

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/04/2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Florença Sayuri Mikawa dos Santos

Avaliação do Potencial Reparador de Matriz de Quitosana
Associada a Óxido de Grafeno Funcionalizado com FGF2.
Aplicações no Tratamento da Mucosite Oral

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Renata Sales Nogueira

Botucatu

2023

Florença Sayuri Mikawa dos Santos

**Avaliação do Potencial Reparador de Matriz de Quitosana
Associada a Óxido de Grafeno Funcionalizado com FGF2.
Aplicações no Tratamento da Mucosite Oral**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Renata Sales Nogueira

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Santos, Florença Sayuri Mikawa dos.
Avaliação do Potencial Reparador de Matriz de Quitosana
Associada a Óxido de Grafeno Funcionalizado com FGF.
Aplicações no Tratamento da Mucosite Oral / Florença Sayuri
Mikawa dos Santos - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu
Orientadora: Maria Renata Sales Nogueira
Capes: 31302017

1. Mucosite. 2. Estomatite - Tratamento. 3. Quitosana. 4.
Óxido de grafeno.

Palavras-chave: Mucosite Oral; Óxido de Grafeno;
Quitosana.

DEDICATÓRIA

Aos pacientes com câncer, acometidos pela mucosite oral, que este trabalho, de alguma maneira, possa contribuir de forma positiva para elevar a qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Leandro e Florença, minha querida filha Lohana e meu companheiro de vida Victor, pelo apoio incondicional, pelas palavras de incentivo nos momentos difíceis e pelas vibrações em cada conquista alcançada.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria Renata Sales Nogueira, por todos os ensinamentos acadêmicos, todo o compartilhamento de conhecimento, por sempre me motivar e tranquilizar nos momentos de dificuldade e por toda confiança em mim depositada.

À Adriana Sierra Assencio Almeida Barbosa, do Laboratório de Biologia Celular do Instituto Lauro de Souza Lima, pela amizade, suporte técnico e prático.

À Bárbara de Oliveira e ao Adriano de Sousa Pessoa, da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, pelos treinamentos para desenvolvimento de hidrogel e técnicas de cultura celular, respectivamente.

Ao engenheiro Will Braseliano, pelo suporte técnico na mensuração das membranas.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.” (Chico Xavier)

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu.

A Seção Técnica de Pós-Graduação da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu.

Ao Instituto Lauro de Souza Lima, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Bauru.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de estudos.

“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível.”

(Max Weber)

“O sucesso não tem a ver com a confiança que você tem, mas com o esforço que você está disposto a investir.”

(Michelle Obama)

RESUMO

DOS SANTOS, F. S. M. **Avaliação do Potencial Reparador de Matriz de Quitosana Associada a Óxido de Grafeno Funcionalizado com FGF2**. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2023.

A mucosite oral é um efeito colateral grave no tratamento do câncer que afeta a qualidade de vida dos pacientes. A prevenção e o tratamento eficazes dessa condição são urgentemente necessários, pois as abordagens atuais são apenas paliativas. Nesse sentido, os biopolímeros de quitosana e o óxido de grafeno estão sendo estudados como possíveis terapias. O objetivo deste estudo foi desenvolver e caracterizar compostos bioativos feitos de quitosana associada ao óxido de grafeno e FGF2, a fim de contribuir com o tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos. Foram produzidos hidrogéis e membranas bioadesivas, combinados em grupos: Quitosana (CH); Quitosana com FGF2 (CH/FGF); Quitosana com óxido de grafeno (CH/GO); Quitosana com óxido de grafeno e FGF2 (CH/GO/FGF); Controle (CTRL); Controle com FGF2 (CTRL/FGF). Os biomateriais foram avaliados em períodos de 0, 24, 48, 72 e 96 horas. Os hidrogéis foram avaliados em testes físico-químicos de centrifugação e características organolépticas. As membranas foram avaliadas em testes de espessura, porosidade, absorção de líquidos e degradação de massa. Os biomateriais também foram avaliados quanto as respectivas propriedades antimicrobianas. Os resultados indicaram que os hidrogéis permitiram a formação de halos de inibição para *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. As membranas apresentaram somente capacidade de inibição por contato, nas áreas subjacentes de disco-difusão. A biocompatibilidade e capacidade de promover migração celular dos biomateriais, foi investigada em fibroblastos NIH/3T3. A comparação entre os grupos mostrou diferenças estatisticamente significantes a partir de 48 horas nas membranas CH/GO e CH/GO/FGF, onde as áreas de fenda foram menores do que o grupo CTRL ($p = 0,047$; $0,030$). Após 72 horas, todos os grupos de membranas (CH, CH/FGF, CH/GO e CH/GO/FGF) promoveram redução significativa das fendas, em comparação a CTRL ($p = 0,003$; $0,005$; $0,004$; $0,001$) e CTRL/FGF ($p = 0,019$; $0,035$; $0,022$; $0,010$). Após 96 horas, todas as membranas também demonstraram fendas reduzidas em relação aos controles, CTRL ($p = 0,003$; $0,002$; $0,004$; $0,004$) e CTRL/FGF ($p = 0,016$; $0,012$; $0,020$; $0,020$). Os resultados da

avaliação de citotoxicidade, pelo ensaio MTT, mostraram que a maioria das preparações de hidrogel e membrana de quitosana apresentou viabilidade celular acima do limite de citotoxicidade. Alguns grupos de hidrogel, no entanto, demonstraram médias abaixo de 70%, indicando um possível efeito citotóxico desses materiais sobre os fibroblastos. Nossos resultados permitiram concluir que os compostos bioativos produzidos com quitosana, óxido de grafeno e FGF2 têm potencial terapêutico para tratar lesões de mucosite oral e, prospectivamente, outros tipos de úlceras cutâneas e mucosas. Vale destacar que as membranas de quitosana com óxido de grafeno e FGF2, apresentaram melhor desempenho físico-químico do que as preparações em hidrogel, além de serem menos citotóxicas e mais eficazes na promoção da migração celular.

Palavras-Chave: Mucosite Oral; Quitosana; Óxido de Grafeno

ABSTRACT

DOS SANTOS, F. S. M. *Evaluation of the Restorative Potential of Chitosan Matrix Associated with Functionalized Graphene Oxide with FGF2*. Dissertation (Master in Pathology) – São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”, Faculty of Medicine of Botucatu, 2023.

*Oral mucositis is a serious side effect of cancer treatment that affects patients' quality of life. Effective prevention and treatment of this condition is urgently needed as current approaches are only palliative. In this sense, chitosan biopolymers and graphene oxide are being studied as possible therapies. The aim of this study was to develop and characterize bioactive compounds made from chitosan associated with graphene oxide and FGF2, in order to contribute to the treatment of oral mucositis in cancer patients. Hydrogels and bioadhesive membranes were produced, combined into groups: Chitosan (CH); Chitosan with FGF2 (CH/FGF); Chitosan with graphene oxide (CH/GO); Chitosan with graphene oxide and FGF2 (CH/GO/FGF); Control (CTRL); Control with FGF2 (CTRL/FGF). The biomaterials were evaluated in periods of 0, 24, 48, 72 and 96 hours. The hydrogels were evaluated in physical-chemical tests of centrifugation and organoleptic characteristics. The membranes were evaluated in thickness, porosity, liquid absorption and mass degradation tests. Biomaterials were also evaluated for their respective antimicrobial properties. The results indicated that the hydrogels allowed the formation of inhibition zones for *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. The membranes showed only contact inhibition capacity in the underlying areas of disk diffusion. The biocompatibility and ability to promote cell migration of biomaterials was investigated in NIH/3T3 fibroblasts. Comparison between groups showed statistically significant differences after 48 hours for the CH/GO and CH/GO/FGF membranes, where the gap areas were smaller than the CTRL group ($p = 0.047$; 0.030). After 72 hours, all groups of membranes (CH, CH/FGF, CH/GO and CH/GO/FGF) promoted a significant reduction of gaps, compared to CTRL ($p = 0.003$; 0.005 ; 0.004 ; 0.001) and CTRL/FGF ($p = 0.019$; 0.035 ; 0.022 ; 0.010). After 96 hours, all membranes also demonstrated reduced gaps relative to controls, CTRL ($p = 0.003$, 0.002 , 0.004 , 0.004) and CTRL/FGF ($p = 0.016$, 0.012 , 0.020 , 0.020). The results of the cytotoxicity evaluation, by the MTT assay, showed that most of the hydrogel and chitosan membrane preparations presented cell viability above the cytotoxicity limit. Some hydrogel groups, however, showed means below 70%, indicating a*

possible cytotoxic effect of these materials on fibroblasts. Our results allowed us to conclude that the bioactive compounds produced with chitosan, graphene oxide and FGF2 have therapeutic potential to treat oral mucositis lesions and, prospectively, other types of cutaneous and mucosal ulcers. It is worth noting that chitosan membranes with graphene oxide and FGF2 showed better physicochemical performance than hydrogel preparations, in addition to being less cytotoxic and more effective in promoting cell migration.

Keywords: *Oral Mucositis, Chitosan, Graphene Oxide*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1R¹. Representação da estrutura química da quitosana. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chitosan>

Figura 2R. Representação da estrutura química do óxido de grafeno. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/124202900>

Figura 1M². Preparações de hidrogel. Representação esquemática da divisão dos hidrogéis de quitosana 2%, para preparo dos demais grupos experimentais. (A) quitosana (CH); (B) CH com fator de crescimento fibroblástico 2 (CH/FGF); (C) CH com óxido de grafeno (CH/GO); (D) CH com GO e FGF

Figura 2M. Determinação da espessura de membrana. Representação esquemática dos pontos utilizados na determinação do valor médio de espessura das membranas fracionadas em discos

Figura 3M. Preparações de hidrogel. Aspecto visual dos hidrogéis nos grupos experimentais, (A) quitosana (CH); (B) CH com fator de crescimento fibroblástico 2 (CH/FGF); (C) CH com óxido de grafeno (CH/GO); (D) CH com GO e FGF2 (CH/GO/FGF)

Figura 4M. Aspecto e dimensões de membrana. Características macroscópicas das membranas, após fracionamento em diâmetros de 12 mm e 6 mm. (A) quitosana (CH); (B) CH com fator de crescimento fibroblástico 2 (CH/FGF); (C) CH com óxido de grafeno (CH/GO); (D) CH com GO e FGF2 (CH/GO/FGF)

Figura 5M. Teste de centrifugação. Aspecto visual dos hidrogéis após 3 ciclos de centrifugação com 2,5 g por amostra de hidrogel, em 3000 rpm (força G = 2.012), por 30 minutos, em temperatura ambiente. (A) quitosana (CH); (B) CH com fator de crescimento

¹ R = Revisão Bibliográfica

² M = Manuscrito

fibroblástico 2 (CH/FGF); (C) CH com óxido de grafeno (CH/GO); (D) CH com GO e FGF2 (CH/GO/FGF)

Figura 6M. Análise de espessura e porosidade de membrana. (A) Espessura e (B) Porosidade, avaliadas nos grupos experimentais: quitosana (CH); CH com fator de crescimento fibroblástico 2 (CH/FGF); CH com óxido de grafeno (CH/GO); CH com GO e FGF2 (CH/GO/FGF). Teste estatístico ANOVA, com pós-teste de Tukey. Resultados expressos como média e desvio padrão, obtidos de um ensaio/grupo, com cinco replicatas para (A) e três para (B). Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística

Figura 7M. Análise de absorção de líquidos e degradação de membrana. (A) Absorção e (B) degradação, avaliadas nos grupos experimentais: quitosana (CH); CH com fator de crescimento fibroblástico 2 (CH/FGF); CH com óxido de grafeno (CH/GO); CH com GO e FGF2 (CH/GO/FGF). Teste estatístico ANOVA, com pós-teste de Tukey. Resultados expressos como média e desvio padrão, obtidos de um ensaio/grupo, com três replicatas para (A) e (B). Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística

Figura 8M. Avaliação de propriedades antimicrobianas em hidrogel. Antibiógramas testados em *C. albicans*, *E. coli* e *S. aureus* em papel filtro embebido em hidrogel, para os grupos CH, CH/FGF, CH/GO e CH/GO/FGF

Figura 9M. Avaliação de propriedades antimicrobianas em hidrogel. Antibiógramas testados em *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* em papel filtro embebido em hidrogel, para os grupos CH, CH/FGF, CH/GO e CH/GO/FGF

Figura 10M. Ensaio controle de migração celular, sem hidrogel ou membrana. Avaliação do potencial de aumento na migração de fibroblastos (NIH/3T3), sem tratamento por quitosana e óxido de grafeno, entre 0 e 96 horas: Controle (CTRL); Controle com FGF2 (CTRL/FGF). Aumento: 100 X

Figura 11M. Ensaio de migração celular em hidrogel de quitosana, com ou sem FGF2. Avaliação do potencial de aumento na migração de fibroblastos NIH/3T3, entre 0 e 96 horas. Imagens representativas dos grupos experimentais: Quitosana (CH); Quitosana com FGF2 (CH/FGF). Aumento: 100 X

Figura 12M. Ensaio de migração celular em hidrogel de quitosana com óxido de grafeno e/ou FGF2. Avaliação do potencial de aumento na migração de fibroblastos NIH/3T3, entre 0 e 96 horas. Imagens representativas dos grupos experimentais: Quitosana com óxido de grafeno (CH/GO); Quitosana com óxido de grafeno e FGF2 (CH/GO/FGF). Aumento: 100 X

Figura 13M. Ensaio de migração celular em membrana de quitosana, com ou sem FGF2. Avaliação do potencial de aumento na migração de fibroblastos NIH/3T3, entre 0 e 96 horas. Imagens representativas dos grupos experimentais: Quitosana (CH); Quitosana com FGF2 (CH/FGF). Aumento: 100 X

Figura 14M. Ensaio de migração celular em membrana de quitosana, com óxido de grafeno e/ou FGF2. Avaliação do potencial de aumento na migração de fibroblastos NIH/3T3, entre 0 e 96 horas. Imagens representativas dos grupos experimentais: Quitosana com óxido de grafeno (CH/GO); Quitosana com óxido de grafeno e FGF2 (CH/GO/FGF). Aumento: 100 X

Figura 15M. Migração celular em hidrogel de quitosana, com ou sem óxido de grafeno e FGF2. Percentual de área de fenda em fibroblastos NIH/3T3, avaliado nos grupos: Controle (CTRL); Controle com FGF2 (CTRL/FGF); Quitosana (CH); Quitosana com FGF2 (CH/FGF); Quitosana com óxido de grafeno (CH/GO); Quitosana com óxido de grafeno e FGF2 (CH/GO/FGF). (A) Tempo inicial (T0), (B) 24 horas (T24), (C) T48, (D) T72, (E) T96, (F) Dados intragrupos. Teste estatístico ANOVA, com pós-teste de Tukey. Valores de $P < 0,05$ indicam significância estatística. Dados expressos em média e desvio padrão, representativos de dois ensaios independentes, um deles em duplicata

Figura 16M. Migração celular em membrana de quitosana, com ou sem óxido de grafeno e FGF2. Percentual de área de fenda em fibroblastos NIH/3T3, avaliado nos grupos: Controle (CTRL); Controle com FGF2 (CTRL/FGF); Quitosana (CH); Quitosana com FGF2 (CH/FGF); Quitosana com óxido de grafeno (CH/GO); Quitosana com óxido de grafeno e FGF2 (CH/GO/FGF). (A) Tempo inicial (T0), (B) 24 horas (T24), (C) T48, (D) T72, (E) T96, (F) Dados intragrupos. Teste estatístico ANOVA, com pós-teste de Tukey. Valores de $P < 0,05$ indicam significância estatística. Dados expressos em média e desvio padrão, representativos de dois ensaios independentes, um deles em duplicata

Figura 17M. Percentual de viabilidade celular dos biomateriais de quitosana e/ou óxido de grafeno e FGF2. (A) Hidrogéis e (B) membranas, avaliados entre 0 e 96 horas nos grupos: Quitosana (CH); Quitosana com FGF2 (CH/FGF); Quitosana com óxido de grafeno (CH/GO); Quitosana com óxido de grafeno e FGF2 (CH/GO/FGF). Teste estatístico ANOVA, com pós-teste de Tukey. Valores de $P < 0,05$ indicam significância estatística. Dados expressos em média e desvio padrão, representativos de dois ensaios independentes, em triplicata

LISTA DE TABELAS

Tabela 1R. Fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral (MARIA, et al., 2017; PULITO et al., 2020).

Tabela 2R. Escala de classificação da toxicidade da mucosite oral (MARIA, et al., 2017).

Tabela 1M. Análise organoléptica ($4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Avaliação das características das preparações de hidrogel em função da temperatura, tempo e condições de armazenamento.

Tabela 2M. Análise organoléptica ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Avaliação das características das preparações de hidrogel em função da temperatura, tempo e condições de armazenamento.

Tabela 3M. Potencial hidrogeniônico de solução tampão utilizada em testes de absorção de líquidos e degradação.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

µg – Micrograma

µl - Microlitro

µm - Micrometro

5-FU – Fluoruracil-5

CH – *Chitosan* (quitosana)

cm – Centímetro

DANT - Doenças e agravos não transmissíveis

EROs - Espécies reativas de oxigênio

FGF2 - *Fibroblast growth factor 2* (Fator de crescimento fibroblástico 2)

GO – *Graphene oxide* (Óxido de grafeno)

HD – Hidrogel

INCA – Instituto Nacional do Câncer

mg - Miligrama

ml - Mililitro

mm – Milímetro

MO – Mucosite Oral

MTT - brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il] -2,5- difeniltetrazólio

NCI - *National Cancer Institute*

°C – graus Celsius

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBS - *Phosphate Buffered Saline* (Solução salina tamponada com fosfato)

rpm - Rotações por minuto

RTOG - *Radiation Therapy Oncology Group*

SFB - Soro fetal bovino

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – REVISÃO DA LITERATURA	20
REVISÃO DA LITERATURA	21
Considerações Gerais sobre o Câncer	21
Formas de Tratamento do Câncer	21
Mucosite Oral como Evento Adverso da Terapia Oncológica	22
Características Clínicas da Mucosite Oral	23
Prevalência da Mucosite Oral	23
Escala de Avaliação da Mucosite Oral	24
Mecanismos Fisiopatológicos da Mucosite Oral	25
Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral	26
Novas Estratégias no Manejo da Mucosite Oral	27
Biomateriais – Quitosana	28
Biomateriais – Óxido de Grafeno	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
CAPÍTULO II – OBJETIVOS	37
OBJETIVO GERAL	38
Objetivos Específicos	38
CAPÍTULO III – MANUSCRITO	39
INTRODUÇÃO	40
MATERIAL E MÉTODOS	42
Desenho Experimental	42
Preparo de Hidrogel	42
Preparo de Membrana	43
Caracterização Físico-Química de Hidrogel	43
Teste de Centrifugação	43
Análise Organoléptica	43
Caracterização Físico-Química de Membrana	43
Teste de Espessura	44
Teste de Porosidade	44
Ensaio de Absorção de Líquidos	44
Ensaio de Degradação de Massa	45

Avaliação de Potencial Hidrogeniônico (pH)	45
Teste de Difusão em Disco	45
Ensaio <i>In Vitro</i>	46
Cultivo Celular	46
Teste de Migração Celular	46
Teste de Citotoxicidade	47
Análise Estatística	48
RESULTADOS	49
Características Físico-químicas Adequadas para o Desenvolvimento de Biomateriais	49
Quitosana e Óxido de Grafeno Apresentam Propriedades Antimicrobianas	50
Membranas de Quitosana e Óxido de Grafeno Induzem Migração Celular	50
DISCUSSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
FIGURAS	62
TABELAS	76
CAPÍTULO IV – CONCLUSÃO	79
CONCLUSÃO	80

INTRODUÇÃO

A mucosite oral é caracterizada como lesão inflamatória e/ou ulcerativa em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia. (Sonis, 2011; Curra et al., 2018). Atualmente, a mucosite oral é considerada a complicação não hematogênica mais grave no tratamento antitumoral, impactando na qualidade de vida dos pacientes e na continuidade da terapia oncológica, pois pode levar à interrupção do tratamento e alterações no planejamento quimioterápico e/ou radioterápico (Chaveli-López; Bagan-Sebastian, 2016; Maria, et al., 2017).

Os pacientes com MO geralmente requerem mudanças na dieta, dependência de alimentação parenteral ou gastrostomia e podem apresentar perda de peso, bem como infecções locais e sistêmicas. Em alguns casos, pode ser necessário reduzir a dosagem da quimioterapia e/ou radioterapia, resultando em atraso no tratamento e resultados negativos para o paciente. Além disso, esses pacientes podem necessitar de hospitalizações prolongadas, ocasionando um aumento substancial no custo geral do tratamento oncológico (Eduardo et al., 2011).

Na busca por estratégias terapêuticas alternativas e mais eficazes para o tratamento de feridas, novos compostos estão sendo estudados para uso como fármacos, como hidrogéis e membranas mucoadesivas. Independentemente da forma de apresentação, esses compostos devem apresentar biocompatibilidade, possuir atividade bactericida e promover o processo cicatricial. Biopolímeros como a quitosana são amplamente utilizados para o desenvolvimento biomateriais a fim aumentar suas propriedades regenerativas, entre outras.

A quitosana é um polissacarídeo catiônico tipicamente obtido pela desacetilação da quitina, um polímero amplamente encontrado na natureza e componente estrutural de moluscos, insetos e da parede celular de fungos e bactérias (Nanda; Papaefthymiou, 2015). A quitosana tem sido amplamente utilizada para a reparação tecidual devido às suas propriedades que promovem a regeneração epitelial e aceleram o processo de cicatrização, além de sua atividade antimicrobiana, anticoagulante e imunoestimulante (Ahmed, 2015; Fang, 2015; Rana, 2011).

O interesse pelo óxido de grafeno vem crescendo em diversas áreas, incluindo biotecnologia e aplicações biomédicas (Maraschin, 2016). O grafite é a matéria-prima utilizada

para a obtenção do grafeno e do óxido de grafeno, que possuem propriedades químicas e físicas únicas. O grafeno é um material bidimensional constituído por átomos de carbono com hibridação sp^2 , formando hexágonos apolares (Dreyer et al., 2010). O óxido de grafeno possui os mesmos esqueletos de carbono do grafeno, porém com grupos funcionais contendo oxigênio, como grupos carboxila, hidroxila e epóxi, conferindo ao material características hidrofílicas (Oliveira; Poletto; Severo, 2018).

O grafeno possui alta área superficial, é leve, mecanicamente elástico, excelente transportador, biocompatível, funcionalizado, possui baixa resistividade térmica e elétrica, além de atividade antibacteriana. O óxido de grafeno possibilita reações com grupos amina ou hidroxila, levando à formação de ligações amida ou éster (Nanda; Papaefthymiou, 2015). Consequentemente, a quitosana pode ser incorporado formando ligações amida entre os grupos reativos da quitosana e os grupos carboxílicos presentes no óxido de grafeno. Além disso, os grupos funcionais ligados à superfície do grafeno podem melhorar as interações interfaciais entre a matriz de maneira semelhante aos sistemas baseados em nanotubos de carbono (Hu, 2011; Zhang, 2016).

A combinação de óxido de grafeno com quitosana pode formar a base para mucoadesivos e hidrogéis utilizados no tratamento de diversas lesões. Diferentes biomoléculas podem se associar às nanopartículas para melhorar a biocompatibilidade e a eficiência do processo regenerativo. O fator básico de crescimento de fibroblastos (FGFb ou FGF2) também pode ser incorporado ao biomaterial quitosana e óxido de grafeno. FGF2 é altamente expresso durante o reparo tecidual, e seu uso em biomateriais à base de biopolímeros como a quitosana pode otimizar o tempo de cicatrização (Budiraharo; Neoh; Kang, 2013).

O presente estudo propôs a desenvolver e caracterizar compostos bioativos preparados com quitosana associada a óxido de grafeno e FGF2, a fim de contribuir na terapêutica de cicatrização e prevenção de infecções oportunistas na mucosite oral de pacientes oncológicos.

CAPÍTULO IV – CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que os compostos bioativos produzidos com quitosana, óxido de grafeno e FGF2 têm potencial terapêutico para tratar lesões de mucosite oral. As membranas de quitosana com óxido de grafeno e FGF2, apresentaram melhor desempenho físico-químico do que as preparações em hidrogel, além de serem menos citotóxicas e mais eficazes na promoção da migração celular. Ambas as formas de apresentação demonstraram propriedades antimicrobianas, especialmente quando adicionado óxido de grafeno.