstracts_2005.htm

Anais publicados em forma de livro

Katz, I., Gabayan, K. e Aghajan, H. (2007). Uma superfície multi-touch usando várias câmeras. Em J. Blanc-Talon, W. Philips, D. Popescu, e P. Scheunders (Eds.), *Lecture Notes in Computer Science: vol. 4678. Conceitos avançados para sistemas de visão inteligentes* (pp. 97-108). Berlim, Alemanha: Springer-Verlag. doi: 10.1007 / 978-3-540-74607-2

Tese / Dissertação

Schnittker, J. (2004). *Educação e mudança de forma do gradiente de renda em saúde* (dissertação de doutorado não publicada ou tese de mestrado). Nome da Instituição, Localização.

Relatório

Muthen, LK, & Muthen, BO (2004). *Assistência infantil e desenvolvimento infantil* (Relatório nº xxx). Los Angeles, CA: Editora.

Patente

Smith IM (2011). *Patente US No. 235.445*. Washington, DC: Escritório de Marcas e Patentes dos EUA.

Revista

Mathews, J., Berrett, D. & Brillman, D. (2005, 16 de maio). Outras equações vencedoras. *Newsweek*, 145 (20), 58-59.

Clay, R. (2008, junho). Ciência versus ideologia: os psicólogos lutam contra o uso indevido da pesquisa. *Monitor on Psychology*, 39 (6). Recuperado em <http://www.apa.org/monitor/>

Jornal

Schwartz, J. (1993, 30 de setembro). A obesidade afeta o status econômico e social. *The Washington Post*, pp. A 1, A4.

Brody, JE (11 de dezembro de 2007). As reservas mentais mantêm o cérebro ágil. *The New York Times*. Obtido em <http://www.nytimes.com>

Tabelas

As tabelas devem ser independentes e complementar, e não duplicar, as informações contidas no texto. Eles devem ser fornecidos como arquivos editáveis, não colados como imagens. As legendas devem ser concisas, mas abrangentes - a tabela, a legenda e as notas de rodapé devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Todas as abreviações devem ser definidas nas notas de rodapé. Símbolos de nota de rodapé: †, ‡, §, ¶, devem ser usados (nessa ordem) e *, **, *** devem ser reservados para valores-P. Medidas estatísticas como SD ou SEM devem ser identificadas nos títulos.

Figura Legends

As legendas devem ser concisas, mas abrangentes - a figura e sua legenda devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Inclua definições de quaisquer símbolos usados e defina / explique todas as abreviações e unidades de medida.

Figuras

Embora os autores sejam incentivados a enviar os números da mais alta qualidade possível, para fins de revisão por pares, uma grande variedade de formatos, tamanhos e resoluções são aceitos. [Clique aqui](#) para obter os requisitos básicos de figuras para figuras enviadas com manuscritos para revisão inicial por pares, bem como os requisitos mais detalhados de figuras pós-aceitação.

As figuras enviadas em cores podem ser reproduzidas on-line gratuitamente. Observe, no entanto, que é preferível que os números das linhas (por exemplo, gráficos e tabelas) sejam fornecidos em preto e branco, para que sejam legíveis se impressos por um leitor em preto e branco. Uma cobrança de US \$ 500,00 por figura colorida será cobrada dos autores para cobrir o custo da publicação impressa.

Imagens de capa

Se você deseja enviar sugestões de obras de arte relacionadas ao seu manuscrito para serem consideradas na capa da revista, siga estas diretrizes gerais. Entre em contato com mcovers@wiley.com para mais detalhes.

Arquivos adicionais

Apêndices

Os apêndices serão publicados após as referências. Para submissão, eles devem ser fornecidos como arquivos separados, mas mencionados no texto.

Informações de Apoio

Informações de suporte são informações que não são essenciais para o artigo, mas fornecem maior profundidade e histórico. Está hospedado online e aparece sem editar ou digitar. Pode incluir tabelas, figuras, vídeos, conjuntos de dados, etc.

[Clique aqui](#) para obter as perguntas frequentes de Wiley sobre informações de suporte.

Nota: se dados, scripts ou outros artefatos usados para gerar as análises apresentadas no artigo estiverem disponíveis em um repositório de dados disponível ao público, os autores deverão incluir uma referência à localização do material em seu artigo.

Pontos gerais de estilo

Os pontos a seguir fornecem conselhos gerais sobre formatação e estilo.

- **Abreviações:** Em geral, os termos não devem ser abreviados, a menos que sejam usados repetidamente e a abreviação seja útil para o leitor. Inicialmente, use a palavra na íntegra, seguida pela abreviação entre parênteses. Depois disso, use apenas a abreviação.
- **Unidades de medida:** As medidas devem ser dadas em unidades SI ou unidades derivadas. Visite o site do [Bureau International des Poids et Mesures \(BIPM\)](#) para obter mais informações sobre as unidades SI.
- **Números:** os números abaixo de 10 são escritos, exceto: medições com uma unidade (8mmol / l); idade (6 semanas) ou listas com outros números (11 cães, 9 gatos, 4 gerbos).
- **Nomes comerciais:** Substâncias químicas devem ser referidas apenas pelo nome genérico. Nomes comerciais não devem ser usados. Os medicamentos devem ser referidos por seus nomes genéricos. Se os medicamentos proprietários tiverem sido utilizados no estudo, consulte-os pelo nome genérico, mencionando o nome proprietário e o nome e a localização do fabricante entre parênteses.

Recursos do autor de Wiley

Dicas para a preparação de manuscritos: Wiley tem vários recursos para autores que preparam manuscritos para submissão disponíveis [aqui](#). Em particular, os autores podem se beneficiar consultando as dicas de práticas recomendadas de Wiley em [Writing for Search Engine Optimization](#).

Suporte de edição, tradução e formatação: O [Wiley Editing Services](#) pode melhorar muito as chances de um manuscrito ser aceito. Oferecendo ajuda especializada em edição, tradução, formatação de manuscrito e preparação de figuras em inglês, o Wiley Editing Services garante que o manuscrito esteja pronto para o envio.