

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
INSTITUTO DE QUÍMICA

MÁRCIA DIANA UMEBAYASHI ZANOTI

**Membranas de Celulose Bacteriana com anti-inflamatório Ibuprofeno para o
tratamento de feridas crônicas**

ARARAQUARA
2017

MÁRCIA DIANA UMEBAYASHI ZANOTI

**Membranas de Celulose Bacteriana com anti-inflamatório Ibuprofeno para o
tratamento de feridas crônicas**

Tese apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte
dos requisitos, para o título de Doutor em
Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Minarelli Gaspar

Co-orientadores: Prof. Dr. Sidney J. L. Ribeiro

Profa. Dra. Helena M. Sonobe

Araraquara
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Z33m Zanoti, Márcia Diana Umebayashi
Membranas de celulose bacteriana com anti-inflamatório
Ibuprofeno para o tratamento de feridas crônicas / Márcia Diana
Umebayashi Zanoti. – Araraquara : [s.n.], 2017
122 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto
de Química
Orientador: Ana Maria Minarelli Gaspar
Coorientador: Sidney Jose Lima Ribeiro
Coorientador: Helena Megumi Sonobe

1. Pés - Doenças. 2. Úlcera varicosa. 3. Celulose. 4. Ibuprofeno.
5. Cicatrização de ferimentos. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

MÁRCIA DIANA UMEBAYASHI ZANOTI

Tese apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte
dos requisitos para obtenção do título de
Doutora em Biotecnologia.

Araraquara, 06 de fevereiro de 2017.

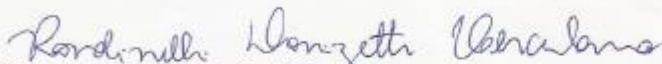
BANCA EXAMINADORA



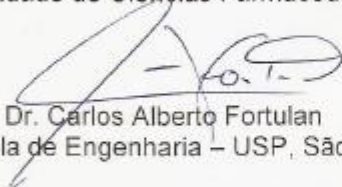
Profª Drª Ana Maria Minarelli Gaspar
Faculdade de Odontologia – UNESP, Araraquara



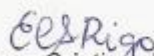
Profª Drª Marlus Chorilli
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Heróulano
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Carlos Alberto Fortulan
Escola de Engenharia – USP, São Carlos



Profª Drª Eliana Cristina da Silva Rigo
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – USP, Pirassununga

DADOS CURRICULARES

1. DADOS PESSOAIS

Márcia Diana Umebayashi Zanoti

ZANOTI, M. D. U

2. FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2013 - atual

Doutorado em Biotecnologia

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Título: Membranas de Celulose Bacteriana com anti-inflamatório Ibuprofeno para o tratamento de feridas crônicas

Orientadora: Dra. Ana Maria Minarelli Gaspar

Bolsista: CAPES

2009 - 2010

Mestrado em Enfermagem

Universidade Federal de São Carlos-UFSCar

Título: Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose resistente em hospital especializado

Orientadora: Dra. Rosely Moralez de Figueiredo

2004 - 2005

Especialização Lato Sensu

Unidade Básica de Saúde - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP-SP

Título: Unidade de Saúde da Família Dr. Milton Maguallo - Catanduva

Orientadora: Silvia Helena Figueiredo Vendramini

1996 - 1997

Especialização Lato Sensu

Administração Hospitalar

Universidade de Ribeirão Preto, UNAERP

Título: Administração Hospitalar.

1992 - 1995

Graduação em Enfermagem

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-
FAMERP

3. PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos - 5

Livros e capítulos - 1 capítulo de livro

Trabalhos publicados em anais de eventos científicos - 6

Apresentações de trabalho e ou palestra - 16

Participação em bancas - 14

Participação em bancas de pós-graduação lato sensu - 1

Participação em eventos científicos - 38

Orientações - 14

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Luiz e Nair, pelos ensinamentos que guardo comigo e me fazem acreditar em mim. Obrigada por me mostrarem o valor da fé em Deus, que tudo providencia a seu tempo. Amo Vocês!!!

Aos meus irmãos Célia, José Luiz e Micheli, pelas lições de vida, e cumplicidade nos momentos de dificuldades, amo vocês, eternamente!!!

Aos meus sobrinhos Arthur e Gustavo, minha alegria e esperança de um mundo melhor nesse mundo que tudo pode.

*Ao meu cunhado Heldes Clever, muito obrigado por fazer parte da minha família, você me deu dois lindos presentes!
Os meus sobrinhos que tanto amo.*

Ao João Renato meu marido, companheiro e amigo, pelo incentivo e apoio incondicional em todos os projetos de minha vida. Não foram fáceis esses 4 anos, muitas coisas aconteceram, mas saiba que estar ao seu lado faz de mim uma pessoa forte, feliz e completa. Amo você!!!

A todos os amigos que vivenciaram comigo as etapas de construção dessa tese.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** por ter colocado as pessoas certas em meu caminho;
pela paz, conforto e serenidade que me concedeu nos
momentos de dificuldade, tribulações e angústia.

A minha **família**, pela base, carinho, incentivo e por acreditar
nos meus sonhos.

Ao meu marido **João Renato**, pela paciência, dedicação e
incentivo.

As amigadas que fiz durante o doutorado e
permanecerão para sempre, **Larissa, Paula, Fernanda e Carol**.

Ao **Rafael**, técnico do laboratório, pela colaboração e ajuda.

A **Gabriela**, minha aluna de iniciação científica, que me auxiliou
na confecção das membranas.

A **Vittória**, pelo auxílio na aplicação das coberturas.

A Profa. Dra. **Palmira** e o Prof. Dr. **Marlus** (Laboratório de
Fármacos e Medicamentos - FCFar/UNESP) por me autorizarem
a usar o laboratório para realização dos ensaios bioquímicos e
de permeação.

A Dra. **Márcia Oyafuso**, pela ajuda nos testes bioquímicos e de
permeação.

A professora Dra. **Heloisa** por me autorizar a usar o Laboratório
de Bioquímica e Biologia Molecular (LBBM/UFSCAR) para
realização da proliferação celular

As funcionárias **Fátima e Angela** da **Faculdade de Odontologia de
Araraquara** que me autorizaram a usar a seladora do setor.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. **Sidney**, por permitir o uso do
laboratório para preparação das membranas.

A Dra. **Denise** e a **Rachel** pelo auxílio nos testes químicos.

A minha co-orientadora Profa. Dra. **Helena**, pela confiança e
disponibilidade na orientação na parte clínica.

Ao professor **Clóvis** pela colaboração nos testes de entalpia.

*As funcionárias da **Seção de Pós-Graduação** e da **Biblioteca**,
em especial à **Maria Isabel (Bel)** por todo apoio
necessário durante esses anos.*

*A minha orientadora e segunda mãe Profa. Dra. **Ana
Maria**, pela disponibilidade, confiança, paciência, dedicação e
ensinamentos na construção deste estudo e por me ajudar a me tornar
doutora. Meus sinceros agradecimentos e obrigada por fazer parte
desta etapa, que não foi fácil nesses 4 anos.*

*Aos **pacientes** com úlceras venosas e pé diabético, que, embora
vivendo com as feridas, não perderam a capacidade de se doar e
de sonhar com a cura do corpo e da alma.*

*Aos **enfermeiros** do SAD, USF, CMS, muito obrigada, sem a
ajuda e colaboração de vocês não teria conseguido
os pacientes para participarem da pesquisa.*

*A todos os servidores do **Instituto de Química de Araraquara**.*

A CAPES pela bolsa concedida.

A todos o meu muito obrigado!!!

“Espere menos, queira menos. Nem sempre o mais é sinônimo de adição. Recuar é tão necessário quanto ir adiante. Diminuir as expectativas pode nos ajudar a entender melhor a realidade. A vida é sempre boa, mesmo sendo imperfeita”.

Pe. Fabio de Melo

RESUMO

Feridas crônicas são multifatoriais e resultantes do processo de cicatrização inadequada, no qual não ocorre reparação tecidual ordenada e temporal, ou ainda, há ausência de restauração anatômica e funcional completa, comprometendo a vida cotidiana dos indivíduos. Para a melhoria da assistência à saúde destas pessoas, buscou-se uma alternativa de cobertura com a utilização de membrana de celulose bacteriana (CB), por esta ser biodegradável, biocompatível, não tóxica e não alergênica, na aplicação na pele com área queimada ou lesada e para alívio da dor; foi associada à membrana um medicamento anti-inflamatório, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e já comercializado. Assim, o objetivo deste estudo foi desenvolver cobertura de CB incorporado com anti-inflamatório Ibuprofeno (CB/Ibu) e avaliar a utilização em pacientes com feridas crônicas vasculogênicas de membros inferiores. Foram utilizadas membranas de celulose, obtidas com o cultivo de bactérias *Gluconacetobacter xylinus* com incorporação do anti-inflamatório Ibuprofeno e avaliadas por diferentes técnicas físico-químicas como MEV (Microscopia Eletrônica de Varredura), Difração de Raios X, TG (Análise Termogravimétrica), DSC (Calorimetria Exploratória Diferencial), Infravermelho, UV-vis (Espectroscopia Eletrônica na região do UV-Visível); ensaios de proliferação celular com fibroblastos cultivados testes de liberação do Ibuprofeno e da membrana de CB/Ibu e os testes de permeação e retenção de Ibuprofeno e após esta fase, iniciou-se a aplicação da cobertura em pacientes com feridas crônicas como pé diabético e úlcera venosa de membros inferiores acompanhados pelo Serviço de Atendimento Domiciliar, Unidade de Saúde da Família e Centro Municipal de Saúde de um município do interior paulista. A amostra por conveniência foi constituída por 14 pacientes, sendo 10 mulheres e 4 homens; totalizando 17 feridas de etiologia crônica vasculogênica, sendo 8 com úlcera venosa, 5 com pé diabético e um com ferida mista, cuja temporalidade da ferida foi entre 10 dias e 40 anos; com média de idade de 64,71 anos. Houve redução da área e da dor em 9 lesões; cicatrização total de 3 feridas; e o aumento da área em 5 feridas, que pode estar vinculada à etapa de debridamento do processo cicatricial. Os testes físicos e bioquímicos indicaram que a CB/Ibu apresentou características de uma cobertura ideal para a população do estudo e que pode favorecer o processo de cicatrização; como permite troca gasosa, não ocorre extravasamento do exsudato, fácil aplicabilidade entre outras, sendo que o desenvolvimento de coberturas e a avaliação de sua aplicação é altamente complexa, uma vez que os pacientes com feridas crônicas vasculogênicas requer avaliação clínica criteriosa e um seguimento multiprofissional especializado.

Palavras-chave: Pé diabético. Úlcera venosa. Celulose. Ibuprofeno. Cicatrização.

ABSTRACT

Chronic wounds are multifactorial and result from the inadequate healing process, in which there is no organized and temporal tissue repair, or there is no complete anatomical and functional restoration, compromising the daily life of individuals. In order to improve the health care of these people, a cover alternative with the use of bacterial cellulose membrane (CB) was sought because it is biodegradable, biocompatible, non-toxic and non-allergenic, when applied to the skin with burned or injured and for pain relief; Was associated with the membrane an anti-inflammatory drug, approved by the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) and already commercialized. Thus, the objective of this study was to develop coverage of CB incorporated with anti-inflammatory Ibuprofen (CB/Ibu) and to evaluate the use in patients with chronic vasculogenic lower limb wounds. Cellulose membranes were obtained from *Gluconacetobacter xylinus* bacteria with incorporation of the anti-inflammatory Ibuprofen and evaluated by different physicochemical techniques such as MEV (Scanning Electron Microscopy), X-ray Diffraction, TG (Thermogravimetric Analysis), DSC (Differential Exploration Calorimetry), Infrared, UV-vis (Electronic Spectroscopy in the UV-Visible region); Cell proliferation assays with cultured fibroblasts Ibuprofen and CB / Ibu membrane release tests and Ibuprofen permeation and retention tests, and after this phase, coverage was started in patients with chronic wounds such as diabetic foot and ulcer Of the lower limbs accompanied by the Home Care Service, the Family Health Unit and the Municipal Health Center of a municipality in the interior of São Paulo. The convenience sample consisted of 14 patients, of which 10 were women and 4 were men; Totaling 17 wounds of chronic vasculogenic etiology, 8 with venous ulcer, 5 with diabetic foot and one with mixed wound, whose temporality of the wound was between 10 days and 40 years; With a mean age of 64.71 years. There was reduction of area and pain in 9 lesions; Total healing of 3 wounds; And the increase of the area in 5 wounds, which may be related to the debridement stage of the cicatricial process. The physical and biochemical tests indicated that CB / Ibu presented characteristics of an ideal coverage for the study population and that may favor the cicatrization process; As it allows gas exchange, there is no extravasation of exudate, easy applicability among others, and the development of coverage and assessment of its application is highly complex, since patients with chronic vasculogenic wounds require careful clinical evaluation and specialized multiprofessional follow-up .

Keywords: Diabetic foot. Venous ulcer. Cellulose. Ibuprofen. Healing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Composição das camadas da pele.	18
Figura 2- Fórmula estrutural do Ibuprofeno.....	27
Figura 3- Fluxograma das etapas de produção da cobertura CB, CB/Ibu e de sua aplicação.....	32
Figura 4- Membrana de Celulose Bacteriana úmida.....	34
Figura 5- Esquema da célula de difusão (Microette Plus-Hanson Research®) empregada nos estudos de liberação e permeação cutânea in vitro.....	38
Figura 6- Fotos do equipamento Microette Plus-Hanson Research® empregada nos estudos de liberação e permeação cutânea in vitro.....	38
Figura 7- Espectro UV-vis de CB com ATCC, segundo tempo de cultivo.....	48
Figura 8- Comparação microscópica da membrana seca de CB e de CB/Ibu em diferentes concentrações, com ampliação de 30000X.	50
Figura 9- Espectroscopia de Energia Dispersiva de membrana produzida por (ATCC 23769).....	51
Figura 10- Espectroscopia vibracional da área de incidência do Infravermelho na CB de ATCC pura.....	52
Figura 11- Avaliação da CB pura, do Ibuprofeno puro e das membranas CB/Ibu, com diferentes concentrações, segundo os espectros do FTIR.....	53
Figura 12- Teste de difração de Raios X, na CB pura e CB/Ibu, em diferentes concentrações.....	55
Figura 13- Difração de Raios X do Ibuprofeno puro.....	56
Figura 14- Caracterização Térmica - Termogravimetria da CB da cepa ATCC, segundo perda de massa.....	58
Figura 15- Calorimetria do Ibuprofeno e da CB/Ibu em diferentes concentrações...	59
Figura 16- Curva analítica do Ibuprofeno obtida por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.....	63
Figura 17- Ensaio do perfil de liberação do Ibuprofeno em 24 horas.....	65
Figura 18- Ensaio do perfil de liberação do Ibuprofeno da membrana de CB em 24 horas.....	66
Figura 19- Ensaio de permeação da membrana de CB/Ibu em 24 horas.....	67
Figura 20- Retenção do Ibuprofeno no tecido cutâneo.....	69

Figura 21- Capacidade de proliferação celular de fibroblastos na CB, CB/Ibu e nos respectivos controles.....	70
Figura 22- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	75
Figura 23- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	76
Figura 24- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	78
Figura 25- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	79
Figura 26- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	80
Figura 27- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	81
Figura 28- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	82
Figura 29- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	83
Figura 30- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	85
Figura 31- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	86
Figura 32- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	87
Figura 33- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	87
Figura 34- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	89
Figura 35- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	90
Figura 36- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	91
Figura 37- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu...	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Produção da cobertura de CB úmida da cepa de ATCC segundo tempo de crescimento e espessura obtida, com respectivos valores de desvio padrão.	46
Tabela 2- Entalpias do Ibuprofeno sódico e da CB/Ibu, em diferentes concentrações.	61
Tabela 3- Curvas de Tensão, Deformação e Módulo de Young das membranas de CB pura e CB/Ibu, com as respectivas média e desvio padrão.....	61
Tabela 4- Análise dos dados da regressão obtidos a partir da curva analítica do Ibuprofeno por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.....	64
Tabela 5- Caracterização da ferida, segundo tipo, tempo de existência e de tratamento com CB/Ibu e dimensões das áreas inicial e final, durante o seguimento domiciliário da amostra do estudo.....	72
Tabela 6- Avaliação e evolução da utilização da CB/Ibu na amostra do estudo com tempo máximo de até 30 dias de tratamento.....	74
Tabela 7- Avaliação e evolução da utilização da CB/Ibu na amostra do estudo com tempo de tratamento acima de 30 dias até 50 dias.....	74
Tabela 8- Avaliação e evolução da utilização da CB/Ibu na amostra do estudo com 120 dias de tratamento.....	74
Tabela 9- Agrupamento das medicações, segundo classe farmacológica, utilizada pela amostra do estudo.....	95

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Úlcera venosa (UV).....	19
1.2 Pé diabético (PD)	20
1.3 Tratamentos	22
1.4 Membranas de Celulose bacteriana (CB)	24
1.5 Anti-inflamatórios.....	27
1.6 O papel do enfermeiro no tratamento de feridas.....	28
2 OBJETIVO GERAL.....	31
2.1 Objetivos Específicos	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1 Etapa 1- Produção da cobertura de CB/Ibu: ensaios físicos - químicos e de proliferação celular	33
3.1.1 Preparo das Mantas de CB	33
3.1.2 Preparação da Membrana de CB /Ibu	34
3.1.3 Esterilização das membranas de CB/Ibu.....	35
3.1.4 Técnicas de Caracterização	35
3.1.5 Preparação da curva analítica do Ibuprofeno	36
3.1.6 Estudo de liberação do Ibuprofeno em solução tampão fostato	37
3.1.7 Estudo de liberação da membrana de CB	38
3.1.8 Estudo de liberação do Ibuprofeno na membrana de CB	39
3.1.9 Estudo da permeação cutânea in vitro	39
3.1.10 Estudo de retenção cutânea in vitro	40
3.1.11 Preparo das amostras para o ensaio de proliferação	40
3.1.12 Cultura celular	41
3.1.13 Proliferação Celular - Ensaio do AlamarBlue®.....	41
3.2 Etapa 2 – Avaliação das úlceras em pacientes com feridas vasculares crônicas.....	42
3.2.1 Avaliação das úlceras dos participantes do estudo.....	43
3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	44
3.2.3 Análise estatística	45
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46

4.1 Etapa 1 - Produção da cobertura de CB/Ibu: ensaios físicos - químicos, e de proliferação celular	46
4.1.1 Caracterização das membranas de CB.....	46
4.1.1.1 Ensaios de crescimento em massa e espessura de CB	46
4.1.1.2 Caracterização morfológica da membrana de CB e CB/Ibu.....	49
4.1.1.3 Caracterização Estrutural da membrana de CB	51
4.1.1.4 Difração de Raios X	54
4.1.1.5 Caracterização Térmica - Termogravimetria.....	58
4.1.1.6 Ensaios mecânicos	61
4.1.1.7 Curva de analítica do Ibuprofeno	63
4.1.1.8 Liberação acumulativa do Ibuprofeno	64
4.1.1.9 Liberação do Ibuprofeno na membrana de celulose bacteriana.....	65
4.1.1.10 Permeação cutânea in vitro da membrana de celulose bacteriana com Ibuprofeno	67
4.1.1.11 Retenção cutânea da celulose bacteriana com Ibuprofeno.....	68
4.1.1.12 Proliferação celular.....	70
4.2 Etapa 2 - Avaliação da utilização da CB/Ibu em pacientes com feridas vasculares crônicas.....	71
4.2.1 Avaliação das feridas na amostra do estudo.....	71
5 CONCLUSÃO	102
REFERÊNCIAS.....	103
APÊNDICE	113
ANEXO 1.....	117
ANEXO 2.....	120

1 INTRODUÇÃO

A temática ferida envolve diversos aspectos, classificações e diferentes tipos de lesões ou traumas, com especificidades. No entanto, é necessário identificar as características de cada ferida, avaliando o paciente de forma integral, nos diferentes contextos socioculturais e de assistência à saúde aos quais estão inseridos, para possibilitar a análise das peculiaridades de cada contexto e planejar a assistência de enfermagem e da equipe multiprofissional para atender a demanda de necessidades de saúde da clientela (BRITO et al., 2013).

Conceitualmente, ferida é a perda da integridade de um tecido do corpo, independente da sua extensão, causada por qualquer tipo de impacto físico, químico, mecânico ou desencadeado por qualquer doença, que aciona as defesas do organismo para o contra ataque (BRITO et al., 2013).

O desenvolvimento de doenças crônicas nas pessoas pode resultar em diferentes tipos de feridas, dentre estas, as feridas agudas e crônicas.

Feridas agudas cicatrizam espontaneamente sem complicações através de três fases do processo de cicatrização: inflamação, proliferação e reparação (LAZARUS et al., 1994).

Fase Inflamatória: inicia no momento que ocorre a lesão, até um período de três a seis dias, em que ocorrem:

- Etapa trombocítica → ativação da cascata de coagulação → hemostasia;
- Etapa granulocítica → grande concentração de leucócitos com fagocitose das bactérias, “limpeza do local da ferida”;
- Etapa macrofágica → os macrófagos liberam enzimas, substâncias vasoativas e fatores de crescimento.

Fase Proliferativa: caracterizada pela divisão celular e ocorre, em aproximadamente, três semanas:

- Desenvolvimento do tecido de granulação → células endoteliais, fibroblastos e queratinócitos;

- Elaboração de colágeno → formado continuamente no interior da lesão.

Fase Reparadora: início em torno da terceira semana após o início da lesão, podendo se estender por até dois anos:

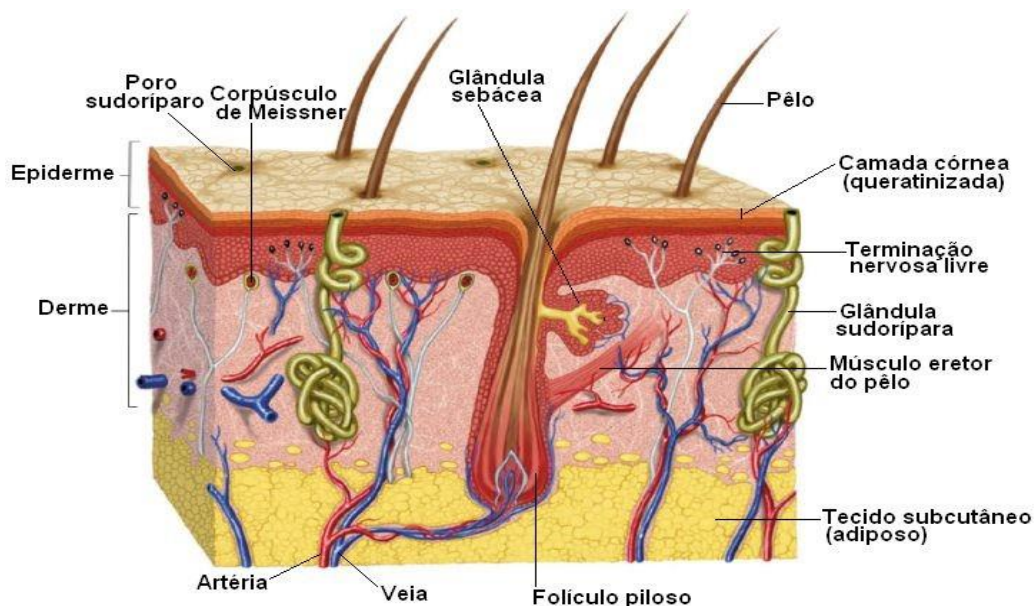
- Diminuição da vascularização e dos fibroblastos;
- Aumento da força tênsil;
- Reordenação das fibras de colágeno.

Feridas crônicas são resultantes da não ocorrência do processo de reparação tecidual ordenada e temporal adequados ou as feridas com restauração anatômica e funcional inadequado (LAZARUS et al., 1994).

Neste estudo, optou-se pela abordagem de feridas vasculares, a úlcera venosa (UV) e a lesão do pé diabético (PD), por constituírem um problema de saúde pública importante, tanto no Brasil como no mundo, com repercussões fisiológicas, psicossociais e culturais.

Para aprofundar sobre feridas crônicas, retomamos a fisiologia da pele (Figura 1), que é composta por epiderme, derme e tecido conjuntivo subcutâneo, e na ferida crônica houve falha no processo normal da reparação tecidual.

Figura 1 - Composição das camadas da pele.



Fonte: Barros (2012).

Nos países ocidentais, 5% da população adulta apresenta úlcera crônica (UC) nos membros inferiores. Sua etiologia está associada a diversos fatores como doença venosa crônica, hipertensão arterial, anemia falciforme, trauma físico, alterações nutricionais, dentre outras. Apesar da grande variedade de fatores etiológicos, as principais causas de úlceras crônicas dos membros inferiores são as doenças venosa e arterial. Cerca de 60 a 70% destas são resultantes de problemas venosos, denominado de úlcera venosa (UV) e de 10 a 25% à insuficiência arterial, a qual pode coexistir com doença venosa (úlceras mistas), apesar de que em 3,5% dos pacientes, dificilmente a etiologia é identificada (ABBADE, 2006; SALOMÉ; BLANES; FERREIRA, 2011).

Na Europa e Austrália, a incidência oscila entre 0,3 a 1% no total da população, enquanto no restante do mundo é em torno de 2,7% (SILVA; MOREIRA, 2011).

Devido às terapêuticas prolongadas, a pessoa com ferida crônica necessita de atendimento multiprofissional, que o afasta do emprego inúmeras vezes e, muitas vezes, acaba se aposentando precocemente. Todos esses fatores causam importante encargo aos sistemas previdenciário e de saúde, além de interferir na qualidade de vida dos pacientes (ABBADE, 2006).

O diagnóstico da UC é muito importante, e se baseia inicialmente no exame clínico. A dor é um dos sintomas mais frequentes e possui intensidade variável; úlceras pequenas com associação de atrofia branca e úlceras profundas, localizadas na região maleolar, são as mais dolorosas (ABBADE, 2006).

Bertranou e Vélez (1997) chamam atenção para a necessidade do diagnóstico correto e do tratamento precoce, pois a cronicidade da lesão e a idade são fatores de risco no processo de cicatrização.

1.1 Úlcera venosa (UV)

A úlcera venosa (UV) é uma lesão cutânea, está associada à insuficiência venosa crônica, que acomete o terço inferior das pernas (CARMO et al., 2007). A estimativa da prevalência de UV é entre 0,2 e 1%, da população no Brasil, sejam portadoras de UV e que interfere negativamente na qualidade de vida dessa população e gera altos custos para o Sistema Único de Saúde (SUS) (SILVA et al., 2012).

No Brasil, a estimativa é de que 3% da população apresenta a UV, com aumento para 10%, entre pessoas com diabetes (REIS et al., 2013). Pessoas em diferentes faixas etárias apresentam UV, porém os mais acometidos são os idosos, principalmente do sexo feminina. Essa predominância está provavelmente relacionada aos hormônios femininos e à gravidez, pois os distúrbios hormonais predispõem a insuficiência venosa crônica e, conseqüentemente, a formação de UV. (MACEDO et al., 2013; FRADIQUE et al., 2011; LUCAS et al., 2008; ABBADE & LASTORIA, 2006).

Considera-se que a cura da UV ocorre com correções cirúrgicas para melhorar a insuficiência venosa crônica. No Brasil, o acesso aos serviços da Especialidade Vascular nem sempre está disponível, por isso, o paciente necessita de acompanhamento clínico da lesão (YAMADA et al., 2005). Sabe-se, porém, que o tratamento cirúrgico aumenta o risco de trombose venosa profunda.

A literatura indica que 40% dos pacientes experimentam limitações nas atividades de lazer por causa da UV, de nível moderado a severo e 33% apresentam problemas em suas atividades diárias. A maioria dos estudos descreve isolamento social maior neste tipo de clientela em relação aos pacientes sem úlcera. Alguns pacientes evitam a atividade física por acreditarem que esta contribua para o desenvolvimento de novas úlceras (PERSOON et al., 2004).

Friedberg, Harrison e Graham (2002) verificaram que, embora muitos pacientes apresentem déficits na mobilidade, apenas 15% possuem cuidadores em casa. Os autores sugerem a possibilidade de internação hospitalar para o suprimento das necessidades destes indivíduos.

O déficit de mobilidade ocasionado pela UV tem efeitos negativos diretos sobre as atividades laborais, que ficam limitadas pelas dificuldades de mobilização corporal. As finanças podem ser afetadas, em caso de inviabilidade empregatícia. Os pacientes diante de tal situação mostram emoções negativas tais como o medo, isolamento social, raiva, depressão e a autoimagem prejudicada (PIEPER; SZCZEPANIAK; TEMPLIN, 2000).

Portanto, as pessoas com UV podem apresentar sintomas como dor, feridas exsudativas e com odor fétido, alteração da autoimagem corporal, diminuição da mobilidade e desconforto devido aos curativos. Isso pode levar ao isolamento social e a alterações na saúde física e mental, com possível impacto à qualidade de vida (QV).

1.2 Pé diabético (PD)

Diabetes mellitus (DM) é um dos principais problemas mundiais de saúde, por ser uma doença com elevada morbimortalidade (ZERVOS, 1998). Uma de suas complicações mais frequentes é o pé diabético (PD), caracterizado pela presença de lesões nos pés em decorrência das alterações vasculares e/ou neurológicas do DM (ZERVOS, 1998; ZANGARO & HULL, 1999).

O PD é uma complicação crônica, que ocorre em média após 10 anos de evolução do DM e é a causa mais comum de amputações, que podem, em casos

mais graves, ser incapacitantes (FLORES VILCA, 1997). Por isso, sugere-se que uma intervenção intensiva possa prevenir o aparecimento ou atenuar a evolução do PD (MAYFIELD et al., 1995).

Fatores como idade, tipo e tempo de diagnóstico do DM, controle da glicemia, tabagismo, alcoolismo, obesidade, hipertensão arterial e falta de bons hábitos higiênicos no cuidado com os pés estão vinculados aos riscos de complicações. Tais fatores favorecem a formação de úlcera, infecção e necrose, podendo levar em amputação, sendo responsável por uma grande parte das internações prolongadas de pacientes diabéticos (GAMBA, 1998; ZANGARO & HULL, 1999).

No Brasil, o DM também é causa importante de amputações de membros inferiores, sendo um considerável fator de maior incapacidade, invalidez, aposentadoria precoce e mortes evitáveis (GAMBA, 1998). Além destes graves problemas, devem-se levar em consideração os gastos e as internações prolongadas que causam grande prejuízo ao sistema público de saúde (ALCANTARA; FLORES; GARMENDIA, 1999; MILMAN et al., 2001).

A ulceração é a causa mais comum de amputações não traumáticas de membros inferiores em países industrializados, ocorrendo em 15% dos diabéticos e é responsável por 6% a 20% das hospitalizações (CARVALHO et al., 2004). Entretanto, nos países em desenvolvimento, a temática do PD ainda é pouco estudada, sendo que a prevalência é ainda maior e crescente, em decorrência das precárias condições de vida, bem como das dificuldades de acesso aos serviços de saúde e ausência de integração das ações de promoção, prevenção e tratamento (SANTOS; OLIVEIRA; COLET, 2010; SANTOS, 2008).

No Brasil, um estudo multicêntrico realizado em nove capitais identificou uma prevalência de 7,6% entre pessoas de 30 a 69 anos de idade, sendo que, destas, quase a metade ainda desconhecia ter DM. Além disso, aproximadamente 25% dos diabéticos, previamente diagnosticados, não realizavam qualquer tipo de tratamento. A análise estimativa revela que, entre 1995 e 2025, o número de indivíduos diabéticos crescerá em 42% nos países industrializados e 170% nos países em desenvolvimento (NARAYAN et al., 2000).

Milman et al. (2001) afirmam que a lesão no pé do paciente diabético é uma complicação crônica reconhecida como a causa mais comum de amputações não traumáticas. Hess (2002) explica que a úlcera diabética decorre de alterações estruturais e funcionais no pé. A perda da sensibilidade impede que o paciente perceba a agressão tecidual e a diminuição do fluxo sanguíneo e a fragilidade cutânea reduzem a resistência do tecido às tensões aumentadas, ou até mesmo, as normais.

O surgimento de uma ferida em um organismo desencadeia uma cascata de reações celulares e bioquímicas para a reparação do tecido lesionado. Em pacientes diabéticos, este reparo é lento, em decorrência de vários fatores como a diminuição do processo de cicatrização devido à produção excessiva de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), à diminuição do Óxido Nítrico (NO), à diminuição da resposta aos Fatores de Crescimento (GFs) e das proteínas da via de sinalização da insulina (BREM; TOMIC CANIC, 2007).

A presença da disfunção endotelial pela incapacidade das artérias e arteríolas em desempenhar suas funções na regulação do tônus vascular, em resposta a um estímulo apropriado, resulta em microambiente isquêmico. Esta disfunção está associada à diminuição da biodisponibilidade do NO, à diminuição da produção pelo endotélio e/ou ao aumento da inativação do NO por ROS (KANETO et al., 2010).

Assim, a excessiva produção de ROS em pacientes diabéticos é um fator primário que contribui para a deficiência de cicatrização de feridas assim como prejuízo da angiogênese. Outro aspecto importante é que o óxido nítrico endotelial é capaz de ativar a mobilização de derivados endoteliais de células progenitoras da medula óssea para o leito da ferida. Estas células desempenham uma função importante no processo de neovascularização (KANETO et al., 2010; GALLAGHER et al., 2007).

1.3 Tratamentos

O tratamento de feridas envolve aspectos sistêmicos e locais, que são desenvolvidos por profissionais de diferentes áreas.

O tratamento local é denominado curativo, que constitui o procedimento de limpeza e oclusão da lesão, com o objetivo de auxiliar o restabelecimento da integridade do tecido ou prevenir a colonização dos locais de inserção de dispositivos invasivos diagnósticos ou terapêuticos (por exemplo, cateteres, drenos) (DECLAIR, 2002).

Hoje no mundo há diversos tipos de coberturas que podem ser utilizados nas diferentes etapas de tratamento das feridas, das quais não podemos esquecer da higienização, debridamento, diminuição da comunidade bacteriana, controle do exsudato, estímulo à granulação e proteção da reepitelização (SMANIOTTO et al., 2012).

O tratamento das UV pode ser difícil, em razão das alterações próprias da doença, como comorbidades associadas, idade avançada, eczema e dermatoesclerose (SILVA et al., 2012). A terapêutica envolve vários fatores, entre eles a correção da condição de base e o uso de medidas locais para ocorrer à cicatrização (MIOT et al., 2009), e várias coberturas são utilizados para o tratamento como carvão ativado, coberturas com carvão e prata para lesões com grande quantidade de exsudato, hidrocolóides nas lesões pequenas e médias, antibióticos e collagenase (ABBADE & LASTORIA, 2006).

Segundo o protocolo clínico brasileiro e internacional, não se deve utilizar antibióticos tópicos em feridas colonizadas, pois constantemente ocorrem reações alérgicas nos pacientes, sendo estas reações barreiras para a cicatrização (SILVA et al., 2012). Estudos em pacientes com UV mostram altos números de sensibilização de contato com antibióticos utilizados em pacientes (SILVA et al., 2012).

Os pés dos pacientes diabéticos são tidos como alvos da maioria dos comprometimentos do DM e possuem 25% de chance de desenvolver úlceras (BOULTON, 2005; RODRIGUES; SILVA; HONORIO, 2009).

Segundo o Consenso Internacional do PD (CIPD), o PD é uma das complicações mais frequentes, resultante de um aglomerado de fatores, incluindo a vasculopatia e a neuropatia, além de determinar ulceração, infecção e/ou destruição dos tecidos profundos (BAKKER & SCHAPER, 2012), sendo as principais

responsáveis pelo elevado número de amputações não traumáticas em países desenvolvidos, além de gerarem um alto potencial incapacitante na população (VIEIRA-SANTOS et al., 2008). Estimativas revelam que a cada 30 segundos ocorre uma amputação decorrente de complicações do DM no mundo (BOULTON, 2005).

As coberturas com princípios ativos possuem ação local dependendo de sua composição química. Esses princípios atuam no debridamento enzimático e no controle das bactérias durante o preparo do leito de uma ferida (SMANIOTTO et al., 2012; FRANCO; GONÇALVES, 2008).

A variedade de coberturas no mercado é cada vez maior como placas de carvão ativado, hidrocolóides, hidrogéis, sulfadiazina de prata, papaína e outras coberturas específicas para cada caso, associadas a antibióticos, anti-inflamatórios, anti-plaquetários entre outros. Há uma grande pressão da indústria farmacêutica para novas formas de tratamento, mas ainda não existem coberturas ideais para tratar todo tipo de ferida, porém um arsenal terapêutico capaz de ajudar o reparo tecidual em várias situações é uma realidade. Cabe aos profissionais da saúde realizar a melhor escolha, sem nunca esquecer o quadro sistêmico que está envolvido no tratamento de uma ferida.

1.4 Membranas de Celulose bacteriana (CB)

A bactéria *Gluconacetobacter xylinus* foi descrita pela primeira vez por Brown em 1886 (IGUCHI; YAMANAKA; BUDHIONO, 2000). Entre as bactérias que possuem a capacidade de produzir celulose, é a mais eficiente e por esta razão a mais estudada (BIELECKI et al., 2005). Microrganismos do gênero *Gluconacetobacter* são facilmente encontrados em frutas, vegetais, vinagre, sucos de frutas e bebidas alcoólicas (KLEMM et al., 2005). É considerada uma bactéria gram-negativa, aeróbia, que possui habilidade para sintetizar celulose abundantemente em um meio de cultura, que apresente como nutrientes fontes de carbono e nitrogênio (IGUCHI, YAMANAKA; BUDHIONO, 2000; KLEMM et al., 2005).

Quanto à estrutura química a CB é semelhante à celulose produzida pelas plantas. Entretanto, ela é obtida na forma de um hidrogel altamente hidratado (99% água), sendo quimicamente pura (livre de lignina, hemicelulose e pectinas) e apresenta cadeias de celulose nanométrica (“nanocelulose”). A membrana de CB é biodegradável, biocompatível, não tóxica e não alergênica (KLEMM et al., 2005; KLEMM et al., 2001).

Esta morfologia nanométrica confere a CB grande área superficial, surpreendente capacidade de absorção e retenção de água, elasticidade, além moldável (IGUCHI; YAMANAKA; BUDHIONO, 2000; KLEMM et al., 2005).

Devido a estas propriedades peculiares, apresenta aplicações em diversas áreas do conhecimento, incluindo indústrias têxteis e alimentos (fibras dietéticas, “Nata de Coco”), produção de dispositivos opto-eletrônicos (LEGNANI et al., 2008), e principalmente na Medicina (substitutos temporários da pele, tubos para cirurgia, lentes de contato), entre outras (BARUD, 2010).

A ideia de utilizar a CB para o tratamento de feridas e queimaduras na pele iniciou-se com a empresa Johnson & Johnson em 1987. Após esse período, uma empresa brasileira, BioFill Produtos Biotecnológicos (Curitiba, PR Brasil) investigou as propriedades únicas do biopolímero celulose e criou um novo sistema de tratamento de feridas baseado em CB produzida por *Gluconacetobacter*. A sua linha de produtos inclui o Biofill® e Bioprocess®, usados no tratamento de queimaduras e úlceras, como pele artificial temporária (CZAJA et al., 2006).

Quando a membrana de CB seca ou úmida é aplicada sobre a área queimada ou lesada, ela alivia a dor quase completamente e possui facilidade de adesão ao leito da ferida (CABRAL et al., 2006); este efeito é observado somente se a epiderme estiver exposta, sugerindo a utilização da membrana em queimaduras de segundo e terceiro grau (CABRAL et al., 2006).

A membrana de celulose não necessita de troca diária e pode ser utilizada para feridas crônicas, como as causadas por diabetes, úlceras de pressão ou por outras condições com debridamento mecânico (CABRAL et al., 2006). Diversos trabalhos relatam também que estas membranas apresentam efeito hemostático e não antigênico (CABRAL et al., 2006).

A cobertura não precisa ser trocada, o que em casos de queimaduras é uma grande vantagem, porque a troca retira parte do tecido em formação. Ela protege o tecido enquanto o organismo renova a pele por baixo. Quando ocorre a cicatrização, a membrana de CB resseca e cai naturalmente (MATEOS, 2004).

Outro fator interessante é que durante o processo de cicatrização, a membrana de CB não apresenta descontinuidade ou perfurações, sendo capaz de bloquear a passagem de bactérias e diminuir as perdas de proteínas e eletrólitos (CZAJA et al., 2006). Ela também bloqueia a radiação ultravioleta (UVA-UVC), é permeável a gases e impermeável a líquidos, e devido a sua transparência, permite-se constante avaliação da cicatrização da lesão, sem remoção do mesmo, possibilitando troca única (CZAJA et al., 2006).

O tempo para a reconstituição da epiderme é inferior quando comparado a coberturas tradicionais. Quando a cicatrização se inicia, a membrana perde sua aderência sobre a área lesada, tornando-se quebradiça e com descolamento gradual (CABRAL et al., 2006). Outro fato relevante é que o tratamento com a membrana CB permite a redução do tempo de hospitalização e, conseqüentemente, aumento na qualidade de vida do paciente (CABRAL et al., 2006).

Entretanto, uma limitação advém do fato de as membranas de CB não apresentarem atividade anti-inflamatória (MANEERUNG; TOKURA; RUJIRAVANIT, 2008). Uma possibilidade de ampliar a versatilidade de aplicações da membrana de CB trata-se da infusão de novos compostos em sua nanoestrutura. Quando obtida em meio de cultura estático (membrana úmida) a membrana apresenta uma estrutura porosa, permitindo, portanto, a impregnação de anti-inflamatórios, os quais podem ser difundidos da membrana para as lesões e, conseqüentemente, acelerando o seu processo de cicatrização.

A proposta principal desta pesquisa foi desenvolver coberturas à base de CB associado ao anti-inflamatório Ibuprofeno, com liberação para regeneração tecidual da ferida.

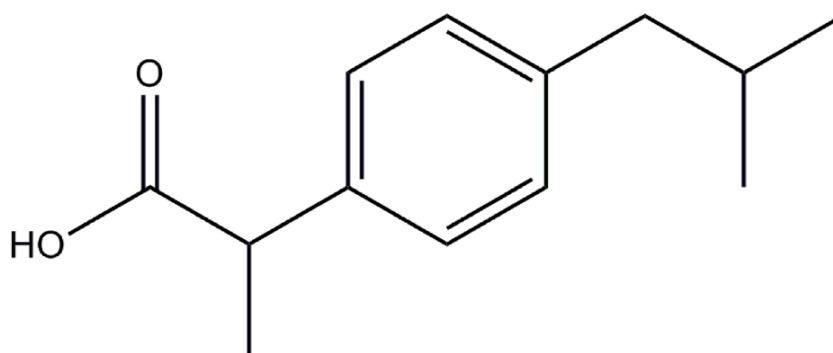
1.5 Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios tópicos vêm sendo utilizados por décadas para alívio das dores. Esta forma de administração reduz as reações adversas por potencializar o efeito local e minimizar a toxicidade sistêmica. A concentração plasmática máxima obtida após aplicação tópica é menor que 15% da concentração obtida por via oral (PEREIRA; RIBEIRO; CICONELLI, 2006).

Os fármacos de administração tópica exercem seu efeito na periferia, próximo ao sítio de aplicação (FLORES; CASTRO; NASCIMENTO, 2012); os anti-inflamatórios, não hormonais são os mais usados na prática clínica, em específico o Ibuprofeno, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da enzima ciclo-oxigenase tipo 1 e 2, reduzindo a síntese de prostaglandinas e da sensibilização de terminações nervosas nos tecidos periféricos, sítio comum de dor e inflamação, sua estrutura plana está apresentada na Figura 2. Sua aplicação tópica é interessante por promover concentrações terapêuticas no tecido alvo, mantendo os níveis séricos insuficientes para gerar reações adversas (FLORES; CASTRO; NASCIMENTO, 2012).

O Ibuprofeno é muito usado na terapêutica, sendo que é praticamente solúvel em água e facilmente solubilizado em álcool, acetona, éter e em cloreto de metila (JORGENSEN; FRIIS; GOTTRUP, 2006).

Figura 2- Fórmula estrutural do Ibuprofeno.



Fonte: Andrioli (2014).

Esse fármaco vem se apresentando muito promissor como relaxante em queimaduras de graus variados, pois ele alivia a dor intensa (JORGENSEN; FRIIS; GOTTRUP, 2006).

Jorgensen, Friis, Gottrup (2006) desenvolveram um curativo de espuma com ibuprofeno e realizaram um teste em vivo em 10 pacientes e observaram que pelo menos em 9 testados ocorreu uma redução da dor no local da ferida quando submetidos ao curativo. Constatou-se uma liberação do anti-inflamatório sobre a ferida, porém se observou-se que a liberação do fármaco através do curativo a base de espuma mostrou-se desregulada e não controlada.

Segundo Gottrup (2007) o curativo de espuma de poliuretano é hidrofílica, macia e não aderente, impregnada com o anti-inflamatório ibuprofeno na concentração de 0,5mg/cm², o qual teve bons resultados; no quesito dor, os pacientes referiram melhora significativa e diminuição ou eliminação do uso de outros analgésicos e/ou anti-inflamatórios orais.

1.6 O papel do enfermeiro no tratamento de feridas

O papel do enfermeiro no cuidado das feridas é de extrema importância, que compreende desde as avaliações dos custos destinados ao tratamento, da qualidade de vida do doente, do processo de cicatrização e adoção de novas tecnologias de tratamento para fundamentar a prática e aprofundar as questões vinculadas à assistência (SILVA et al., 2009; SILVA; MOREIRA, 2011)

Ao abordarmos o papel do enfermeiro no cuidado de UV e PD, é imprescindível ter em mente que esse profissional é um gestor em saúde que atua em várias vertentes dos processos assistenciais. No que se refere ao cuidado desses pacientes, o papel do enfermeiro ultrapassa as questões de prevenção e avaliação do diagnóstico de risco, estendendo-se ao nível de fornecer apoio educacional e mental a esses clientes (SILVA et al., 2009).

Por essa razão, o enfermeiro procura orientá-los a obter meios adaptativos que os levem à superação da sua condição clínica, projetando a recuperação efetiva

e, conseqüentemente, que resulte em melhoria da qualidade de vida (COSTA et al., 2011).

A qualidade de vida dos pacientes é apontada por autores como um instrumento efetivo na sua melhoria e recuperação. Desse modo, é preciso ter em mente que ter uma boa qualidade de vida para pacientes portadores de UV consiste na realização de atividades cotidianas, participação de atividades sociais com amigos e familiares, bem como na minimização do aspecto estético provocado pela úlcera (SILVA; MOREIRA, 2011).

O conhecimento do enfermeiro acerca da situação do paciente com feridas no aspecto biopsicossocial permite a elaboração de um plano focado na necessidade do cliente, a fim de promover a melhoria da sua condição de vida (SILVA; MOREIRA, 2011; SILVA; GUIMARAES, 2008). Essa conduta do enfermeiro é consequência do seu papel de educador; portanto, quando se trabalha as orientações ao paciente, desenvolvem-se meios para a adaptação de sua condição clínica, promovendo assim uma melhoria no processo de recuperação e na qualidade de vida desse cliente (COSTA et al., 2011).

As pessoas com UV e PD podem apresentar sintomas como dor, feridas exsudativas e com odor fétido, alteração da autoimagem corporal, diminuição da mobilidade e desconforto devido aos curativos. Isso pode levar ao isolamento social e a alterações na saúde física e mental, com possível impacto à sua QV. Por isso, há necessidade de intervenções holísticas para melhorar a efetividade do tratamento e, conseqüentemente, a qualidade de vida (ARAUJO et al., 2016).

Na Unidade de Saúde da Família (USF), o enfermeiro destaca-se no atendimento à pessoa com feridas, porém se identificou em pesquisa qualitativa realizada em um município de Minas Gerais, que ocorreu falta de preparo profissional para atender às especificidades e à complexidade demandada por essa clientela e houve precariedade das condições de trabalho na Atenção Básica (ARAUJO et al., 2016).

Devido ao potencial impacto negativo da UV e PD na QV das pessoas e à falta de padronização e capacitação para seu atendimento, alguns instrumentos foram desenvolvimentos para avaliar e medir quantitativamente esse impacto. O

instrumento Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ) foi criado e validado em Londres, traduzido e adaptado para o vernáculo brasileiro, para avaliar a qualidade de vida em pessoas com UV (COUTO, 2012).

O conhecimento do mecanismo molecular do processo de cicatrização, aliado à prática clínica do tratamento de feridas, traz ao enfermeiro novos investimentos na prevenção, condutas coerentes na condução do preparo do leito da ferida e escolha de coberturas adequadas.

É importante salientar que a abrangência do cuidado vai além do tratamento local da ferida, considerando os aspectos sistêmicos de controle dos níveis glicêmicos, as condições nutricionais e de hidratação que interferem, diretamente, no processo de cicatrização, e ainda as condições de higiene como aspecto importante na prevenção de infecções. Mediante a observância desses cuidados, sabe-se que é fundamental considerar a atuação do enfermeiro no processo de educação em saúde do paciente e família, objetivando o sucesso terapêutico (ARAÚJO et al., 2016).

O enfermeiro está diretamente relacionado ao cuidado a indivíduos portadores de feridas, nos diversos níveis de atenção à saúde. Para tanto, deve-se resgatar a responsabilidade de realizar uma avaliação clínica, mantendo a observação intensa com relação aos fatores locais e sistêmicos que condicionam o surgimento da ferida e o processo de cicatrização. Desse modo, a visão clínica no cuidado a tais indivíduos possibilita relacionar alguns pontos importantes que influenciam neste processo, como o controle da patologia de base, aspectos nutricionais, infecciosos, medicamentosos, e, também, a qualidade do cuidado educativo junto a tais indivíduos (SILVA; MOREIRA, 2011; SILVA; GUIMARAES, 2008).

Além do mais, não podemos deixar de considerar os aspectos sociais, econômicos e culturais em que os indivíduos portadores de feridas estão inseridos, de forma a promover um cuidado de enfermagem contextualizado, holístico e de qualidade (OLIVEIRA et al., 2012).

2 OBJETIVO GERAL

O objetivo desta pesquisa foi desenvolver e caracterizar uma cobertura composta por membrana de celulose bacteriana com anti-inflamatório Ibuprofeno (CB/Ibu) para aplicação em pacientes com feridas crônicas de etiologia venosa e diabética de membros inferiores, que realizam acompanhamento clínico no Serviço de Atendimento Domiciliar (SAD), Unidade de Saúde da Família (USF) e Centro Municipal de Saúde (CMS) do Município de Araraquara-SP.

2.1 Objetivos Específicos

Etapas 1

- ✓ Preparar e caracterizar as membranas de CB/Ibu;
- ✓ avaliar o perfil de liberação do fármaco com auxílio de dissolutor;
- ✓ avaliar a permeabilidade cutânea e Células do tipo Franz;
- ✓ testar in vitro a citotoxicidade;

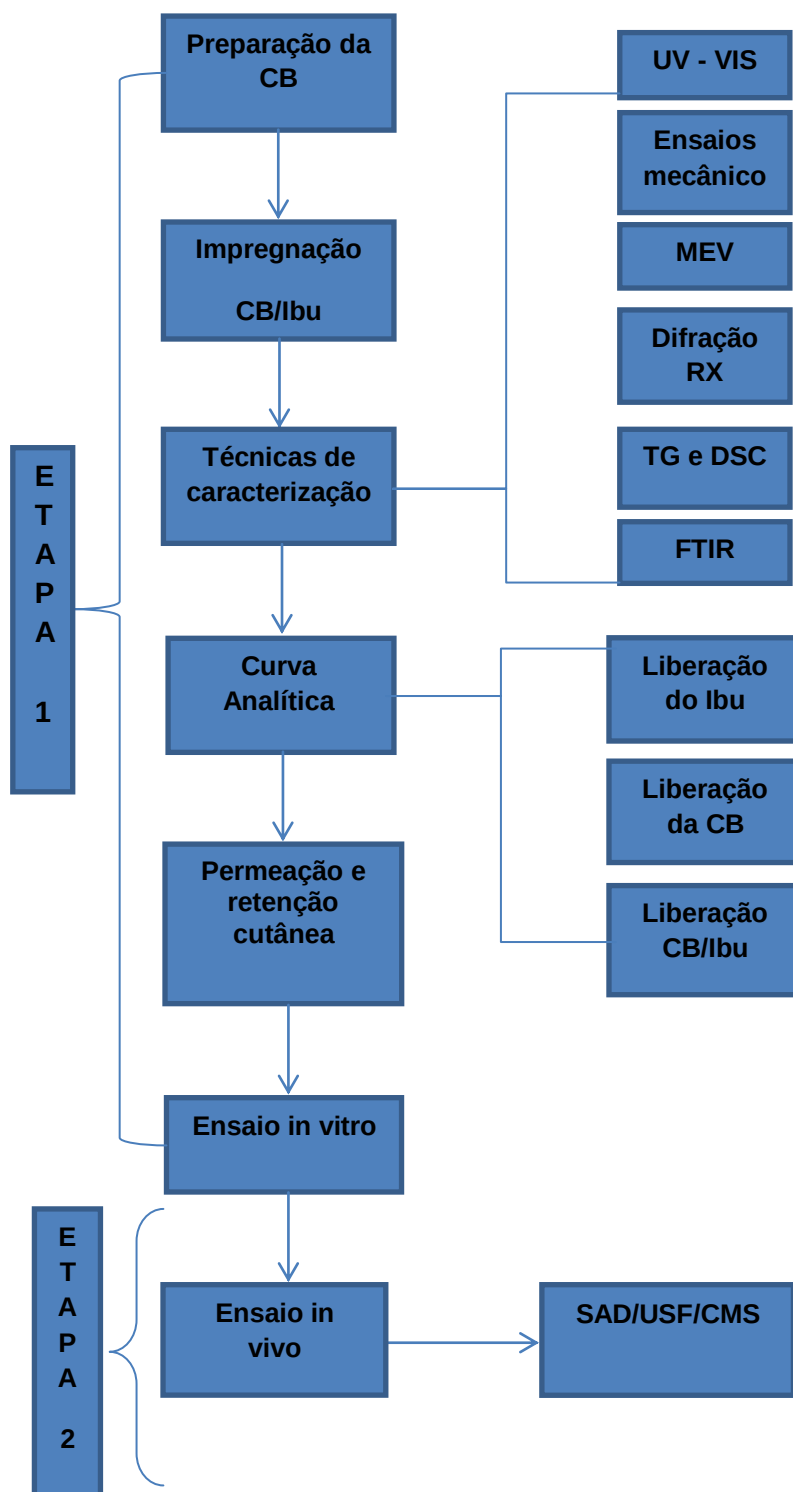
Etapas 2

- ✓ Aplicar a cobertura CB/Ibu e avaliar semanalmente os pacientes com feridas crônicas de úlceras venosas e/ou pé diabético de membros inferiores, em seguimento clínico no Serviço de Atendimento Domiciliar (SAD), Unidade de Saúde da Família (USF) e Centro Municipal de Saúde (CMS) pelo período máximo de 120 dias.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A Figura 3 descreve o desenvolvido do trabalho.

Figura 3- Fluxograma das etapas de produção da cobertura CB, CB/Ibu e de sua aplicação.



Fonte: Elaborado pela autora

3.1 Etapa 1- Produção da cobertura de CB/lbu: ensaios físicos - químicos e de proliferação celular

3.1.1 Preparo das Mantas de CB

As mantas de CB foram preparadas no Laboratório de Materiais Fotônicos do Instituto de Química-UNESP (Araraquara), Figura 4. O cultivo das bactérias *Gluconacetobacter xylinus* (ATCC 23769) ocorreu em bandejas de 30x50cm, com tempo de 48, 72, 96 e 120 horas a 28°C. O meio de cultura utilizado foi a estática, após pesagem em balança de alta precisão, cujas características eram: 2% (m/v) glicose, 0,5% (m/v) peptona, 0,5% (m/v) extrato de levedura, 0,27% (m/v) fosfato dissódico anidro e 0,115% (m/v) ácido cítrico monohidratado, sendo que o meio de cultura foi esterilizado em autoclave por 20 minutos a 120°C. Para a remoção das bactérias, a membrana passou por um tratamento com uma solução diluída de hidróxido de sódio 2% por 20 minutos a 80°C, sendo posteriormente lavada exaustivamente com água destilada e armazenadas em um Becker de 2 litros com água deionizada em geladeira.

Em seguida, as membranas de CB foram recortadas com tesoura em tamanhos de aproximadamente 10x10cm, que foram pesadas e medidas em relação à espessura.

Figura 4 - Membrana de Celulose Bacteriana úmida.



Fonte: Elaborado pela autora

3.1.2 Preparação da Membrana de CB /Ibu

Após todo o procedimento para a preparação das mantas de CB, essas membranas foram cortadas ainda úmidas em pedaço de 10x10cm, calculado a quantidade de Ibuprofeno nas diferentes concentrações 0,5mg/cm²; 0,25 mg/cm² e 0,1mg/cm², pesado em balança de alta precisão, colocado o Ibuprofeno em placa de petri (após feito uma desinfecção de baixo nível com álcool 70% nas placas), diluído com 1 mL de água destilada, colocado o pedaço recortado na placa, homogeneizado várias vezes e colocado em estufa a 28°C por 24 horas. Após, essas membranas foram retiradas da placa, analisadas e caracterizadas por meio de diferentes testes químicos.

3.1.3 Esterilização das membranas de CB/Ibu

Após a impregnação e a secagem, as membranas de CB/Ibu, foram embaladas em papel grau cirúrgico e enviadas para esterilização por raios gama na empresa Embrarad, em Cotia (SP). A radiação foi de 15 KGy, conforme estudo de Weska, Moraes, Beppu (2009) com membranas densas de fibroína, antes e após a esterilização por óxido de etileno, raio gama, radiação ultravioleta e autoclave a vapor, que mostrou que nenhum método degradou a membrana.

3.1.4 Técnicas de Caracterização

As membranas foram caracterizadas por meio de diferentes técnicas como Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise Termogravimétrica (TG), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Difração de Raios X e Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (FTIR) no laboratório de Materiais Fotônicos, do Departamento de Química Geral e Inorgânica, no Instituto de Química - UNESP, Araraquara.

As técnicas utilizadas na caracterização dos materiais foram:

- ✓ **Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV):** são as principais ferramentas disponíveis para o estudo da estrutura fina da morfologia de materiais. As micrografias de varredura foram obtidas pelo equipamento JEOL JSM – 7500F Scanning Electron Microscope. As amostras foram recobertas com 10nm de carbono em um metalizador Coating System BAL-TEC MED 020 e mantidas em dessecador até o momento de análise;
- ✓ **Difração de Raios X:** essa técnica permite realizar estudos morfológicos em materiais, determinando sua estrutura cristalina e sua fração percentual cristalina, para determinação da célula unitária de um dado elemento;
- ✓ **Análise Termogravimétrica (TG), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC):** As curvas TG foram obtidas utilizando-se um equipamento TA Instruments e célula SDT. As condições utilizadas nos experimentos foram:

atmosfera de nitrogênio com fluxo contínuo de 70 mL e razão de aquecimento de 10°C por minuto. As curvas DSC foram obtidas utilizando-se um DSC modelo Q100 TA Instruments. As condições utilizadas nos experimentos foram atmosfera de nitrogênio com fluxo contínuo de 70 mL e razão de aquecimento de 10°C por minuto. Como referência usou-se cadinho de alumínio vazio.

- ✓ **Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho:** Os espectros vibracionais na região do infravermelho para as amostras sólidas foram obtidos no espectrômetro FTIR, modelo Spectrum 2000 da Perkin Elmer em pastilhas de brometo de potássio (KBr). Espectro de amostra de CB foi realizado sob as seguintes condições: porcentagem de transmitância (%T) com um acúmulo de 32 varreduras, com resolução de 2 cm⁻¹, na faixa de absorção de 4000-400 cm⁻¹. As amostras foram trituradas e diluídas junto a uma pastilha de KBr.
- ✓ **Espectrofotocopia Eletrônica na região do UV-Visível:** os espectros de UV-vis foram obtidos no espectrofotômetro de UV-Visível, modelo Varian Cary 500 e no Dimat/Dimci/Inmetro da Perkin Elmer, modelo Lambda 950. As medidas foram obtidas no intervalo de 200 a 600 nm com resolução de 1 nm.
- ✓ **Ensaio mecânicos:** foram realizados em um equipamento DMA 2980V 1.7B Dynamic Mechanical Analyzer da TA Instruments, sendo 1 Newton/min até 18 Newton (rampa de força), módulo – DMA Controlador de força, garra – Tração para filmes, força estática – 0,01N, temperatura da isoterma 35°C, tempo da isoterma 2 minutos em atmosfera – ar estático. O padrão utilizado consiste em uma lâmina de aço com dimensões: 30,50 mm de comprimento, 6,20 mm de largura e 0,15 mm de espessura.

3.1.5 Preparação da curva analítica do Ibuprofeno

Os testes de liberação do Ibuprofeno da membrana pura, da CB/Ibu e os testes de permeação e retenção de Ibuprofeno foram realizados no Laboratório do Departamento de Fármacos e Medicamentos (FCFar/UNESP), de Araraquara.

Foram pesados 10 mg de Ibuprofeno, em balança de alta precisão (SIMADZU modelo AY 220), colocado em balão volumétrico de 10 mL, após dissolvido em tampão fosfato com 0,05M pH 7,2; considerado como solução estoque. Após feito cálculo $C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$, (C_i é a concentração inicial, V_i é o volume inicial e C_f é a concentração final e o V_f é o volume final) para cada concentração final.

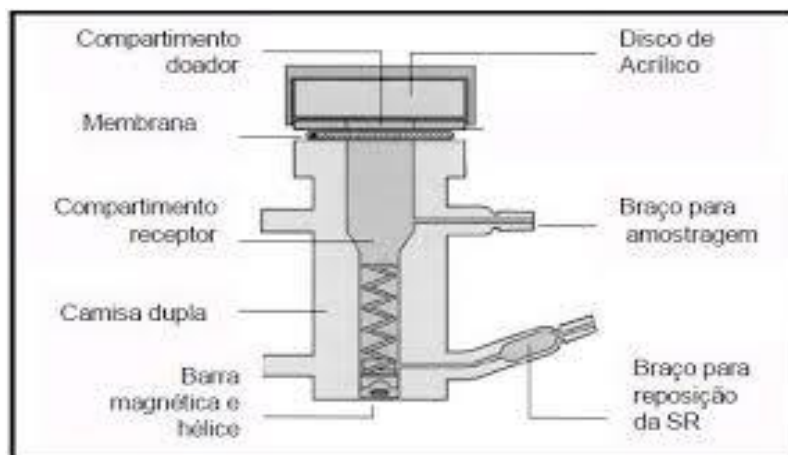
A curva analítica de Ibuprofeno foi obtida a partir de diferentes concentrações desse fármaco diluído em solução tampão fosfato em 0,05M pH 7,2. Cada concentração foi preparada e analisada em triplicata por espectrofotometria de absorção no ultravioleta com comprimento de onda de absorção em 232 nm. As médias das absorbâncias, referentes a cada concentração, foram utilizadas para a construção de uma curva analítica. A equação da reta e o coeficiente de correlação foram calculados pela análise de regressão linear.

3.1.6 Estudo de liberação do Ibuprofeno em solução tampão fosfato

Para o estudo de liberação foram pesados 14,75 mg de Ibuprofeno em balança de alta precisão, colocado em um balão volumétrico de 10 mL e diluído com 5 mL de tampão fosfato 0,05 mol/L pH 7,2, considerado solução estoque. Após, cada célula doadora (Figuras 5 e 6) foi preenchida com 7 mL de tampão fosfato pH 7,2; uma membrana sintética de acetato de celulose 0,45 μ m foi colocada separando o líquido da célula doadora, colocado uma fixação através de uma garra e colocado 295 μ L de Ibuprofeno, da solução estoque, em seguida foram fechadas essas células doadoras e colocados em banho a 32,5°C, sob agitação mecânica constante a 300 rpm.

As alíquotas de 2 mL foram coletadas conforme demonstra na Figura 6, nos tempos de 10 minutos, 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20 e de 24 horas, e analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta com o comprimento de onda a 232 nm. Os ensaios foram realizados em 6 réplicas e, após cada coleta, o volume do meio foi repostado automaticamente e utilizadas nos cálculos da quantidade real permeada.

Figura 5- Esquema da célula de difusão (Microette Plus-Hanson Research ®) empregada nos estudos de liberação e permeação cutânea in vitro.



Fonte: Bemvindo (2006)

Figura 6- Fotos do equipamento Microette Plus-Hanson Research ® empregada nos estudos de liberação e permeação cutânea in vitro.



Fonte: Elaborado pela autora

3.1.7 Estudo de liberação da membrana de CB

Para o estudo foi colocado a membrana pura no compartimento, substituindo a membrana sintética de acetato de celulose.

As alíquotas de 2 mL foram coletadas, nas mesmas condições que o item 3.1.6.

3.1.8 Estudo de liberação do Ibuprofeno na membrana de CB

Para o estudo foi colocado a membrana impregnada com Ibuprofeno 0,5 mg/cm², substituindo a membrana sintética.

As alíquotas de 2 mL foram coletadas, nas mesmas condições que a liberação do Ibuprofeno no item 3.1.6.

3.1.9 Estudo da permeação cutânea in vitro

Para a realização do estudo de permeação e retenção cutânea de Ibuprofeno, foram utilizadas peles da orelha de porco, não escaldadas, fornecidas pelo Frigorífico Olhos D'água, logo após o abate rotineiro de animais para o consumo, não havendo necessidade de aprovação pelo comitê de ética. As orelhas foram lavadas em água destilada e dissecadas com o auxílio de uma pinça e bisturi. Em seguida, lavadas e dermatomizadas a 500 µm, obtendo-se o estrato córneo, epiderme e parte da derme.

O estudo utilizou células de difusão tipo Franz com 1,77 cm² de área efetiva para liberação. O compartimento receptor foi preenchido com meio receptor tampão fosfato 0,05M pH 7,2. Cada pele da orelha de porco foi colocada na célula entre o compartimento doador e receptor, evitando a formação de bolhas.

Acima da pele foi colocado uma membrana impregnada com Ibuprofeno com 0,5 mg/cm², após tampado e o sistema fechado com garra metálica.

Foram utilizadas as mesmas condições de agitação, temperatura e tempo de coleta que o descrito para a liberação do Ibuprofeno no item 3.1.6.

3.1.10 Estudo de retenção cutânea in vitro

Para análise de retenção cutânea, cada pele foi retirada do equipamento, após as 24 horas de ensaio de permeação cutânea in vitro. A membrana foi mantida em uma placa de vidro para a retirada do estrato córneo por *tape stripping*, para não haver perda do princípio ativo. Para tanto, foram utilizadas 16 fitas adesivas, descartando-se a primeira fita. As fitas foram transferidas para um tubo de ensaio com 5 mL de metanol, agitadas em vórtex por um minuto e posteriormente submetidos ao banho de ultrassom por 30 minutos. A solução foi filtrada em membrana com porosidade de 0,45 µm e analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

Após a retirada do estrato córneo, verificou-se a retenção do fármaco na derme e epiderme, fragmentando o restante da membrana com o auxílio de uma tesoura. Os fragmentos foram colocados em tubo de ensaio com 5 mL de metanol e centrifugados, seguindo 30 minutos em banho de ultrassom e mais uma vez centrifugados por 5 minutos e após homogeneizados em equipamento tipo Turrax por um minuto. A solução foi filtrada em papel filtro e depois em membrana de 0,45µm e analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

3.1.11 Preparo das amostras para o ensaio de proliferação

As amostras foram cortadas em círculos de cerca de 1 cm de diâmetro, obtendo-se quatro amostras de cada uma das membranas (celulose pura e CB/Ibu). Para esterilização das amostras, as mesmas foram mantidas no fluxo laminar sob luz ultra-violeta (UV) por 30 minutos. Após a esterilização, as membranas foram colocadas no interior de poços de uma placa TCPS com 24 poços estéreis. A placa foi mantida mais 30 minutos em fluxo laminar sob luz UV. Finalmente, os poços contendo amostras foram preenchidos com 200 µl de meio de cultura, e a placa foi mantida a 37°C com 5% de CO₂ “overnight” no dia anterior ao do plaqueamento.

3.1.12 Cultura celular

Fibroblastos da linhagem L929 (camundongo) foram mantidos em meio DMEM (Vitrocell®) suplementado com 10% (v/v) de soro fetal bovino (FBS), 1% (v/v) de penicilina/estreptomicina (100 mg/mL) a 37°C, 5% CO₂. O meio de cultura foi trocado a cada dois dias.

Para o ensaio de proliferação celular foi utilizado o reagente (alarmarBlue®). As células foram tripsinizadas ao atingirem cerca de 80% de confluência, contadas em câmara de Neubauer e plaqueadas a 4×10^4 células poço sobre as amostras dos filmes. Para o controle, adicionou-se a mesma concentração de células em quatro poços vazios.

3.1.13 Proliferação Celular - Ensaio do AlamarBlue®

Os ensaios de proliferação celular com fibroblastos foram realizados no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular (LBBM/UFSCar), em São Carlos.

O ensaio do alamarBlue foi utilizado para medir quantitativamente a proliferação, a viabilidade e a citotoxicidade relativa em várias linhagens celulares humanas ou animais, de bactérias ou de fungos (ABD SEROTEC, 2008).

O alamarBlue apresenta um indicador de oxido-redução (REDOX), que tanto fluoresce como muda sua cor em resposta à redução química, a qual é resultado do crescimento celular em meio de cultura. O crescimento celular contínuo mantém um ambiente reduzido (fluorescente vermelho). Já a inibição do crescimento celular mantém um ambiente oxidado (não-fluorescente, azul) (ABD SEROTEC, 2008).

Para verificar a influência da composição dos filmes no crescimento e viabilidade celular ao longo do tempo, fez-se o ensaio do reagente alamarBlue (Life Technologies™) dissolvido em 10% no meio de cultura. Antes do ensaio, o meio de cultura foi aspirado e, após aspiração, acrescentou-se 600 µl de solução de alamarBlue nos poços contendo as amostras de filmes e nos poços controle (sem amostras de filmes), e em dois poços vazios (controle negativo do alamarBlue).

As placas foram mantidas a 37°C + 5% CO₂ por 4 horas. Após este período, 200 µl do sobrenadante de cada um dos poços foram transferidos para uma microplaca de 96 poços para a realização da leitura. Para calcular a porcentagem de redução relativa, também foi acrescentado, em quatro poços da microplaca de leitura, 200 µl de solução de Alamar Blue® completamente reduzido, que foi obtido autoclavando esta solução por 15 minutos, seguindo as orientações do fabricante (ABD SEROTEC, 2008).

Fez-se a leitura da placa medindo os valores de fluorescência em um fluorímetro (SpectraMax i3 – Molecular Devices™), utilizando o espectro de 544 nm de excitação e 590 nm de emissão. Os valores de fluorescência, obtidos de cada uma das amostras, foi comparado com a média dos valores de fluorescência obtidos da solução de alamarBlue completamente reduzida, obtendo a porcentagem de redução relativa, de acordo com a equação 1:

Equação 1

$$\text{Redução (\%)} = \frac{(\text{valor das amostras} - \text{valor controle negativo})}{(\text{valor Alamar Blue® 100\% reduzido} - \text{valor controle negativo})} \times 100$$

O ensaio foi feito em 3 e 5 dias, após o início do cultivo das células sobre os filmes. Os dados foram analisados estatisticamente, plotados em gráficos e interpretados.

3.2 Etapa 2 – Avaliação das úlceras em pacientes com feridas vasculares crônicas

Para esta etapa, seguiu-se os preceitos da legislação sobre pesquisa envolvendo seres humanos (CONEP), Resolução 466 de 2012, assegurando o anonimato, confidencialidade das informações e a possibilidade de interrupção da participação da pesquisa, a qualquer tempo, sem prejuízo no atendimento realizado pelo SAD, USF e CMS, de Araraquara-SP.

Os riscos previstos para os participantes desta pesquisa estavam relacionados à ocorrência de desconforto físico no local da ferida. Nestes casos, foi

assegurado que o estudo seria interrompido e o paciente encaminhado para os profissionais, nos seus respectivos locais de seguimento clínico, que eram no SAD, USF e CMS, além de uma avaliação de uma enfermeira estomaterapeuta em relação à utilização da cobertura de CB/Ibu e avaliação da ferida do paciente, para às devidas providências.

A cobertura de CB/Ibu foi aplicada em uma amostra não probabilística, por conveniência de pacientes que eram acompanhados pelo SAD ou USF ou CMS no município de Araraquara-SP, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Paulista – UNIP, CAAE: 36527414.7.0000.5512, com Parecer número: 911.647 (Anexo 1).

Também foi solicitada aos participantes, a autorização para o registro fotográfico da evolução da ferida com a utilização da cobertura CB/Ibu.

3.2.1 Avaliação das úlceras dos participantes do estudo

As úlceras dos participantes do estudo foram avaliadas antes, semanalmente durante e no máximo de 120 dias, com aplicação das membranas (CB/Ibu) nos curativos, realizados pela pesquisadora. A partir de fotografias com uma câmera digital (Sony Cyber-shot 14.1 mega pixels), as úlceras dos participantes, tiveram sua área total analisada através do software ImageJ 1.49, disponível gratuitamente na rede e desenvolvido por Wayne Rasband do Research Services Branch, National Institutes of Health - NIH (Bethesda, Maryland, EUA).

Inicialmente, em <Set Measurements> do menu <Analyze> o ImageJ foi programado para calcular áreas de imagens, habilitando a caixa “Area”. Assim, quando a imagem era aberta pressionando-se <Open>, no menu <File> e em seguida, era feita a calibração do ImageJ, com base em distância conhecida.

Utilizando a ferramenta “Straight” do ImageJ, foi definido na régua (na direção da úlcera) o limite correspondente à 5 cm. Em <Set Scale> do menu <Analyze> buscou-se na caixa “Distance in pixels”, o valor em pixels correspondente à dimensão estabelecida previamente com a régua. Era digitado então na caixa “Know distance” o número “5” e digitado “cm” na caixa “Unit of length”. A caixa “Global” deve estar sempre habilitada. Abaixo, aparecia o valor da

relação entre a distância conhecida e desconhecida em pixels/cm. O *software* foi calibrado para cada imagem da ferida em análise. Com a ferramenta “*Freehand selections*” era traçado o contorno do leito da ferida, desconsiderando as áreas já reepitelizadas. Por fim, pressionando em <Measure> do menu <Analyze>, obteve-se o valor da área traçada em cm², tendo como base a calibração realizada em <Set Scale>.

Posteriormente aos cálculos das áreas de cada ferida pelo *software* ImageJ, era realizado o cálculo do índice de cicatrização das feridas (ICU) pela seguinte equação 2:

Equação 2

$$\text{ICU} = \frac{\text{Área inicial} - \text{Área final}}{\text{Área inicial}}$$

Valores de ICU maiores que zero e menores que 1 foram estabelecidos para representar a diminuição da área lesada (reepitelização parcial), valores menores que zero para representar o aumento da área lesada e valores iguais a 1 para representar a reepitelização total, conforme Caetano et al. (2009) e Minatel et al. (2009). A área inicial da ferida para cada paciente foi determinada pela imagem do primeiro dia de tratamento e a área final pela imagem do último dia de tratamento ou dia da cura total.

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Fizeram parte da pesquisa pacientes portadores de feridas crônicas de etiologia vascular, como pé diabético ou úlcera venosa, de ambos o sexo, maiores de 18 anos, moradores da cidade de Araraquara, que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

3.2.3 Análise estatística

A análise estatística e os gráficos foram feitos por meio de análise ANOVA two-way, com auxílio do software GraphPad Prism® (GraphPad, San Diego, CA, USA), com pós teste de Bonferroni. Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes ($n=4$).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão desta pesquisa são apresentados em duas etapas: Etapa 1, em relação aos dados de desenvolvimento dos parâmetros ensaios físicos - químicos e de proliferação celular da produção da cobertura CB/Ibu; e na Etapa 2, a avaliação da evolução da utilização da CB/Ibu em pacientes com feridas vasculares crônicas e avaliação da evolução do processo de cicatrização.

4.1 Etapa 1 - Produção da cobertura de CB/Ibu: ensaios físicos - químicos, e de proliferação celular

4.1.1 Caracterização das membranas de CB

4.1.1.1 Ensaios de crescimento em massa e espessura de CB

Foram realizadas várias técnicas de caracterização da membrana de CB pura.

Na Tabela 1 e no Gráfico 1 estão representadas a relação do tempo de crescimento da bactéria American Type Culture Collection (ATCC) 23769 e a sua espessura obtida pelas membranas de CB, em 48, 72, 96 e 120 horas de produção.

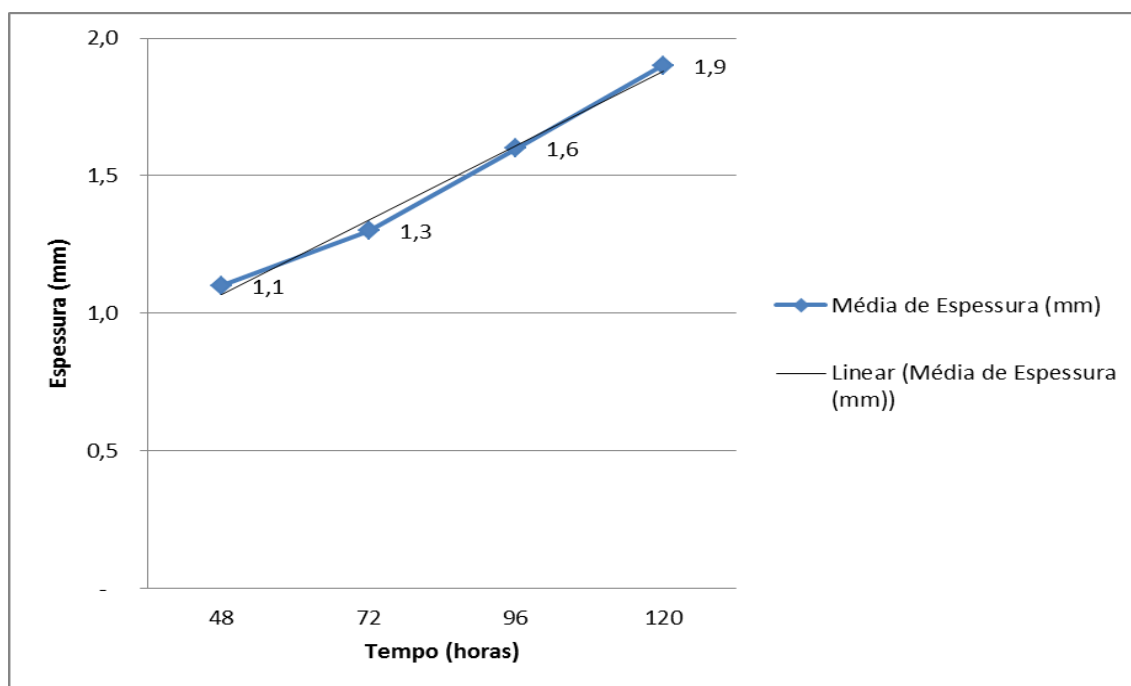
Observou-se que em relação à espessura e a transparência da membrana de CB, foram facilmente controladas, por meio do tempo de cultivo da bactéria (BARUD, 2010).

Tabela 1- Produção da cobertura de CB úmida da cepa de ATCC segundo tempo de crescimento e espessura obtida, com respectivos valores de desvio padrão.

ATCC	
Tempo de crescimento (horas)	Média de espessura (mm)
48	1,1±0,02
72	1,3±0,02
96	1,6±0,02
120	1,9±0,07

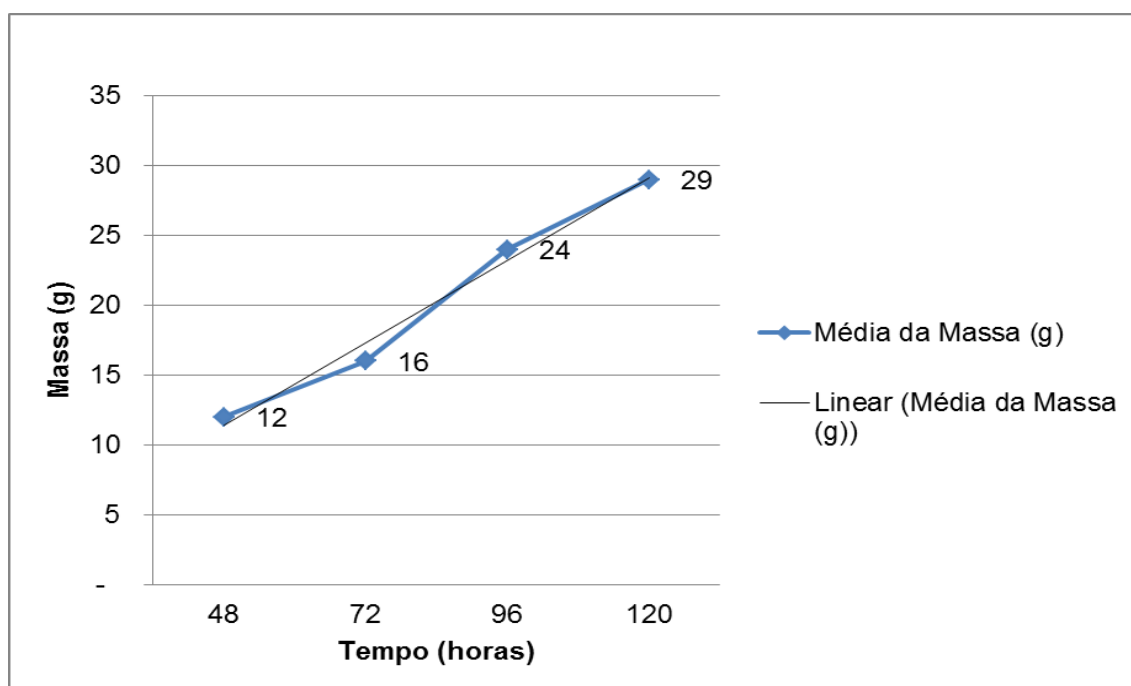
Fonte: Elaborado pela autora

Gráfico 1- Relação entre o tempo de crescimento da cepa ATCC e a espessura da membrana úmida.



Fonte: Elaborado pela autora

Gráfico 2- Relação entre o tempo de crescimento e a média da massa obtida pela membrana CB 10x10cm com cepa ATCC.



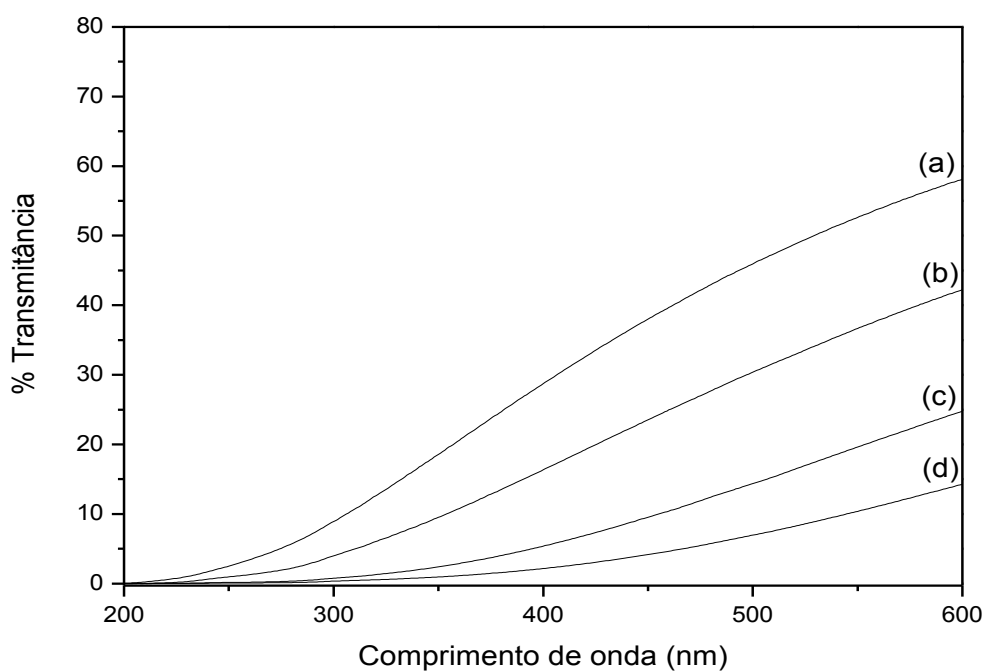
Fonte: Elaborado pela autora

Com o Gráfico 2 relacionamos o tempo de cultivo da bactéria e o seu crescimento em massa úmida para as membranas de CB ATCC. Houve um forte indício de que o aumento da massa se referia à presença de celulose, o que foi confirmado pelas medidas de Espectrofotômetro da Região do UV-vis (Figura 7).

Por outro lado, na Figura 7, a porcentagem de transmitância (porcentagem de luz que atravessa a membrana) na região visível do espectro eletromagnético diminuiu em função do aumento da massa de CB. Esses resultados podem ser considerados relevantes, pois a transmitância foi normalizada pela espessura.

Outra propriedade fundamental é a transparência da membrana seca de CB por possibilitar a avaliação do processo cicatricial sem a remoção da mesma (CASTRO; RIBEIRO FILHO; NOGUEIRA, 1988).

Figura 7- Espectro UV-vis de CB com ATCC, segundo tempo de cultivo.



Fonte: Elaborado pela autora

a: 2 dias de cultivo; b: 3 dias de cultivo; c: 4 dias de cultivo; d: 5 dias de cultivo.

4.1.1.2 Caracterização morfológica da membrana de CB e CB/Ibu

A Figura 8 demonstra a membrana produzida com *Gluconacetobacter xylinus* (ATCC 23769) por imagem de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Observamos uma estrutura compacta formada por fibras longas, com centenas de microns de espessura nanométrica, denominadas de “nanoceluloses” (CZAJA et al., 2006).

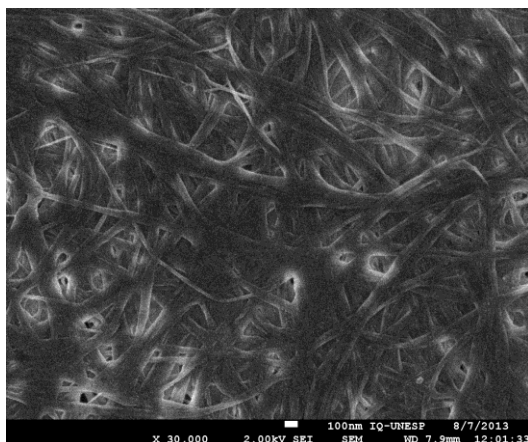
A CB apresentou na sua estrutura fitas ultrafinas com comprimentos que variaram de 1 a 9 nm e que formam uma densa estrutura reticulada, estabilizada por extensas ligações de hidrogênio, conforme relatado por Henrique; Cereda; Sarmento (2008).

Além disso, observam-se fitas ultrafinas com comprimentos que variaram de 3-8 nm e uma densa estrutura reticulada, estabilizada por extensas ligações de hidrogênio, como evidenciado por Czaja et al. (2006).

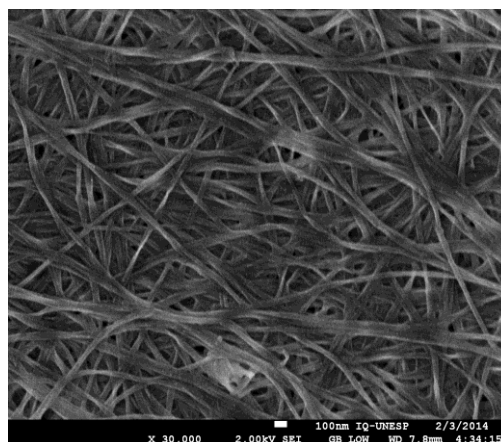
As Figuras 8B, 8C e 8D demonstram a CB/Ibu em diferentes concentrações; não se observou nenhuma alteração na morfologia das membranas com Ibuprofeno, comparativamente à morfologia da membrana de CB pura (Figura 8A).

Trovatti et al. (2012) recomenda a utilização da CB por sua estrutura nanométrica, de morfologia fibrilar tridimensional e ramificada, o que permite ampla aplicação na área biomédica.

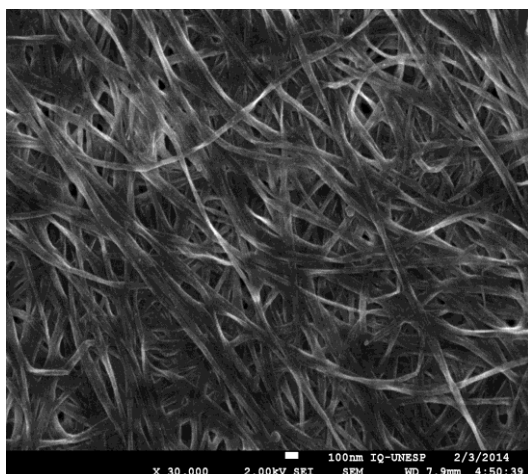
Figura 8- Comparação microscópica da membrana seca de CB e de CB/Ibu em diferentes concentrações, com ampliação de 30000X.



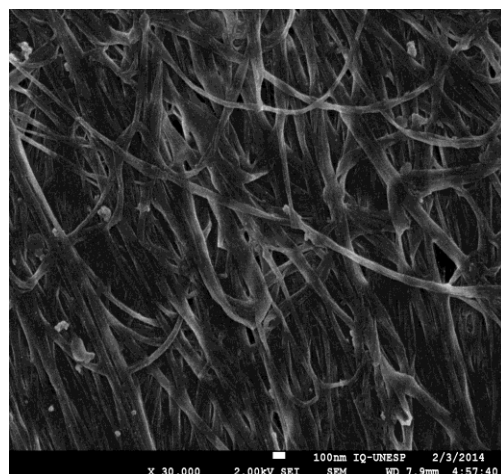
8A- CB pura



8B- CB/Ibu 0,5 mg/cm²



8C- CB/Ibu 0,25mg/cm²

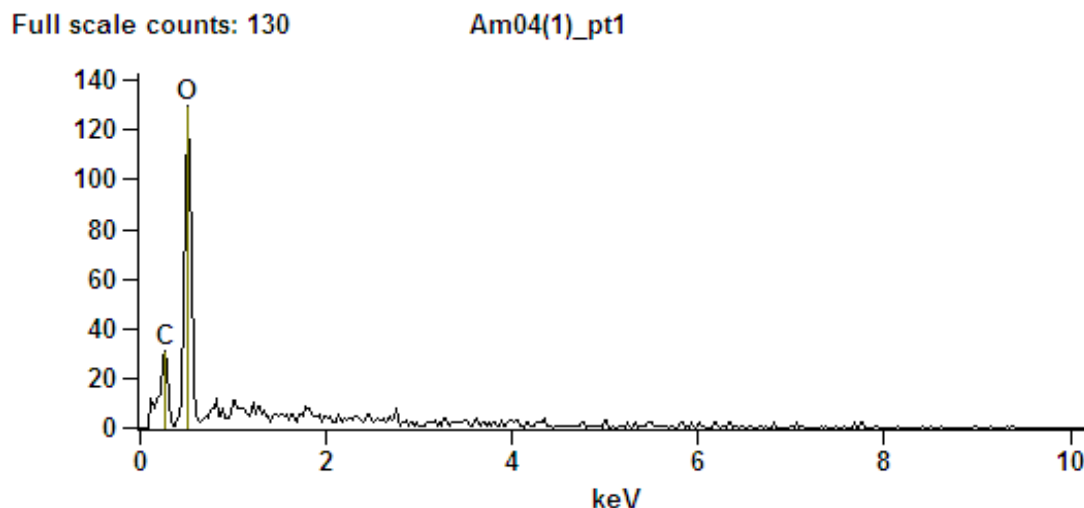


8D- CB/Ibu 0,1mg/cm²

Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 9 são apresentados os resultados da espectroscopia de energia dispersiva (EDS) da CB ATCC.

Figura 9- Espectroscopia de Energia Dispersiva de membrana produzida por (ATCC 23769).



Fonte: Elaborado pela autora

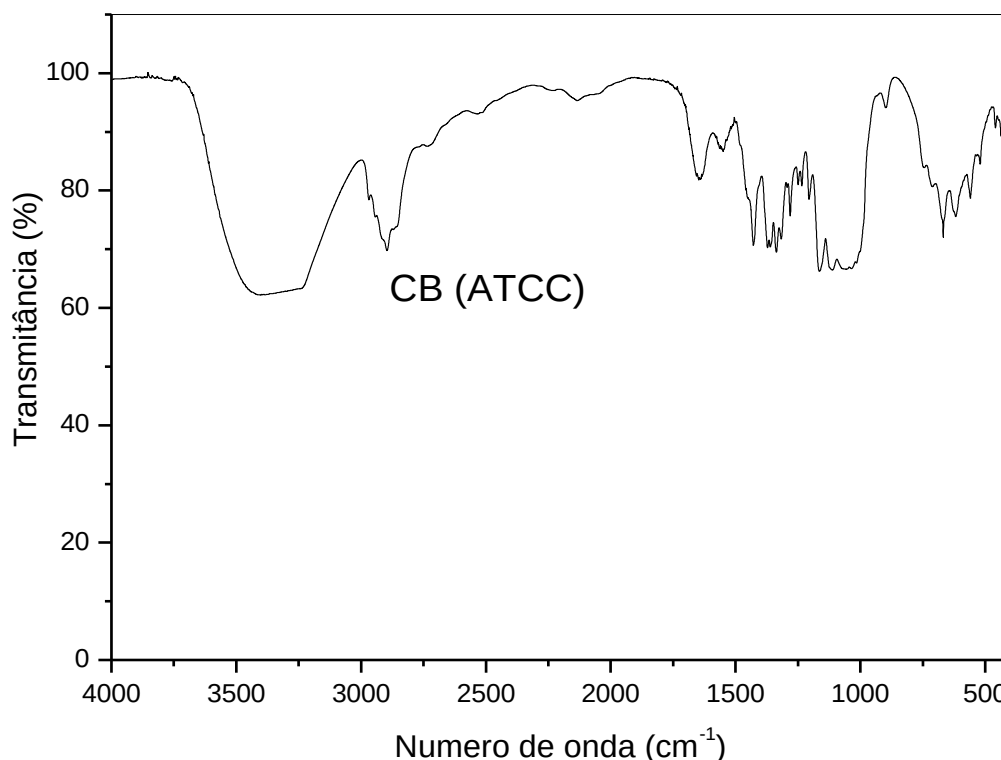
Ao final do processo de produção de CB, tornou-se necessário a purificação das membranas para remoção de sais e bactérias, que poderiam estar presentes entre as fibras de celulose. O procedimento mais utilizado é a purificação com meio alcalino, geralmente em solução diluída de hidróxido de sódio, que foi adotado em outros estudos, com comprovação de sua eficácia técnica (WU; LIA, 2008).

Este resultado obtido por Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS), Figura 9, indica fortemente a eficiência alcançada com o processo de purificação da membrana. Ainda, observou-se que apenas os constituintes orgânicos estavam presentes, sendo que a presença de carbono e oxigênio foi decorrente da estrutura química de CB.

4.1.1.3 Caracterização Estrutural da membrana de CB

Os resultados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho para a membrana de CB ATCC estão demonstrados na Figura 10.

Figura 10- Espectroscopia vibracional da área de incidência do Infravermelho na CB de ATCC pura.



Fonte: Elaborado pela autora

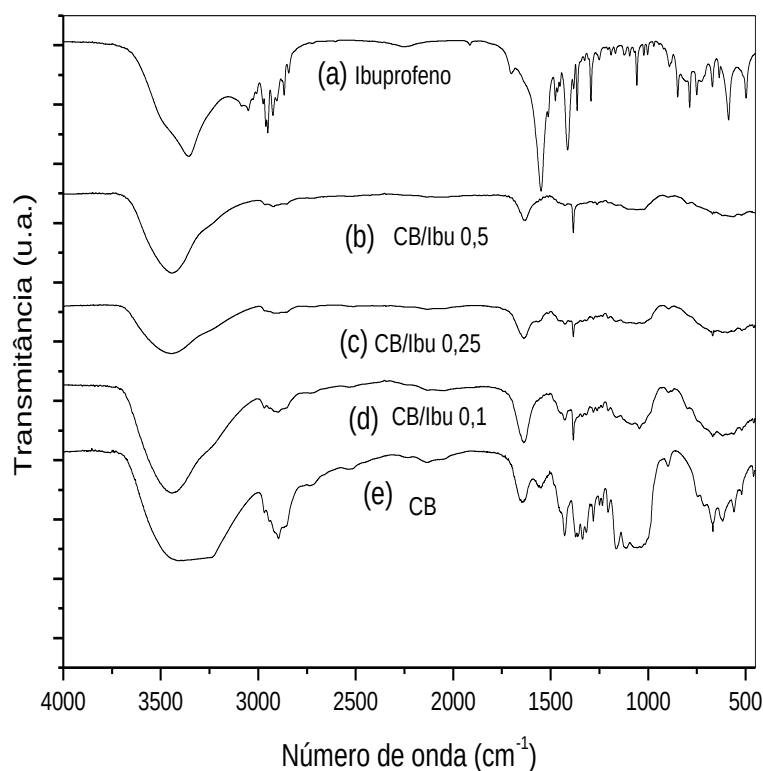
As principais bandas que caracterizaram a CB foram: 3500 cm^{-1} : estiramento OH; 2900 cm^{-1} : estiramento CH de alcanos e estiramento assimétrico CH_2 ; 2700 cm^{-1} : estiramento simétrico CH_2 ; 1640 cm^{-1} : deformação OH; 1400 cm^{-1} : deformação CH_2 ; 1370 cm^{-1} : deformação CH_3 ; 1340 cm^{-1} : deformação OH e $1320\text{-}1030\text{ cm}^{-1}$: deformação CO, dados semelhantes a esses foram encontrados por Kakuráková et al (2002).

A *Gluconacetobacter xylinus* (ATCC 23769) confirmou o perfil espectral característico de celulose, e também não indicou a formação de subprodutos ou contaminantes, o que confirmou a eficiência do processo de purificação realizado.

As principais bandas que caracterizaram a CB (Figura 10) foram representadas pelo traçado do gráfico “e”, e suas respectivas atribuições, que foram: 3500 cm^{-1} : estiramento OH; 2900 cm^{-1} : estiramento CH de alcanos e estiramento assimétrico CH_2 ; 2700 cm^{-1} : estiramento simétrico CH_2 ; 1640 cm^{-1} : deformação OH; 1400 cm^{-1} : deformação CH_2 ; 1370 cm^{-1} : deformação CH_3 ; 1340 cm^{-1} : deformação OH e $1320\text{-}1030\text{ cm}^{-1}$: deformação CO (KAKURÁKOVÁ et al., 2002).

No Ibuprofeno (traçado de gráfico “10a”) as principais bandas observadas foram: 1550, 1357, 1287, 1064, 790 e 585 cm^{-1} , que corroboram os resultados de Solano, (2013), Carmignan et al., (2006) e Pere, (2014), que descreveram bandas do Ibuprofeno, com picos característicos situados em 1721 cm^{-1} e 1185 cm^{-1} , o que representa os grupos C=O e C-O do grupamento carboxila da molécula, além dos picos situados em 1273, 1232, 870 e 779 cm^{-1} , referentes à presença de hidrocarboneto aromático, com deformação angular do grupo C-H (no plano).

Figura 11- Avaliação da CB pura, do Ibuprofeno puro e das membranas CB/Ibu, com diferentes concentrações, segundo os espectros do FTIR.



Fonte: Elaborado pela autora

a: Ibuprofeno; b:CB/Ibu 0,5 mg/cm^2 ; c: CB/Ibu 0,25 mg/cm^2 ;
d: CB/Ibu 0,1 mg/cm^2 ; e: CB pura.

Em um estudo de Wahab, Khan, Khan (2013) com o ibuprofeno puro foram observados picos característicos em 1706 cm^{-1} , que correspondem ao ácido

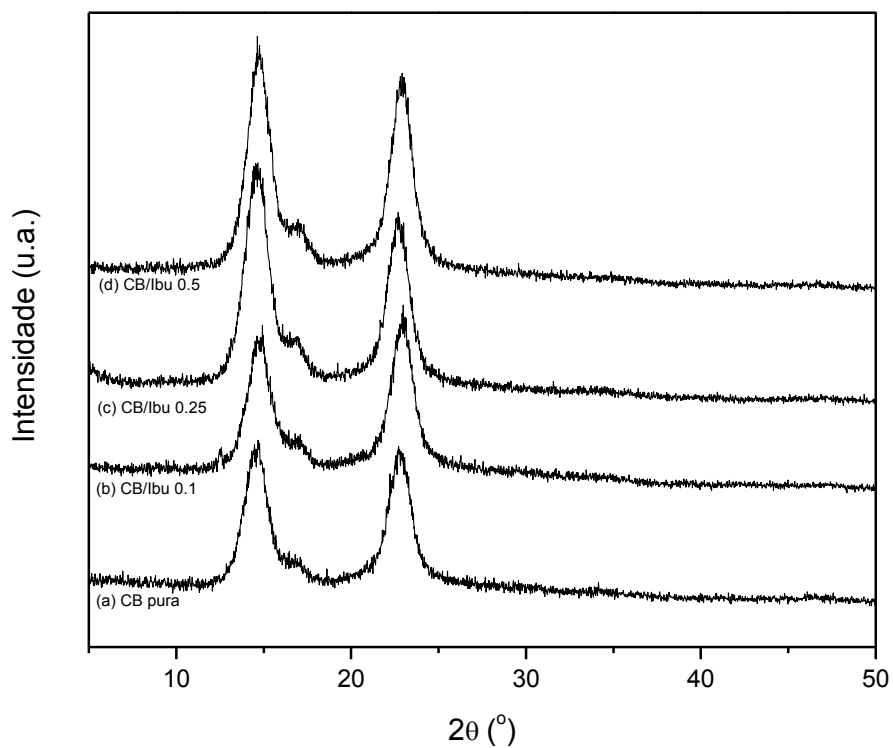
carboxílico (COOH) presente no ibuprofeno. Outros picos menores nesta região $1200-1000\text{ cm}^{-1}$ foram relacionados ao anel benzênico.

Nessa pesquisa, observou-se que os espectros das amostras de CB/Ibu (traçado gráfico “b”, “c” e “d”, Figura 11), foram semelhantes, revelando que não houve o surgimento de novas bandas. Os espectros obtidos, a partir das CB/Ibu, revelaram a presença de picos característicos do fármaco Ibuprofeno, sobrepostos aos da CB, sem alteração visível nos seus comprimentos de onda. Resultados semelhantes foram relatados por Carmignan et al. (2006).

4.1.1.4 Difração de Raios X

A Figura 12 representa os resultados do teste de Difração de Raios X para as membranas de CB pura e CB/Ibu, em diversas concentrações e a Figura 13, a difração de Raios X do Ibuprofeno puro.

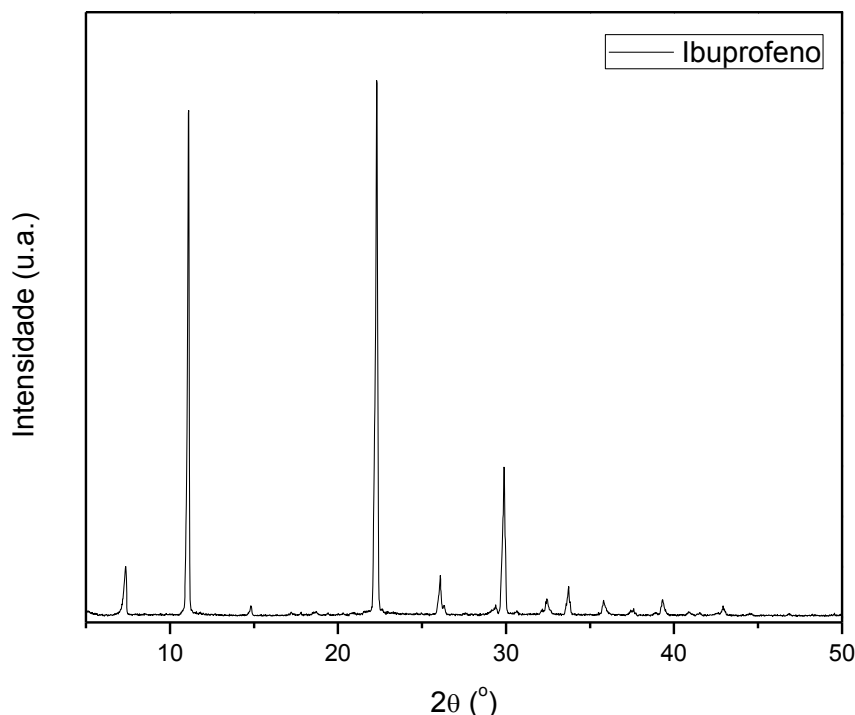
Figura 12- Teste de difração de Raios X, na CB pura e CB/Ibu, em diferentes concentrações.



Fonte: Elaborado pela autora

a: CB pura; b: CB/Ibu 0,1mg/cm²; c: CB/Ibu 0,25mg/cm² ;
d: CB/Ibu 0,5mg/cm².

Figura 13- Difração de Raios X do Ibuprofeno puro.



Fonte: Elaborado pela autora

Na Figura 12, traçado de gráfico “a”, os dois picos intensos, localizados em 15 e 22,5 graus, foram atribuídos à CB. Cada pico difratado apresentou uma contribuição das difrações correspondentes às fases I α e I β , referente às sobreposições das reflexões dos planos 100 $_{\alpha}$, 110 $_{\beta}$ e 010 $_{\alpha}$ em 15° e dos planos 110 $_{\alpha}$ e 200 $_{\beta}$ em 22,5° (sobreposição) (BARUD, 2010).

Na Figura 13 observou-se picos afinados em torno de 11, 22 e 30°, juntamente com outros picos de menor intensidade, o que indica que o Ibuprofeno puro é um fármaco altamente cristalina, segundo Wahab, Khan, Khan (2013).

No difratograma da CB pura (traçado “a”), dois picos de difração intensos localizados em 15 e 22,5° foram observados. Cada pico difratado apresentou uma contribuição das difrações correspondentes às fases I α e I β , referente às sobreposições das reflexões dos planos 100 $_{\alpha}$, 110 $_{\beta}$ e 010 $_{\alpha}$ em 15° e dos planos 110 $_{\alpha}$ e 200 $_{\beta}$ em 22,5° (sobreposição) (BARUD, 2010).

No difratograma da amostra CB/Ibu de concentração 0,5mg/cm² (traçado gráfico “d” da Figura 12) não ocorreu alteração dos picos localizados em 15 e 22,5°,

o que indica que a incorporação da CB/Ibu não afetou a cristalinidade da CB. Nas demais concentrações de 0,25 mg/cm² e 0,1 mg/cm² (traçado gráfico “c” e “b”, respectivamente da Figura 12), houve alteração nos padrões de difração, o que pode estar relacionado à presença do Ibuprofeno, inserido na estrutura da CB (MORAES, 2013; TROVATTI et al., 2012).

Os dados de difração de Raios X foram utilizados para estimar a cristalinidade, de acordo com um método, conhecido como Método de Segal (BARUD, 2010; SEGAL et al., 1954), que utiliza a equação 3. Nesta equação, utiliza-se a altura do pico (200) e o mínimo entre os picos (200) e (100), assumindo-se que a Intensidade do pico (200), representa a parte cristalina e a parte amorfa é representada pela intensidade da difração em $2\theta = 18^\circ$. Assim, temos:

Equação 3

$$Crl = [I(200) - I(am)] / I(200)$$

Onde Crl é o índice de cristalinidade, **I(200)** é a intensidade do pico (200) ($2\theta = 22,5^\circ$) e **I(am)** é a intensidade do mínimo entre os picos (110) e (200), sendo $2\theta = 18^\circ$.

Nesta pesquisa, a cristalinidade da CB/Ibu 0,5mg/cm², foi correspondente à 80%, da CB/Ibu 0,25mg/cm² à 83% e CB/Ibu 0,1mg/cm² à 82%, dados bastante semelhantes e que corroboram com o índice de cristalinidade para a CB pura de 81%, encontrado por Barud (2010).

A cristalinidade do Ibuprofeno puro encontrada por Solano (2013) foi de 80,3%.

O que se observou em alguns trabalhos como de Gao et al. (2010) com a adição de um sal à matriz de celulose como sais de fosfato e cálcio, é que ocorre uma diminuição na cristalinidade da CB, em função das ligações de hidrogênio formadas entre a CB e o sal.

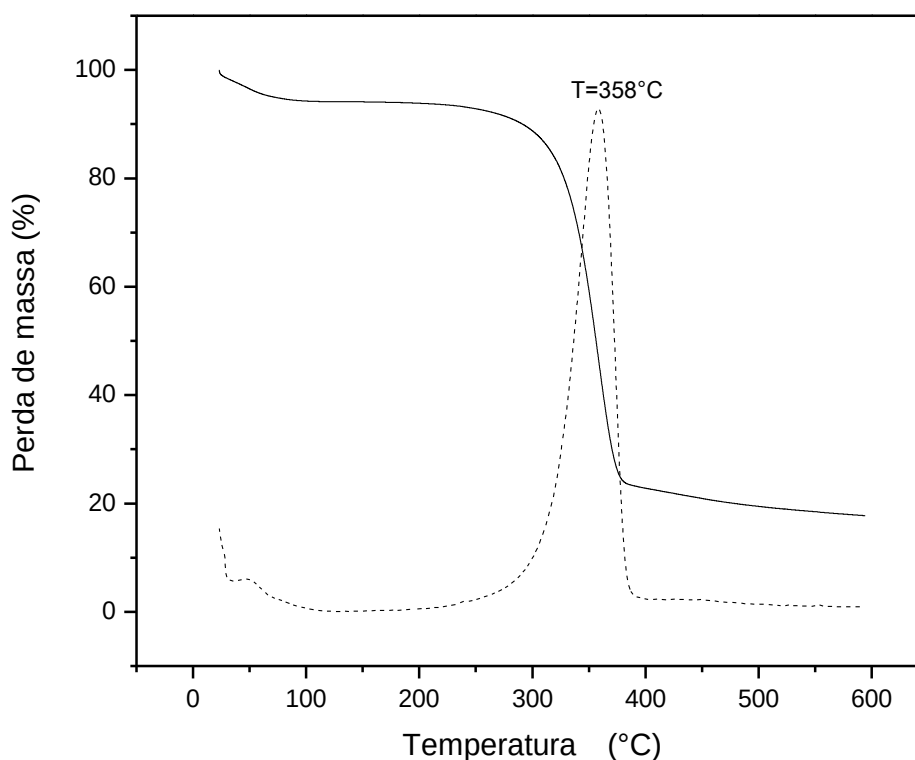
Nesta pesquisa, a adição do sal não ocasionou a diminuição da cristalinidade da celulose (os valores de cristalinidade obtidas pelas amostras CB/Ibu foram próximos e/ou ligeiramente superiores aos encontrados para CB pura), o que indica que as ligações de hidrogênio da celulose foram mantidas e a CB foi reforçada pela

adição do sal de Ibuprofeno. Isto provavelmente está relacionado à formação de algumas ligações de hidrogênio entre a CB e o Ibuprofeno, porém, sem desfazer as ligações de hidrogênio intramoleculares da CB. Este reforço foi confirmado pelos resultados do ensaio mecânico.

4.1.1.5 Caracterização Térmica - Termogravimetria

A Figura 14 representa a curva termogravimétrica e curva DTG (TG/DTG), obtidas para CB ATCC.

Figura 14- Caracterização Térmica - Termogravimetria da CB da cepa ATCC, segundo perda de massa.



Fonte: Elaborado pela autora

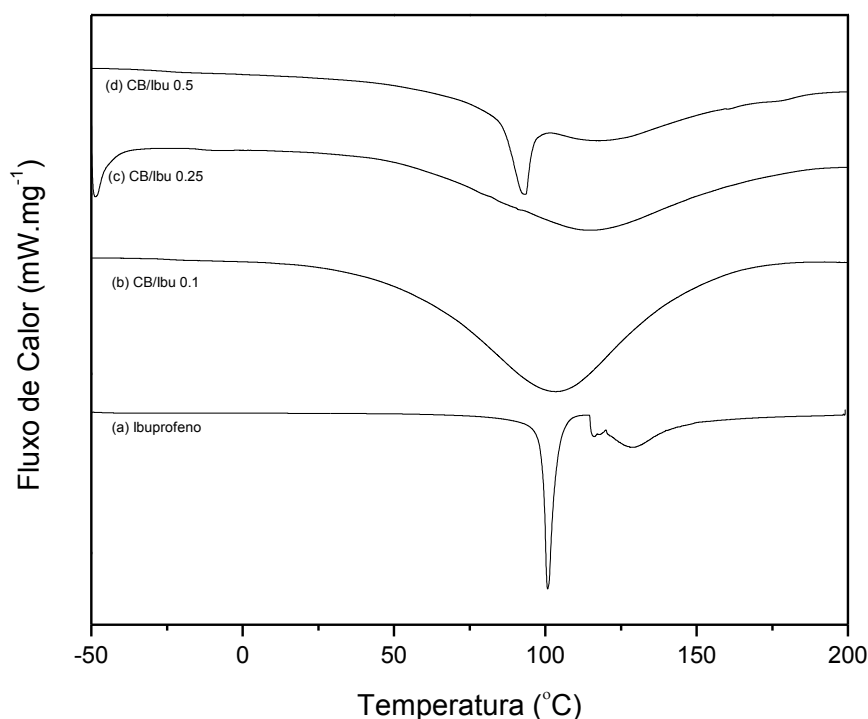
Nas curvas TG/DTG observou-se a perda de massa de aproximadamente 5% na faixa de temperatura entre 45 e 150°C. Essa perda de massa pode ser atribuída à desidratação da CB, como, por exemplo, evaporação de água adsorvida. Um evento acentuado com grande perda de massa (aproximadamente 60%) foi observado na

faixa de temperatura, que compreendeu o intervalo de 250°C e 400°C, assim como máximo de perda, quando se aproximou de 360°C como pode ser verificado nas duas curvas DTG (BARUD, 2010).

Pode-se inferir que não houve diferença na estabilidade térmica da membrana produzida pela bactéria *Gluconacetobacter xylinus* (ATCC 23769). Conforme revelou a Temperatura *onset* (*Tonset*) indicada na curva DTG, com a linha pontilhada, a decomposição ocorre em temperaturas praticamente iguais.

Observando-se que não possui resíduos nas curvas TG, também pode-se inferir que não houve presença de sais ou outros contaminantes, somente a formação de resíduos carbonáceos.

Figura15- Calorimetria do Ibuprofeno e da CB/Ibu em diferentes concentrações.



Fonte: Elaborado pela autora

a: Ibuprofeno; b: CB/Ibu 0,1mg/cm²; c: CB/Ibu 0,25mg/cm²; d: CB/Ibu 0,5mg/cm²

Observou-se que o ponto de fusão do Ibuprofeno (traçado de gráfico “15 a”)

ocorreu a 100°C, onde foi observado um pico endotérmico afinado. Um pico endotérmico alargado, com o máximo em 126°C, também foi observado, o que pode ser atribuído às moléculas de água adsorvidas (Vaz, 2012). O valor do ponto de fusão encontrado neste trabalho foi diferente do encontrado por Wahab; Khan, Khan (2013) de 76.94°C.

Essa alteração também aconteceu na interação CB/Ibu, onde foi verificado uma diminuição nos picos, nas diferentes concentrações, contudo podemos concluir semelhantemente à Wahab; Khan, Khan (2013), ou seja, a perda do pico pode decorrer da conversão da forma cristalina para a forma amorfa do fármaco.

Nos traçados de gráfico “15 b” e “15 c”, as curvas DSC mostraram picos endotérmicos alargados com os máximos em 104°C e 114°C, respectivamente, referentes possivelmente à presença de água adsorvida. O pico afinado, em torno de 100°C, da fusão do Ibuprofeno, não foi observado, provavelmente, em decorrência da baixa concentração do fármaco nas amostras de CB/Ibu 0,1 mg/cm² e de CB/Ibu 0,25 mg/cm².

A curva DSC da amostra CB/Ibu 0,5 mg/cm² (traçado gráfico “15 d”) mostra um pico endotérmico afinado em ~93°C, referente à fusão do Ibuprofeno. Um pico endotérmico alargado, com o máximo em 117°C, também foi observado (referente à água adsorvida). Uma terceira banda, alargada e de menor intensidade, com o máximo em 244°C, estava presente, o que pode estar relacionada à degradação da molécula de Ibuprofeno. Estes resultados apontaram que, somente nesta concentração, comparativamente às estudadas nesta pesquisa, foi possível observar o comportamento térmico do Ibuprofeno inserido na matriz de CB.

Na entalpia conforme a Tabela 2, o pico do Ibu $\Delta H_f = 120,3 \text{ J/g}$ e o pico total de $\Delta H_p = 314,9 \text{ J/g}$, essa diferença foi a água. O Ibu na membrana de CB na porcentagem de 0,5 mg/cm², apresentou uma fração na forma cristalina, mas nas outras porcentagens somente apareceu água.

Tabela 2- Entalpias do Ibuprofeno sódico e da CB/Ibu, em diferentes concentrações.

	ΔH_p J/g	Tp
Ibuprofeno sódico Pico Total (Ibu + H ₂ O)	314,9	T1= 100,58 ⁰ C T2= 118,97 ⁰ C
Ibuprofeno sódico Ibu cristalino	$\Delta H_f=120,3$	T=100,58 ⁰ C T onset= 99,07 ⁰ C
CB/Ibu 0,5 mg/cm ² Total (Ibu+H ₂ O)	96,14	T1= 93,19 ⁰ C T2= 117,08 ⁰ C
CB/Ibu 0,5 mg/cm ² Ibu Cristalino	$\Delta H_f=10,71$	T= 93,19 ⁰ C T onset= 86,26 ⁰ C
CB/Ibu 0,25 mg/cm ²	81,51	112,81 ⁰ C
CB/Ibu 0,1 mg/cm ²	119,2	103,43 ⁰ C

Fonte: Elaborado pela autora

4.1.1.6 Ensaios mecânicos

Os ensaios mecânicos possibilitaram a obtenção dos resultados de Tensão, Deformação e Módulo de Young das membranas de CB, produzidas por *Gluconacetobacter xylinus* (ATCC 23769) (Tabela 3).

Tabela 3- Curvas de Tensão, Deformação e Módulo de Young das membranas de CB pura e CB/Ibu, com as respectivas média e desvio padrão.

Amostra	Tensão (MPa)	Deformação (%)	Módulo de Young (MPa)
CB-Pura	41,5 ± 4,0	2,5± 0,3	1,5± 0,2
CB-Ibu 0,1mg/cm ²	69,6± 3,7	1,2± 0,2	3,0± 0,4
CB-Ibu 0,25mg/cm ²	93,0± 7,6	1,4± 0,1	5,3± 0,2
CB-Ibu 0,5mg/cm ²	84,1± 2,3	2,3± 0,4	6,6± 0,2

Fonte: Elaborado pela autora

No caso da CB, a densidade das ligações de hidrogênio foi superior à daquela encontrada na celulose das plantas, pois o diâmetro das fibras foi menor e que constitui uma das principais razões da CB apresentar um elevado módulo de Young (BARUD, 2010).

Os resultados de Gonsales et al. (2013) para CB pura (159 ± 23 MPa e Módulo Young 17 ± 1 MPa), são maiores em relação aos encontrados neste trabalho (tensão na ruptura $41,5 \pm 4$ MPa e módulo de Young $1,5 \pm 0,2$ MPa e, que também, divergem dos dados de Lin et al (2013) para CB pura ($14,7 \pm 2,0$ MPa e módulo de Young $33,5 \pm 4,1$).

Alguns fatores podem alterar a resistência à tração de amostras celulósicas, entre eles, (1) a capacidade média de suporte de carga das fibras individuais; (2) o número de fibras de qualquer seção transversal dada disponível para a transferência de carga e (3) a uniformidade da transferência de carga permitida pela estrutura da rede (CSÓKA et al., 2012). Fatores como espessura da membrana e condições de síntese da mesma, também podem afetar as propriedades mecânicas da CB.

Os resultados dos ensaios mecânicos podem variar entre diferentes situações, como tempo de cultura, suplemento médio ou pós-tratamento (CAI; YANG, 2011).

Observou-se que o alongamento até a ruptura aumentou, de acordo com as diferentes concentrações de Ibuprofeno $0,1\text{mg}/\text{cm}^2$ ($69,6 \pm 3,7$) $0,25\text{mg}/\text{cm}^2$ ($93,0 \pm 7,6$) e $0,5\text{mg}/\text{cm}^2$ ($84,1 \pm 2,3$). Com a incorporação de Ibuprofeno, possivelmente ocorreu uma interação entre as cadeias da CB e a molécula de Ibuprofeno, sendo que este atuou com rigidez e diminuiu a plastificação das cadeias de celulose. O aumento desta propriedade é um fator importante na preparação de dispositivos biocompatíveis para uso na área biomédica (GONSALES et al., 2013).

Em trabalho relatado na literatura, a incorporação de poliuretano em CB produziu um decréscimo significativo da tensão na ruptura (12 ± 2 MPa) e no módulo de Young ($2,57 \pm 0,02$ MPa) das amostras, em comparação à membrana de CB pura (159 ± 23 MPa e 17 ± 1 MPa). Porém, quando se avaliou o alongamento, houve um aumento até a ruptura para a membrana de PU/CB ($7 \pm 1\%$) quando comparada às membranas puras de CB ($3,2 \pm 0,3\%$) e de PU ($3,8 \pm 0,4\%$) (GONSALES et al., 2013).

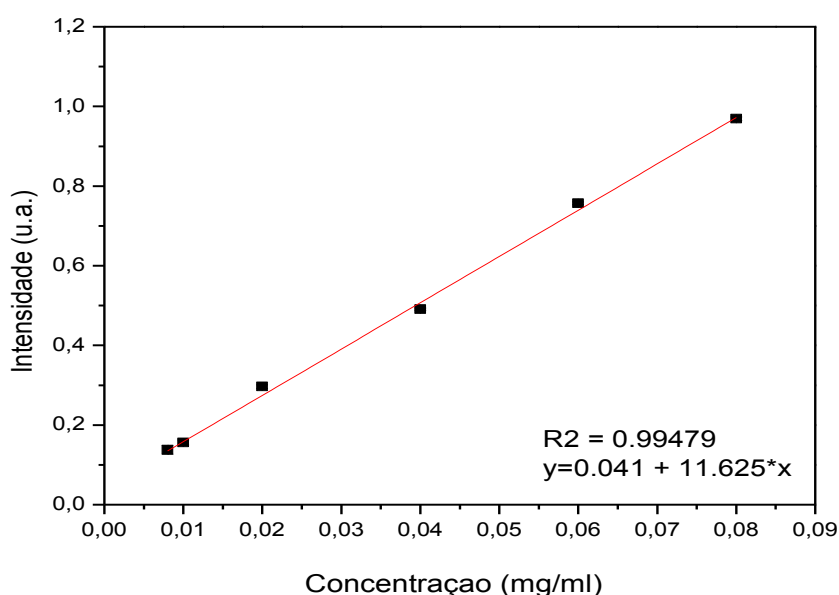
Com os resultados deste estudo corroboramos que o aumento na resistência pode ser importante na confecção de dispositivos flexíveis e biocompatíveis para uso na área biomédica como a confecção de coberturas de CB/Ibu para as úlceras venosas crônicas.

4.1.1.7 Curva de analítica do Ibuprofeno

Moffat; Osselton; Widdop (2004) descreveram várias metodologias para determinação do Ibuprofeno, entre elas encontra-se a espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

Para tal, uma curva analítica do fármaco foi construída, utilizando-se soluções de Ibuprofeno, com comprimento de onda de 232nm, com $R^2 = 0,99479$, sendo que o critério mínimo aceitável pela ANVISA é de 0,99 (ANVISA, 2003). A curva de concentração do Ibuprofeno *versus* as absorbâncias, assim como a equação da reta e coeficiente de correlação encontram-se na Figura 16.

Figura 16- Curva analítica do Ibuprofeno obtida por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.



Fonte: Elaborado pela autora

Na faixa de concentração testada, com o método usado, houve um comportamento linear significativo. A ausência de erro sistemático constante também foi verificada, uma vez que os valores do intervalo de confiança do intercepto incluíram o valor zero (Tabela 4).

Tabela 4- Análise dos dados da regressão obtidos a partir da curva analítica do Ibuprofeno por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

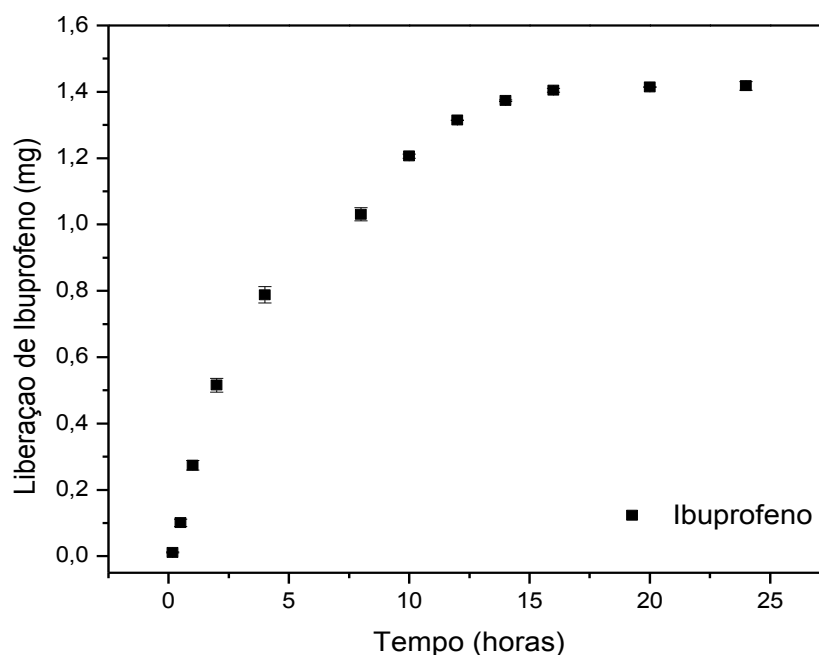
Parâmetros de regressão	Valores
Intercepto (intervalo de confiança)	0,041
Inclinação (intervalo de confiança)	11,625
R ²	0,99479

Fonte: Elaborado pela autora

4.1.1.8 Liberação acumulativa do Ibuprofeno

A Figura 17 ilustra o ensaio do perfil de liberação do Ibuprofeno.

Figura 17- Ensaio do perfil de liberação do Ibuprofeno em 24 horas.



Fonte: Elaborado pela autora

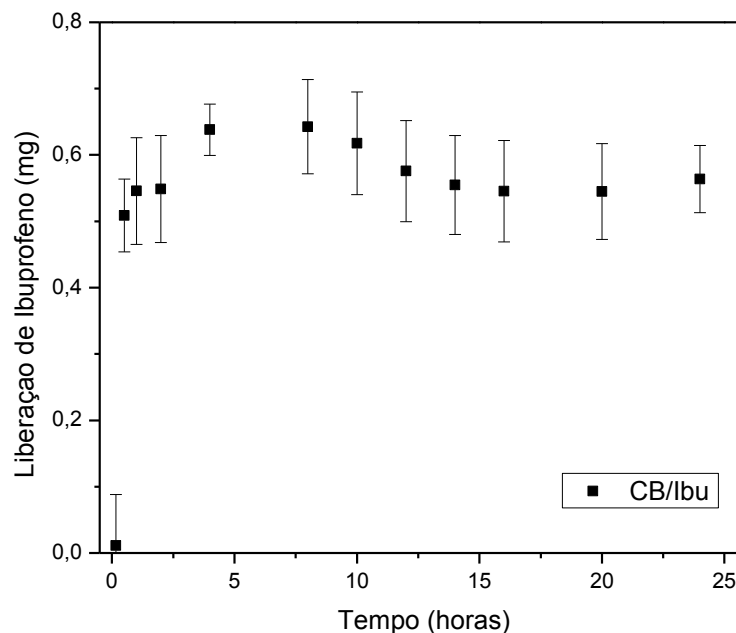
O perfil de liberação do Ibuprofeno, obtido pelo método da diálise, além de apresentar um maior volume envolvido, as partículas ficaram separadas do meio por uma membrana, o que facilitou as coletas. No entanto, ocorreu um lento equilíbrio da concentração de fármaco entre membrana e o meio, devido à pequena área de superfície da mesma. Isto pode limitar a análise precisa dos percentuais iniciais de liberação, a partir de formulações, que possuam alto efeito *burst* (D'SOUZA; De LUCA, 2006).

Para verificar o efeito da membrana de diálise sobre a velocidade de liberação do Ibuprofeno, o fármaco puro foi testado e a liberação completa do Ibuprofeno ocorreu em 8 horas de ensaio, dados esses semelhantes ao de Trovatti et al. (2012).

4.1.1.9 Liberação do Ibuprofeno na membrana de celulose bacteriana

A Figura 18 representa o ensaio do perfil de liberação de Ibuprofeno da membrana de CB.

Figura 18- Ensaio do perfil de liberação do Ibuprofeno da membrana de CB em 24 horas.



Fonte: Elaborado pela autora

Antes de avaliar a liberação do Ibuprofeno na membrana de CB, foi feito a da membrana de CB pura, no qual não foi constatada nenhuma liberação.

Com a análise dos resultados, obtidos durante as 24 horas de ensaio, foi verificado que a liberação do fármaco na membrana de celulose ocorreu entre 4 e 8 horas, com estabilização, após estes períodos.

Com a Figura 18 obtivemos a quantidade de fármaco liberada gradualmente em até 8 h, sendo a quantidade liberada foi equivalente à 85% do valor teórico incorporado à membrana de CB. A partir deste período, a concentração de liberação do Ibuprofeno manteve-se constante.

Trovatti et al. (2012) relataram que a membrana de CB tem uma organização tridimensional complexa, seguramente, o que torna o percurso de difusão do fármaco tortuosa e pode ser responsável por uma redução global sobre a taxa de liberação do fármaco. Além disso, os elevados fluxos foram obtidos quando o fármaco lipofílico foi incluído na membrana, o que pode ser valioso em sistemas de distribuição, por proporcionarem uma liberação rápida para o tratamento de

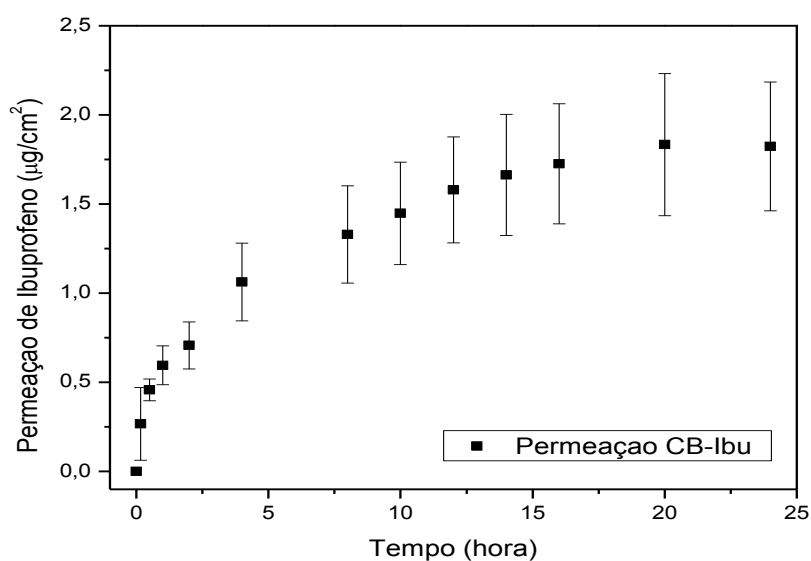
condições agudas. Estas informações justificam a liberação rápida do Ibuprofeno na membrana de CB.

Saska (2011) verificou, a partir de uma membrana de CB, que a liberação de uma molécula peptídica, ocorreu em 10 horas. Com os resultados obtidos neste trabalho corroboramos os de Trovatti et al. (2012), cuja liberação do Ibuprofeno ocorreu em 8 horas.

4.1.1.10 Permeação cutânea in vitro da membrana de celulose bacteriana com Ibuprofeno

A Figura 19 ilustra o ensaio de permeação da membrana de CB/Ibu

Figura 19- Ensaio de permeação da membrana de CB/Ibu em 24 horas.



Fonte: Elaborado pela autora

A permeação cutânea in vitro é uma ferramenta para verificação dos parâmetros que influenciam a liberação do princípio ativo do transporte para a superfície cutânea e sua disseminação nas camadas da pele, sem interferência dos

fatores biológicos. Nas condições in vivo, o sistema de microcirculação pode facilitar a reabsorção dos fármacos (EUROPEAN COMMISSION, 2006).

Para a liberação do Ibuprofeno na membrana de CB, foi utilizado o tampão fosfato 0,05M pH 7,2.

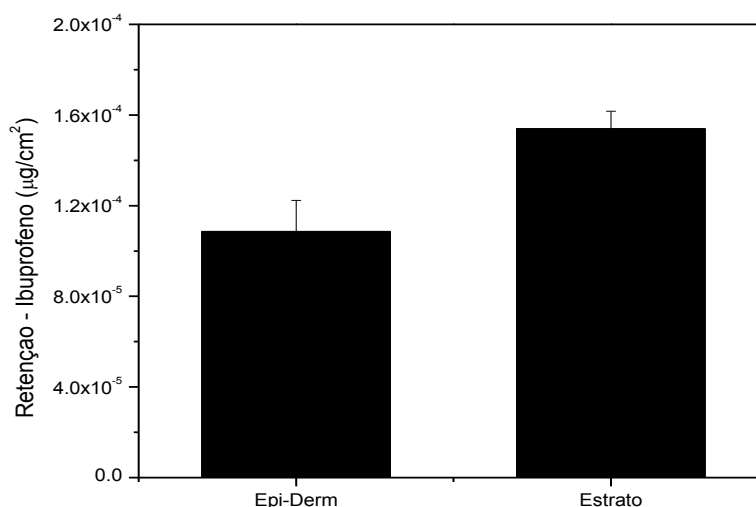
A dosagem do fármaco (Ibuprofeno) em teste, bem como o seu tempo de contato com a pele, devem ser semelhantes às condições de uso (EUROPEAN COMMISSION, 2006). Sendo assim, o período de exposição da formulação durante o teste in vitro deve ser coerente com a utilização prevista, envolvendo períodos prolongados, acima de 24 horas. Contudo, requer um controle cuidadoso da integridade da membrana, pois pode ocorrer deterioração da membrana (OECD ILIBRARY, 2004; EUROPEAN COMMISSION, 2006).

Foi constatado que o perfil da permeação (Figura 19) foi semelhante ao perfil da liberação (Figura 17).

4.1.1.11 Retenção cutânea da celulose bacteriana com Ibuprofeno

A retenção de Ibuprofeno no tecido cutâneo está ilustrada na Figura 20.

Figura 20- Retenção do Ibuprofeno no tecido cutâneo.



Fonte: Elaborado pela autora

A retenção cutânea foi avaliada após o teste de permeação, com a retirada da membrana natural (pele da orelha de porco), tratada para que o fármaco pudesse ser quantificado, a obtenção de valores referentes à retenção no estrato córneo e à retenção na epiderme e derme.

Esta avaliação foi realizada com a quantificação da substância no estrato córneo (retirado pela técnica de “tape stripping”) e a quantificação do fármaco, presente na epiderme e derme. A absorção e permeação cutânea devem ser expressas como um valor absoluto em µg/cm² de pele e com a porcentagem da quantidade de substância contida na dose aplicada por centímetro quadrado de superfície da pele (OECD ILIBRARY, 2004).

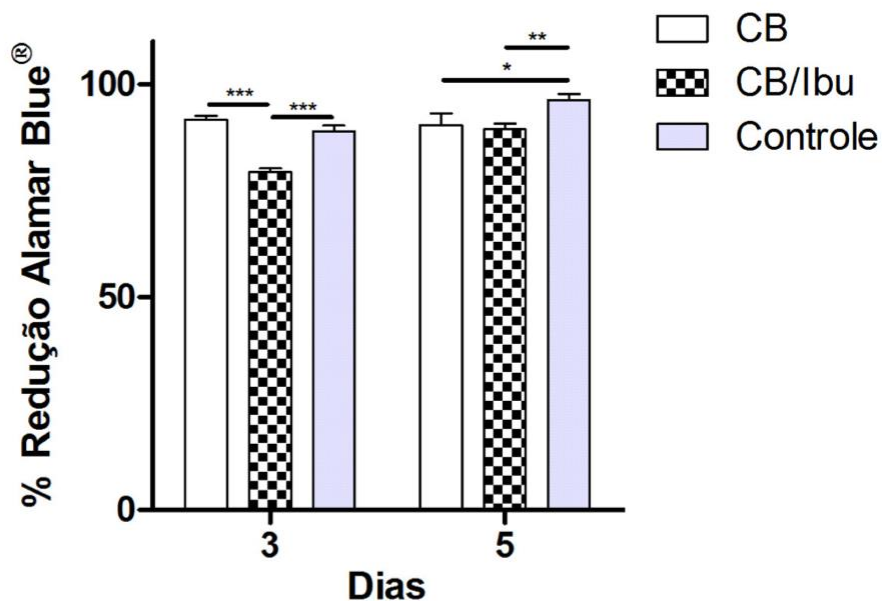
A maior quantidade foi verificada no estrato córneo, representando 0,27 mg do total do fármaco.

A variabilidade dos estudos de absorção cutânea depende da taxa de permeação do ativo, sendo que quanto menor a taxa de permeação, maior a variabilidade. Essa variabilidade é devido às características conhecidas do estrato córneo e também pode ser parcialmente explicada pelas diferenças nas amostras de pele (OECD ILIBRARY, 2004; EUROPEAN COMMISSION, 2006).

4.1.1.12 Proliferação celular

Os resultados do teste de proliferação celular estão demonstrados na Figura 21.

Figura 21- Capacidade de proliferação celular de fibroblastos na CB, CB/Ibu e nos respectivos controles.



Fonte: Elaborado pela autora

A proliferação celular de fibroblastos nos dias 3, 5 e 7, apresentou a média $\pm$ erro padrão da média para $n=4$. * $p<0,05$. ** $p<0,01$. *** $p<0,001$.

Na Figura 21 temos a porcentagem relativa de redução do alamarBlue, a qual compara os valores de fluorescência/redução do alamarBlue da cultura de fibroblastos L929, nos diferentes substratos, comparativamente aos valores de fluorescência/redução do alamarBlue, obtidos mediante redução completa por autoclavagem. A porcentagem de redução do alamarBlue é relativa à proliferação celular. Os fibroblastos cultivados sobre as amostras de CB e CB/Ibu mantiveram as mesmas taxas de crescimento em relação ao controle, indicando que estas suportam a proliferação celular e não possuem citotoxicidade in vitro.

A taxa de proliferação como a ocorrência das diferenças estatísticas irregulares pode ser explicada pelo comportamento celular natural da L929. Segundo Alberts et al. (2004), células cultivadas in vitro proliferam e dividem até que

cada célula seja anexada à placa e às células vizinhas, em todos os lados, até a fase de confluência, sendo que após este evento, a taxa de proliferação começa a cair. Este comportamento pode ser explicado por muitos mecanismos, entre estas a interação das células umas com as outras, mediada por fatores de crescimento (ALBERTS et al., 2004). Futuros estudos com o PCR (Polimerase Chain Reaction) poderão auxiliar na compreensão sobre a interferência do Ibuprofeno na proliferação celular e/ou na expressão de determinados genes.

4.2 Etapa 2 - Avaliação da utilização da CB/Ibu em pacientes com feridas vasculares crônicas

Os resultados da Etapa 2 se referem à aplicação e utilização da cobertura de CB/Ibu, em uma amostra por conveniência de 14 pacientes com feridas crônicas, de etiologia vascular.

4.2.1 Avaliação das feridas na amostra do estudo

A partir dos dados da Tabela 5, serão descritos os casos clínicos deste estudo. Os registros fotográficos se referem aos períodos: inicial e de seguimento domiciliário, cujo tempo máximo foi de 120 dias, na amostra de 14 pacientes.

Tabela 5- Caracterização da ferida, segundo tipo, tempo de existência e de tratamento com CB/Ibu e dimensões das áreas inicial e final, durante o seguimento domiciliário da amostra do estudo.

Paciente	Tipo de ferida	Tempo existente	Tempo de tratamento (dias)	Área inicial (cm²)	Área final (cm²)	**ICU	Redução %
1	UV	10 a	120	4.932	2.076	0,57	57,90
2	UV	20 a	50	44.621	29.861	0,33	33,07
3	PD	2 a	20	7.293	6.165	0,15	15,47
4	UV	1 a	120	7.417	6.788	0,08	8,48
5	PD	21 d	28	0.794	0	1	100
6	PD	1 a	28	4.255	2.789	0,34	34,45
7	UV	1 a 9 m	38	18.447	14.513	0,29	29,31
8	UV	1 a 6 m	15	6.448	8.528	-0,32	*32,25
9	UV	7 a	36	33.494	30.861	0,07	7,86
10	UV	10 a	120	8.705	22.590	-1,60	*159,50
11	PD	40 a	15	2.092	1.983	0,05	5,21
				0.869	1.299	-0,49	*49,49
				5.447	9.047	-0,66	*66,09
12	UV	5 m	35	2.940	4.521	-0,53	*53,77
13	PD	6 m	15	15.325	13.582	0,11	11,37
14	PD	10 d	14	1.133	0	1	100
			10	1.820	0	1	100

Fonte: Elaborado pela autora

(*) Aumento da área ulcerada; (**) Legenda para valores de ICU; ICU= 1 reepitelização total; ICU= 0 sem sinais de reepitelização; 0<ICU<1= redução da área ulcerada; ICU<0= aumento da área ulcerada

A amostra do estudo foi composta por 14 pacientes, sendo 10 (71,5%) do sexo feminino e 4 (28,5%) do sexo masculino.

A predominância dessas feridas no sexo feminino, em geral está relacionada aos hormônios femininos e a gravidez, pois os distúrbios hormonais predis põem à insuficiência venosa crônica e, conseqüentemente, à formação de UV. Dados descritos em literatura indicam uma proporção de 2,3 vezes maior de feridas vasculares em mulheres em relação aos homens (MACEDO, 2013; FRADIQUE, 2011; LUCAS, 2008).

A idade dos participantes teve uma variação entre 43 e 86 anos, cuja média foi de 64,7 anos, dados semelhantes ao estudo de Joaquim (2016), em Niterói, com média de 63,5 anos.

Quanto ao estado civil 6 (43,0%) eram casados, 4 (28,6%) viúvos, 2 (14,2%) solteiros e 2 (14,2%) divorciados.

Quanto à escolaridade, 2 (14,3%) eram analfabetos; 7 (50,0%) estudaram um número de anos que atualmente são classificados como fundamental I; 1 (7,1%) fundamental II; e 4 (28,6%) no ensino médio.

A escolaridade é um item fundamental para que as pessoas possam ter acesso e buscar informações de uma forma geral, além de possibilitar melhor entendimento sobre as orientações dadas pelo profissional da saúde. Dados semelhantes foram encontrados em outro estudo, onde o baixo nível de escolaridade limitou o acesso às informações, dificultando sua compreensão quanto à alimentação, atividade física, dosagem das medicações, entre outros fatores (ROSSI; SILVA; FONSECA, 2015).

Da amostra deste estudo com 14 participantes, em relação à temporalidade da ferida variou entre 10 dias e 40 anos. Destes, 8 (57,1%) apresentavam úlcera venosa, 5 (35,7%) pé diabético e 1 (7,2%) úlcera mista. Além disto, 10 pacientes eram diabéticos e hipertensos, 3 hipertensos e 1 diabético. Totalizando 17 feridas em 14 pacientes.

Nas Tabelas 6, 7 e 8, são apresentadas a avaliação e a evolução dos pacientes, conforme o tempo máximo de seguimento de tratamento com a utilização de CB/Ibu de menos de 30 dias, acima de 30 dias e 120 dias, respectivamente.

Tabela 6- Avaliação e evolução da utilização da CB/Ibu na amostra do estudo com tempo máximo de até 30 dias de tratamento.

Paciente	Tipo ferida	Tempo de existência	Tempo de tratamento (dias)	Área inicial (cm²)	Área final (cm²)	**ICU	Redução %
3	PD	2 a	20	7.293	6.165	0,15	15,47
5	PD	21 d	28	0.794	0	1	100
6	PD	1 a	28	4.255	2.789	0,34	34,45
8	UV	1 a 6 m	15	6.448	8.528	-0,32	*32,25
11	UV	40 a	15	2.092	1.983	0,05	5,21
				0.869	1.299	-0,49	*49,49
				5.447	9.047	-0,66	*66,09
13	PD	6 m	15	15.325	13.582	0,11	11,37
14	PD	10 d	14	1.133	0	1	100
			10	1.820	0	1	100

Fonte: Elaborado pela autora

(*) Aumento da área ulcerada

Tabela 7- Avaliação e evolução da utilização da CB/Ibu na amostra do estudo com tempo de tratamento acima 30 dias até 50 dias.

Paciente	Tipo de ferida	Tempo de existência	Tempo de tratamento (dias)	Área inicial (cm²)	Área final (cm²)	**ICU	Redução %
2	UV	20 a	50	44.621	29.861	0,33	33,07
7	UV	1 a 9 m	38	18.447	14.513	0,29	29,31
9	UM	7 a	36	33.494	30.861	0,07	7,86
12	UV	5 m	35	2.940	4.521	-0,53	*53,77

Fonte: Elaborado pela autora

(*) Aumento da área ulcerada.

Tabela 8- Avaliação e evolução da utilização da CB/Ibu na amostra do estudo com 120 dias de tratamento.

Paciente	Tipo De ferida	Tempo de existência	Tempo de tratamento (dias)	Área inicial (cm²)	Área final (cm²)	**ICU	Redução %
1	UV	10 a	120	4.932	2.076	0,57	57,90
4	UV	1 a	120	7.417	6.788	0,08	8,48
10	UV	10 a	120	8.705	22.590	-1,60	*159,50

Fonte: Elaborado pela autora

(*) Aumento da área ulcerada.

Participante 1

Mulher, 59 anos, 3 anos de estudo formal, do lar, não possuía renda individual, casada, católica, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e UV, mantinha seguimento clínico, deambulava com auxílio de andador. O tempo de existência da ferida era de 10 anos, que no início era uma pequena ferida, sem causa aparente, realizou terapia tópica com diferentes medicamentos e por fim, realizou tratamento com câmara hiperbárica, contudo nunca havia tido melhora significativa. Ao iniciar o tratamento com CB/Ibu, realizava curativo domiciliar com neomicina e dexametasona pomada, além dos medicamentos via oral metformina, hidroclorotiazida, losartana e puran T4. Na ferida (Figura 22 a) havia presença de grande quantidade de exsudato seroso (+++/++++), sendo que ao final do tratamento de 120 dias, houve uma diminuição da área em 57,90%, com ausência de exsudato (Figura 22 b). Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Ao final do tratamento, a paciente relatou ausência de dor, facilidade na aplicabilidade da cobertura e a permanência do curativo com ausência de extravazamento do exsudato e de odor.

Figura 22- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 2

Mulher, 57 anos, 4 anos de estudo formal, auxiliar de cozinha, sem carteira de trabalho assinada, com renda de R\$180,00, solteira, evangélica, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e UV, mantém seguimento clínico. Enfrentava muitas dificuldades financeiras para ter uma alimentação e a higienização da ferida. O tempo de existência da ferida era de 20 anos, que se iniciou após um acidente com queda de óleo quente na região posterior do membro inferior esquerdo (MIE) e maleolar; realizou diversos tipos de tratamento tópico e, por último, utilizava bota de Unna, com troca duas vezes na semana no CMS, porém não houve melhora significativa. Mantinha tratamento medicamentoso via oral com metformina, clorana e hidroclorotiazida. No início do tratamento com CB/Ibu esta região apresentava uma ferida, na região posterior do MIE tecido apresentava grande exsudação serosa (++++/++++), de odor fétido, com presença de esfacelo e dor intensa (Figura 23 a). Ao final de 50 dias de tratamento, houve piora do quadro clínico, com hipertermia, algia intensa na perna e solicitação da participante para interrupção do tratamento com CB/Ibu, houve redução da área em 33,07%, (Figura 23 b). Além disso, manteve-se o crescimento de tecido de granulação, não houve diminuição da exsudação, mas ainda apresentava grande quantidade de esfacelo em região periferida. Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, a paciente relatou facilidade na aplicação da cobertura, mas queixava-se de dor intensa.

Figura 23- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 3

Homem, 65 anos, 11 anos de estudo formal, corretor de imóveis (há 3 meses) e pensionista LOAS (Lei Orgânica da Assistência Social), solteiro, católico, morava em um lar para idosos, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e PD, mantinha seguimento clínico, deambulava com auxílio de bengala. O tempo de existência da ferida era de 2 anos, posteriormente à amputação de 2 dedos (devido a complicações da diabetes), sendo que realizou diversos tipos de tratamento tópico, sem melhora significativa. No início do tratamento com CB/Ibu, realizava curativo com cobertura industrializada de hidrofibra antimicrobiano estéril com prata e dexametasona pomada, com troca diária onde residia, mas duas vezes na semana o curativo era realizado em uma clínica particular de feridas. Fazia tratamento medicamentoso via oral com insulina 2 vezes ao dia, benzilato de anlodipino, losartana, thioctacid, AAS, cilostazol e paroxetina. A ferida apresentava grande quantidade de exsudação purulenta (+++/++++), ausência de dor (Figura 24 a). Com 20 dias de tratamento com CB/Ibu havia tido diminuição da área em 15,47% e de exsudação (++/++++), houve debridamento de esfacelo na borda periférica, com desenvolvimento de tecido de granulação. Contudo, o participante solicitou interrupção do tratamento alegando que não estava notando melhora. Assim, o seguimento foi finalizado. Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação a CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, o paciente relatou ausência de dor, facilidade na aplicação desta cobertura, mas referiu não ter sentido efeito significativo.

Figura 24- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 4

Homem, 65 anos, 1 ano de estudo formal, aposentado, viúvo, budista, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e UV, mantém seguimento clínico. O tempo de existência da ferida 1 ano e pouco (não soube informar com exatidão), iniciou com um ponto acima da região maleolar do MIE, sem causa aparente, sendo que havia realizado terapia tópica com diferentes medicamentos, sem melhora significativa. No início do tratamento com CB/Ibu este utilizava neomicina e dexametasona no domicílio, além do tratamento medicamentoso via oral com metformina, captopril, glibenclamida, sinvastatina e hidroclorotiazida, mantinha seguimento clínico. Na avaliação inicial, havia presença média de quantidade de exsudação serosa (++/+++), dor leve (Figura 25 a). Ao final do tratamento com CB/Ibu aos 120 dias, havia tido diminuição da área da ferida em 8,48%, com ausência de exsudação (Figura 25 b). Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Ao final do tratamento, o paciente relatou ausência de dor, facilidade na aplicação desta cobertura e manutenção do curativo com ausência de extravasamento de exsudato e de odor, referiu grande satisfação.

Figura 25- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 5

Mulher, 86 anos, 4 anos de estudo formal, aposentada, viúva, católica/espírita, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e PD. O tempo de existência da ferida era de 20 dias, em decorrência do uso de um chinelo no qual havia substituído a alça que havia arrebitado por um pedaço de arame e não percebeu que estava lhe machucando. Quando sentiu dor, já estava com tecido necrosado e foi encaminhada para a Unidade de Pronto Atendimento, onde foi realizado debridamento mecânico e indicação, de uma possível amputação do quarto dedo do MIE. Realizava tratamento medicamentoso via oral com metformina, captopril, glibenclamida e nifedipina, com manutenção do seguimento clínico. Na avaliação inicial da ferida havia presença de pequena quantidade de exsudação (+/++++), dor de moderada a intensa (Figura 26 a), após 14 dias de uso da CB/Ibu, iniciou antibiótico cefalexina por 7 dias, por prescrição médica devido à hiperemia no local da ferida. Com 28 dias de tratamento, havia tido diminuição da área da ferida em 100%, com reepitelização total (Figura 26 b). Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Ao final do tratamento, a paciente relatou ausência de dor, facilidade na aplicação da cobertura e felicidade pela cura da ferida em pouco tempo.

Figura 26- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 6

Homem, 57 anos, 10 anos de estudo formal, aposentado por invalidez, casado, católico/evangélico, diagnóstico médico de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e PD. O tempo de existência da ferida era de um (1) ano, que iniciou com uma bolha, ocorrendo um rompimento e formação de uma ferida. Realizou diversos tipos de tratamento tópico, sem melhora significativa. No início do tratamento com CB/Ibu, este realizava curativo no domicílio (sua esposa) e às vezes no CMS com coberturas industrializadas de hidrofibra antimicrobiano estéril com prata e gel hidratante e absorvente para feridas, não-estéril, com alginato de cálcio e sódio e carboximetilcelulose sódica. Tratamento medicamentoso via oral com insulina 3 vezes ao dia, metformina, captopril, sinvastatina, com manutenção de seguimento clínico. Na avaliação inicial, havia presença de grande quantidade de exsudato seroso (+++/+++++) na ferida (Figura 27 a), que evolui para um abscesso na região plantar do pé, mediante avaliação e prescrição médica do CMS, utilizou o antibiótico ciprofloxacina por 14 dias. Contudo, após 28 dias de tratamento com CB/Ibu, quando já havia tido uma diminuição da área de ferida em 34,45% (Figura 27 b), iniciou um quadro de hipertermia e mal-estar, que resultou em internação e realização de abordagem cirúrgica da ferida. Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, o paciente relatou ausência de dor, facilidade na aplicação da cobertura e curativo, sem do exsudato e melhora sem custo.

Figura 27- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 7

Mulher, 63 anos, 4 anos de estudo formal, empregada doméstica, mas estava afastada devido à ferida, casada, evangélica, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica UV. Há mais de 30 anos iniciou a primeira ferida, sem causa aparente, que mediante muitos tratamentos tópicos, não houve cicatrização total. O tempo de existência da atual ferida era de 1 ano e 9 meses, sendo que realizou terapia tópica, com diferentes medicamentos, sem melhora significativa, e dor intensa. No início do tratamento com CB/Ibu utilizava gel hidratante e absorvente para feridas, não-estéril, com alginato de cálcio e sódio e carboximetilcelulose sódica, colagenase e ácidos graxos essenciais na lesão, nos curativos no domicílio. Tratamento medicamentoso via oral com metformina, hidroclorotiazida, losartana, venalote, omeprazol e para dor, diariamente utilizava nimesulida e dipirona; mantinha seguimento clínico. No início era uma ferida com média quantidade de exsudação serosa (++/++++), com hiperemia local e edema, além da presença de grande quantidade de esfacelo em toda a extensão da ferida; relatava muita dor local e no MIE (Figura 28 a), que evoluiu para uma infecção com resultado de cultura positivo para *Pseudomonas aeruginosas*, que mediante prescrição médica do CMS, foi tratada com o antibiótico cefalexina via oral por 7

dias; fazia o tratamento com CB/Ibu há 26 dias. Após 4 dias do início do antibiótico cefalexina, a participante foi internada para uso de antibiótico injetável. Assim, o tratamento com CB/Ibu foi interrompido aos 38 dias, sendo que havia tido uma diminuição da área de ferida em 29,31%, com crescimento de tecido de granulação em toda a extensão da ferida (Figura 28 b). Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, a paciente relatou dor no momento da aplicação da cobertura, mas melhora logo em seguida, sem uso de medicamento via oral, além da facilidade na aplicação da cobertura e curativo, sem extravazamento de exsudato.

Figura 28- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 8

Mulher, 43 anos, 9 anos de estudo formal, auxiliar de serviços gerais, mas estava afastada devido à ferida, casada, evangélica, diagnóstico médico de hipertensão arterial, hipotireoidismo e UV. Há 3 anos, apareceu a primeira ferida, sem causa aparente, sendo que realizou terapia tópica, com diferentes medicamentos, sem melhora significativa. Realizou tratamento com 120 sessões de câmara hiperbárica e houve cicatrização completa, porém, após 1 ano e meio, abriu novamente uma ferida no mesmo local. No início do tratamento com CB/Ibu, ela utilizava um gel hidratante e absorvente para feridas, não-estéril, com alginato de cálcio e sódio e carboximetilcelulose sódica, ácidos graxos essenciais e

dexametasona, e o curativo era em domicílio. Tratamento medicamentoso via oral com daflon, dobeven, losartana e puran T4, mantinha com seguimento clínico.

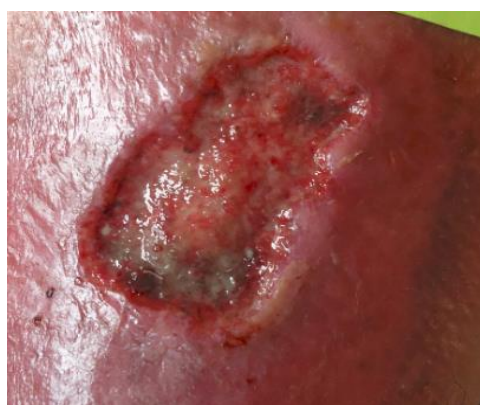
Na avaliação inicial, havia presença de média quantidade de exsudação serosanguinolenta (++) na ferida, com odor fétido, presença de tecido necrótico em crosta (escara) (Figura 29 a). Após 15 dias de tratamento com CB/Ibu, na consulta médica de retorno vascular, o mesmo a orientou para interrupção do curativo com CB/Ibu, pois segundo relato da paciente foi considerado como se não tivesse havido melhora da cicatrização da ferida. Visualmente, houve uma exposição de todo o leito da ferida, com um aumento em 32,25% (Figura 29 b), que pode ser atribuído ao debridamento total do tecido necrótico e desvitalizado (escara), com exposição total da extensão de área da ferida, o que foi considerado erroneamente como falta de melhora do processo cicatricial. Foram fornecidas informações corretas sobre o processo de cicatrização à participante. Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação a CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, a paciente relatou melhora da dor, facilidade na aplicação da cobertura, curativo ausência de extravasamento de exsudato e de odor fétido, além da melhora no aspecto da ferida, devido ao debridamento da área necrótica.

Figura 29- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 9

Mulher, 63 anos, 5 anos de estudo formal, deficiente visual, reside com a filha, pensionista LOAS, viúva, católica, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial e UM. O tempo de existência da ferida era de 7 anos, que iniciou com um trauma ao bater a perna, acima da região maleolar, em um canto do degrau da escada, abrindo uma ferida. Apesar de terapia tópica, com diferentes medicamentos, não houve melhora significativa. Antes do início do tratamento com CB/Ibu, realizava curativo na USF durante a semana e aos finais em sua residência com gel hidratante e absorvente para feridas, não-estéril, com alginato de cálcio e sódio e carboximetilcelulose sódica. Tratamento medicamentoso via oral com metformina, captopril, cilostazol, sinvastatina, AAS e dipirona e/ou tylenol; mantinha seguimento clínico. Na avaliação inicial, na ferida havia presença de grande quantidade de exsudação serosanguinolenta (++++/++++) e de esfacelo em toda a extensão da borda da ferida, ausência de esfacelo no leito da ferida, relatava dor intensa, tomava analgésicos diversas vezes ao dia (Figura 30 a). Após 15 dias de tratamento com CB/Ibu, a filha relatou que a mesma não gemia mais de dor, e que dormia à noite toda, além disso somente tomava analgésico eventualmente. Após 36 dias de tratamento, havia tido uma diminuição da área de ferida de 7,86% (Figura 30 b), que pode ser atribuído ao crescimento de tecido de granulação em toda a borda da ferida. Além disso, ocorreu ausência de esfacelo e de edema no membro. Contudo, foi diagnosticado que a úlcera era mista e não só venosa, em um hospital universitário e o tratamento com CB/Ibu foi interrompido. Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, a participante relatou melhora significativa da dor, facilidade na aplicação da cobertura e ausência de extravasamento de exsudato.

Figura 30- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 10

Mulher, 84 anos, professora (classificada atualmente como ensino fundamental I), afásica após um acidente vascular encefálico (AVE), pensionista LOAS, divorciada, evangélica, diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica e UV. O tempo de existência da ferida era de 10 anos, que surgiu após fazer uma angioplastia, com realização de terapia tópica, com diferentes medicamentos, sem melhora significativa. No início do tratamento com CB/Ibu esta utilizava curativo, algumas vezes no CMS e outras no seu domicílio, com gel hidratante e absorvente para feridas, não-estéril, com alginato de cálcio e sódio e carboximetilcelulose sódica na lesão. Tratamento medicamentoso via oral com enalapril, hidroclorotiazida, natugerin, sustrate, pentoxifilina, ancoron, clopitogrel, dipirona ou tylenol e omeprazol; mantinha seguimento clínico. Na avaliação inicial, ferida com presença de média quantidade de exsudação serosanguinolenta (++/++++), relatava dor intensa (Figura 31 a). Após 36 dias de tratamento com CB/Ibu, iniciou uso do antibiótico clindamicina por 7 dias, mediante avaliação e prescrição do médico vascular. Fez o tratamento por 120 dias, o filho relatou melhora e diminuição da dor neste período, pois passou a tomar analgésico somente a cada 3 dias, houve aumento da área em 159,5%, que pode ser atribuído ao debridamento de esfacelo em toda a extensão de borda da ferida. Mas também ocorreu crescimento de tecido de granulação em todo o leito da ferida com diminuição visível da profundidade da

lesão (Figura 31 b). Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Ao final do tratamento com a CB/Ibu, o filho relatou melhora da dor significativa, pois a mesma tomava medicamento para a dor diariamente e reduziu para um analgésico a cada 3 dias, facilidade na aplicação da cobertura e curativo, sem extravasamento de exsudato.

Figura 31- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 11

Homem, 66 anos, analfabeto, aposentado, divorciado, evangélico, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial e UV, com dificuldades financeiras para alimentação, pois sobrevive com um salário mínimo, paga aluguel e é 100% dependente do atendimento pelo SUS. O tempo de existência da ferida era de 40 anos, após um acidente de carro, com duas fraturas na perna, edema importante e surgimento de três feridas (duas no membro inferior direito e uma no esquerdo), que apesar de terapia tópica, com diferentes medicamentos, não houve melhora significativa. Antes do início do tratamento com CB/Ibu, este realizava curativo no domicílio, com collagenase, neomicina e dexametasona. Tratamento medicamentoso via oral com metformina, losartana, hidroclorotiazida, sinvastatina e AAS; mantinha seguimento clínico. Na avaliação inicial, ferida com presença de grande quantidade de exsudação serosanguinolenta (+++/++++) além de hiperemia periférica e em toda a extensão da porção mediana inferior ao joelho direito, edema em toda a extensão dos membros inferiores; e apresentava higienização precária nos curativos (Figuras

32 a e 33 a). Após 15 dias de tratamento com CB/Ibu, o participante, após a consulta de retorno com o médico vascular, solicitou interrupção do tratamento com CB/Ibu, mas relatou que não havia nenhuma relação entre a sua decisão e a consulta realizada. Quando o tratamento foi interrompido, em relação às três (3) feridas, duas na perna direita e uma na perna esquerda, havia tido diminuição da área da ferida na perna esquerda em 5,21% e aumento nas outras duas, da perna direita, uma em 49,49% e outra em 66,09%, que pode ser atribuído ao debridamento e a ausência de esfacelo em toda a extensão de borda e no leito das feridas. Além disso, houve ausência total do edema nos membros inferiores e da dor (Figuras 32 b e 33 b). Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, o participante relatou ausência de dor, facilidade na aplicação da cobertura e curativo, sem extravasamento de exsudato, e o melhor, sem custo.

Figura 32- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ib.



a



b

Figura 33- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 12

Mulher, 62 anos, 11 anos de estudo formal, do lar, não possui renda individual, casada, católica, diagnóstico médico de hipertensão arterial, UV e obesidade. O tempo de existência da ferida era de 5 meses, que surgiu após a queda de óleo quente na região dorsal do pé esquerdo, sendo que posteriormente a roda da cadeira de rodas passou em cima. Realizou terapia tópica com diferentes medicamentos, sem melhora significativa. Anteriormente ao início do tratamento com CB/Ibu, esta utilizava as pomadas colagenase e dexametasona no curativo domiciliar (a neta de 12 anos era a cuidadora). Tratamento medicamentoso via oral com losartana; mantinha seguimento clínico. Na avaliação inicial, na ferida havia presença de pequena quantidade exsudação serosa (+/++++), relatava muita dor, tinha esfacelo em toda a extensão da ferida, edema (++) (Figura 34 a). Após 30 dias do tratamento com CB/Ibu, realizou o uso de antibiótico amoxicilina por 7 dias, mediante prescrição médica da USF. Após 35 dias, havia ocorrido um aumento da área em 53,57%, que pode ser atribuído ao debridamento total de esfacelo. Também houve regressão do edema no membro inferior esquerdo (Figura 34 b). Contudo, em decorrência da recomendação de interrupção do tratamento com CB/Ibu pelo médico, pois este indicava a terapia tópica com neomicina pomada. Assim, o tratamento com CB/Ibu foi suspenso. Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, a paciente relatou persistência da dor, mas que havia facilidade na aplicação no manuseio da cobertura e no curativo e sem extravasamento de exsudato.

Figura 34- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 13

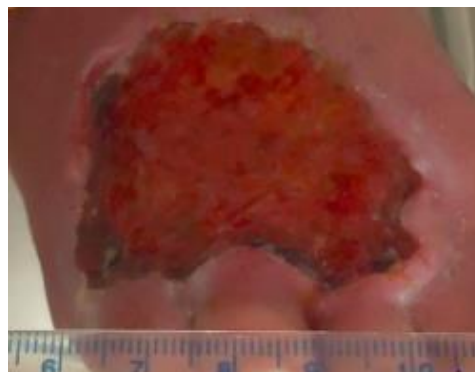
Mulher, 56 anos, analfabeta, do lar, casada, evangélica, diagnóstico médico de Diabetes mellitus e PD. O tempo de existência da ferida era de 6 meses, iniciou com uma fissura na região plantar (embaixo do dedo) e no dorso do pé direito, que evoluiu para uma bolha, com rompimento espontâneo, com surgimento da ferida. Apesar de ter realizado terapia tópica com diferentes medicamentos, não houve melhora significativa. Anteriormente ao início do tratamento com CB/Ibu, esta realizava tratamento durante a semana na USF e aos finais no domicílio, com gel amorfo, transparente e estéril, composto por polímero de amido modificado, glicerol e água purificada. Tratamento medicamentoso via oral com metformina e insulina uma vez ao dia; mantinha seguimento clínico. Na avaliação inicial, na ferida havia presença de grande quantidade de exsudação serosa (+++/++++), relatava dor constante e piora da mesma durante o procedimento do curativo (Figura 35 a). Após 15 dias de tratamento com CB/Ibu, havia ocorrido uma diminuição da área da ferida de 11,37%, exsudação serosa (++/++++) e melhora da dor após o curativo (Figura 35 b). Apesar destes resultados, o profissional de saúde que realizava os curativos, comunicou a mudança da cobertura utilizada no curativo da participante, por considerar que a ferida havia piorado. Assim, o tratamento com CB/Ibu foi interrompido. Houve ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Quando o tratamento com CB/Ibu foi interrompido, a participante relatou a persistência da dor durante o curativo, mas que melhorava após o término; facilidade na aplicação da cobertura e curativo, sem extravasamento de exsudato.

Figura 35- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Participante 14

Mulher, 80 anos, 3 anos de estudo formal, aposentada, viúva, católica, com dificuldades para deambular, diagnóstico médico de Diabetes mellitus, hipertensão arterial e PD. O tempo de existência da ferida era de 10 dias, que surgiu como uma bolha nos calcâneos, endurecida, escura, por ficar muito tempo deitada. Anteriormente ao início do tratamento com CB/Ibu, utilizava ácidos graxos essenciais e os curativos eram realizados no domicílio. Tratamento medicamentoso via oral com insulina duas vezes ao dia, nifedipina, enalamed, daflon, lorax, neosine, sinvastatina, sertralina e hidroclorotiazida; mantinha seguimento clínico. Na avaliação inicial, na ferida havia pouca exsudação serosa (+/++++), apresentava pele frágil e fina ao redor (Figuras 36 a e 36 b). Ao final de 14 dias de tratamento com CB/Ibu, no pé esquerdo houve uma diminuição da área em 100% e no pé direito houve uma diminuição da área em 100% com 10 dias (Figuras 37 a e 37 b). Ausência de hipersensibilidade ou outras intercorrências em relação à CB/Ibu.

Ao final do tratamento, a paciente relatou ausência de dor, facilidade na aplicação e no manuseio da cobertura e curativo, e ausência de extravasamento de exsudato e odor.

Figura 36- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

Figura 37- Foto do primeiro e do último dia da aplicação da cobertura de CB/Ibu.



a



b

O processo de cicatrização de feridas depende de uma multiplicidade de fatores, relacionados aos aspectos fisiológicos, sociais, de acessibilidade ao sistema de assistência à saúde e à alimentação, entre outros. Portanto, para a análise do perfil da amostra deste estudo, utilizamos o conceito de Determinantes Sociais de Saúde (DSS), que as condições de vida e de trabalho dos indivíduos e de grupos da população, relacionados com sua situação de saúde (COMISSÃO NACIONAL SOBRE OS DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE, 2006; BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

Portanto, ao analisarmos os dados sociodemográficos e clínicos considerando os Determinantes Sociais de Saúde (DSS), na perspectiva da Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais de Saúde, que amplia a discussão com maior detalhamento sobre os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais, verificamos que o perfil da amostra deste estudo, apresenta características que constituem os grandes desafios na prestação da

assistência à saúde (COMISSÃO NACIONAL SOBRE OS DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE, 2006; BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007). Neste estudo, a especificidade se refere à indicação de cobertura e a realização da intervenção de curativo.

Ainda nesta discussão é importante ressaltarmos que o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) mede o nível de desenvolvimento humano dos países utilizando como critérios indicadores de educação (alfabetização e taxa de matrícula), longevidade (esperança de vida ao nascer) e renda (PIB per capita). A sua avaliação varia de zero (nenhum desenvolvimento humano) a um (desenvolvimento humano total). Países com IDH até 0,499 têm desenvolvimento humano considerado baixo, os países com índices entre 0,500 e 0,799 são considerados de médio desenvolvimento humano e países com IDH superior a 0,800 têm desenvolvimento humano considerado alto (IBGE, 2010).

A pesquisa foi realizada no município do interior paulista de Araraquara, cujo IDH é de 0,815, que indica um desenvolvimento humano alto. Contudo, o perfil da nossa amostra não corrobora este IDH, pois temos desde pacientes analfabetos, com renda familiar de um salário mínimo e com desesperança de vida, por ter problemas de saúde há anos e com uma ferida que não cicatriza.

Estas considerações podem auxiliar no entendimento das dificuldades para o gerenciamento dos fatores na amostra deste estudo, que influenciaram a ocorrência de problemas de saúde e riscos para possíveis complicações em pessoas com feridas vasculogênicas, bem como na avaliação da utilização da CB/Ibu. Dentre estes, identificamos a idade, comorbidades, temporalidade de existência da ferida, uso de medicamentos orais de várias classes farmacológicas, bem como a renda familiar, acesso ao estudo formal, vínculo empregatício, que interferem no surgimento ou a manutenção de uma lesão.

Sob o ponto de vista clínico, os participantes deste estudo apresentavam predomínio de Diabetes mellitus e Hipertensão arterial, sendo que a ferida vasculogênica, quer seja PD ou UV, são respectivamente, as complicações destes diagnósticos, o que compromete ainda mais o processo cicatricial. Ressaltamos ainda que, a temporalidade da lesão variou entre 10 dias e 40 anos, com histórico de insucessos de outras terapias, principalmente as tópicas, com utilização com

diferentes medicamentos. Além disso, observamos que estes indivíduos não tinham possibilidades de manutenção adequada de alimentação, de higiene e de curativo diário eficaz, bem como apresentavam dificuldades para a adesão total ao tratamento.

A condição nutricional é um fator decisivo na evolução do processo cicatricial devido à especificidade de elementos. As proteínas favorecem a resposta inflamatória e a síntese de colágeno com a remodelação da úlcera; os carboidratos e as gorduras fornecem energia; a vitamina K atua no processo da coagulação; o complexo B favorece o metabolismo do colágeno; o zinco auxilia na proliferação celular e epitelização; e o manganês, o cobre, o magnésio e as vitaminas A e C também contribuem na síntese do colágeno (ALCANTARA; FLORES; GARMENDIA, 1999; BARBOSA; CAMPOS, 2010).

Desta forma, estes fatores nutricionais poderiam explicar o fato dos participantes apresentarem úlceras com maior dificuldade de cicatrização (P8, P10, P11 e P12), pois relataram fazer uso de carboidratos e frituras, que não é adequada, considerando-se praticamente todos tem outras comorbidades como Diabetes mellitus ou hipertensão arterial. Por outro lado, o aumento área das feridas destes indivíduos pode estar vinculado com o fato da CB/Ibu apresentar as características de uma cobertura ideal, mantendo a umidade no leito da ferida, que favoreça a ocorrência do processo de cicatrização, o controle do processo inflamatório, bem como o debridamento natural, conforme resultados da análise das características química e bioquímica deste estudo.

O surgimento de feridas crônicas, em especial ao PD e UV, interfere na qualidade de vida destes indivíduos, sendo que o impacto socioeconômico desses pacientes é significativo com os gastos nos tratamentos, internações prolongadas e recorrentes, incapacitações físicas e sociais, com perda de emprego e da produtividade. Para a pessoa, há repercussão na sua vida pessoal, afetando sua autoimagem, sua autoestima e seu papel na família e na sociedade, e, se houver limitação física, pode levar ao isolamento social e depressão (REZENDE et al., 2008; COELHO; SILVA; PADILHA, 2009).

O DM e a UV podem afetar o indivíduo no seu funcionamento psicossocial e na qualidade de vida, repercutindo nos domínios físico, social e psicoemocional

(WILDS et al., 2004). Esse impacto dependerá da percepção do paciente e de sua família, de como lidar com o autocuidado e com a doença. Os amigos são peças fundamentais nesse momento, dando apoio social (SALOMÉ et al., 2011).

As complicações físicas ocorrem a curto e em longo prazo, com mudanças no estilo de vida, polarização do tempo do cotidiano para tratamentos e os eventos adversos das medicações (MARCELINO; CARVALHO, 2005).

O emocional pode ser comprometido em decorrência de preocupação, frustração e desesperança com a doença e suas complicações; sobrecarga, cansaço ou desânimo com manejo do tratamento, além de baixa autoestima, sentimento de inferioridade e depressão (POLONSKY, 2002).

O estudo da qualidade de vida vem à tona no cenário da pesquisa direcionada aos serviços de saúde e à prática clínica como importante conceito para o processo de tomada de decisão e determinação do benefício terapêutico (ROEBUCK; FURZE; THOMPSON, 2001; BUSS, 2000).

O alívio da dor foi importante para a qualidade de vida da população nesse estudo e esse fato aconteceu, provavelmente, devido à permeação do Ibuprofeno na membrana para a corrente sanguínea (Figura19), evitando os sintomas gástricos e não ocasionando reações.

Por outro lado, chamou-nos atenção a quantidade de medicações utilizadas pelos 14 pacientes. Estas foram agrupadas, por classe farmacológica, em anti-hipertensivo, antidiabético, circulação sanguínea, antidepressivo, ansiolíticos e outros (Figura 36).

Tabela 9 - Agrupamento das medicações, segundo classe farmacológica, utilizada pela amostra do estudo.

Anti-hipertensivo	Antidiabético	Circulação sanguínea	Antidepressivo e Ansiolítico	Outros
Losartana	Metformina	Cilostazol	Paroxetina	AAS
Hidroclorotiazida	Insulina	Venalot	Sertralina	Sinvastatina
Captopril	Glibenclamida	Daflon	Lorax	Omeprazol
Nifedipina		Pentoxifilina	Neozine	Dobeven
Enalamed		Clopidogrel		Puran T4
Enalapril				Natugerin
Benzilato de anlodipino				Sustrate
				Ancoron
				Thioctacid

Fonte: Elaborado pela autora

Anti-hipertensivos

Na maioria dos participantes deste estudo (92,9%) verificamos a presença de hipertensão arterial, extremamente maléfica para o processo de cicatrização da lesão e para a recorrência da mesma, uma vez que a cronicidade e os fatores fisiológicos sistêmicos interferem diretamente nas fases de cicatrização, sendo que dos pacientes tem diagnóstico médico de hipertensão arterial.

Dos 14 pacientes, 13 utilizam anti-hipertensivos, isto demonstra que os participantes com valores aumentados da pressão arterial, possuem hipertensão arterial sistêmica e, apenas mudanças de estilo de vida são insuficientes para diminuir os níveis pressóricos.

A hipertensão arterial é o mais importante fator de risco para a mortalidade e o principal com a possibilidade de ser modificado para a doença cardiovascular e suas complicações (SCHILLACI; PUCCI, 2011; KEARNEY et al., 2004). É uma doença crônica de caráter sistêmico, que influencia diretamente no processo de cicatrização, por comprometer a perfusão tissular.

Em um estudo realizado por Sampaio (2007) verificou-se que a presença de doença cardíaca exerce influência sobre o resultado da integridade tissular, resultado corroborado pelos nossos dados.

Bridjes (2005) verificou que a ausência de doenças cardíacas possui um reflexo positivo sobre a integridade tissular. Sabe-se que as doenças do coração constituem fatores de risco importantes para diversos distúrbios, apesar da falta de exatidão no conhecimento sobre os mecanismos, diretamente intervenientes na preservação da pele, relacionados às múltiplas doenças cardíacas. Contudo, ressaltamos que o fluxo sanguíneo é responsável pelo transporte de oxigênio e nutrientes para os tecidos, com influência direta do débito cardíaco, que depende bombeamento adequado do coração. A pressão exercida pelo sangue num vaso sanguíneo, quando acentuada, pode causar um colapso nas paredes vasculares.

Sendo assim, o fluxo sanguíneo aumentado agrava a hipertensão venosa em situações de insuficiência. Por isso, infere-se que a hipertensão arterial influencia na perfusão tissular. Os fatores, que afetam a pressão arterial diastólica, são a viscosidade sanguínea, a distensibilidade arterial, a resistência periférica e a duração do ciclo cardíaco. Portanto, quando um destes fatores apresenta alteração de normalidade, a perfusão pode ser alterada, e, por conseguinte, a extensão do percurso sanguíneo pode ser prejudicada. Contudo, a alteração do tônus das vênulas pouco interfere na sua resistência (BRIDJES, 2005).

A baixa concentração de oxigênio tecidual é um fator sistêmico, que interfere na cicatrização, pela diminuição da deposição de colágeno, inibição da atividade fagocitária e pelo aumento de microrganismos, causado pela diminuição da atividade leucocitária (CLARK, 2002).

Consideramos que os pacientes hipertensos apresentaram o processo de reparação cicatricial prejudicado por apresentar alterações vasculares na tela subcutânea e na estrutura da matriz extracelular, além da diminuição da atividade inflamatória e da síntese tecidual, por serem oxigênio-dependentes (BIONDO - SIMÕES, 2006).

No estudo de Qiu et al. (2000), o uso oral do captopril não inibiu a cicatrização, sendo que a angiotensina é fundamental para a cicatrização. Neste

estudo também inferimos que o uso do captopril não prejudicou a cicatrização das úlceras, mas que outros fatores como falta de higienização corporal e das úlceras, repouso nutrição inadequada, utilização inadequada de medicamentos, influenciaram a utilização e a avaliação da CB/Ibu.

Um estudo realizado por Silva et al. (2014) mostrou o valor da avaliação periódica dos pacientes com hipertensão pelos profissionais de um programa de educação em saúde. Para estes autores, o diálogo ajuda refletir e o agir dos pacientes, que é favorecido pelo vínculo de confiança entre os pacientes e os profissionais, com troca de novos conhecimentos, novas experiências e novas maneiras de olhar a realidade.

Antidiabético

Dos 14 pacientes, 11 eram diabéticos e faziam uso de medicações por vias oral e subcutânea (insulina).

O tratamento medicamentoso está indicado quando a pessoa apresenta falta ou falha na adesão às outras medidas do tratamento não medicamentoso como a mudança no estilo de vida, de hábitos e de alimentação saudável (FARIA, 2011).

Salientamos que houve um avanço no cuidado aos indivíduos com diabetes por meio da Lei Federal nº 11.347/2006, assegura a inscrição nos programas do Ministério da Saúde com a distribuição gratuita de medicamentos, materiais necessários à sua aplicação e a monitorização da glicemia capilar e seus insumos na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2007).

É fundamental considerar que no dia a dia da pessoa, o seu comportamento, a adesão aos esquemas terapêuticos e as mudanças nos hábitos como atividade física, alimentação balanceada, dentre outros, influencia a sua saúde e terá repercussão na qualidade de vida, se comparada à adoção isolada de intervenções médicas (ROSSI; SILVA; FONSECA, 2015).

O aparecimento de lesões no pé é resultado dos efeitos progressivos e cumulativos das complicações de quadro clínico diabético ao longo do tempo, sendo que isso pode levar ao surgimento de lesões crônicas (BLUMBERG et al., 2012). Em indivíduos com DM, as feridas permanecem num estado inflamatório crônico e não permite a sua cicatrização, em decorrência do fluxo contínuo de células inflamatórias e da produção permanente de seus mediadores químicos, que causam o desequilíbrio da protease e seus inibidores. Isto dificultará a síntese e o remodelamento da matriz extracelular, que são essenciais para uma cicatrização normal (BLUMBERG et al., 2012). A associação do anti-inflamatório Ibuprofeno na CB pode auxiliar na melhoria deste quadro e contribuir, na cicatrização de feridas destes pacientes.

O DM prejudica a função dos neutrófilos e macrófagos, inclusive a aderência celular, a quimiotaxia, a fagocitose e a produção/secreção de citocina. A complexidade da fisiopatologia da úlcera do PD está vinculada ao fato de ser multifatorial e necessitar de intervenções, que envolvem diferentes aspectos, para acelerar a sua cicatrização. Para a efetividade do tratamento de feridas diabéticas, é necessário o controle dos fatores sistêmicos, com a manutenção da glicemia, dentro dos parâmetros que possam evitar a piora do quadro (BLUMBERG, 2012). Neste estudo, os pacientes não avaliavam a sua glicemia diariamente e nem periodicamente.

O DM é considerado uma das principais doenças crônicas da atualidade, em virtude de sua grande incidência no cenário mundial e de complicações relacionadas (SALOMÉ et al, 2011), o que indica a necessidade de maior investimento pelos profissionais da área da saúde na sua prevenção, bem como de suas complicações.

O PD é uma complicação crônica do DM, caracterizando-se por infecção, ulceração ou destruição dos tecidos profundos, associadas às anormalidades neurológicas e à doença vascular periférica nos membros inferiores, que têm grande repercussão social e econômica, decorrente de amputações, que geram incapacidades para o trabalho, ausência no trabalho e o alto custo para o SUS e para a previdência social, associado ao seu controle e/ou tratamento e por suas complicações agudas e crônicas (HOKKAM, 2009; ZANETTI et al., 2007).

Circulação sanguínea

Dos 14 pacientes que participaram do estudo, 6 faziam uso de algum tipo de medicamento para circulação sanguínea, sendo que alguns desses somente tomavam ao realizarem o curativo na unidade de saúde.

O cilostazol foi aprovado em 1999 nos Estados Unidos, para tratamento clínico da doença arterial obstrutiva periférica, cujos estudos demonstraram superioridade em relação ao placebo e à pentoxifilina, por aumentar a distância percorrida durante caminhada sem dor, beneficiando a qualidade de vida (ROSA; BARONI; PORTAL, 2008). Dados semelhantes foram encontrados nesse estudo, onde os pacientes que faziam uso durante o tratamento relataram melhora da dor.

Esse medicamento é um anti-agregante plaquetário, antitrombótico e vasodilatador, não existindo indício de prolongamento do tempo de sangramento quando comparado às outras medicações como o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel, mesmo com o uso concomitante destes (ROSA; BARONI; PORTAL, 2008; KIMURA, 1985).

Durante a coleta de dados, pacientes que faziam uso das medicações, não tiveram nenhuma alteração da coagulação ou sangramento detectável.

Antidepressivo e Ansiolítico

Os ansiolíticos são os chamados calmantes, tranquilizantes e sedativos, que agem sobre o sistema nervoso central, exercendo uma ação seletiva sobre a ansiedade, bem como no combate à insônia (CARVALHO; DIMENSTEIN, 2004); neste trabalho, somente dois pacientes faziam uso de antidepressivos, sendo que um destes, também utilizava ansiolíticos.

Os antidepressivos classificados como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) – Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina,

Escitalopram e outros da mesma classe – promovem o aumento da disponibilidade da serotonina na fenda sináptica, possibilitando o seu efeito antidepressivo (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

O consumo de ansiolíticos tornou-se um problema complexo de saúde pública. Em estudos nacionais e internacionais, a mulher é a maior consumidora desses medicamentos, os quais estão entre as substâncias psicotrópicas mais consumidas, de forma indiscriminada. O seu uso pode acarretar alterações no comportamento, como também levar à dependência psíquica e/ou física, resultando, muitas vezes, em graves complicações pessoais e sociais (CARVALHO; DIMENSTEIN, 2004).

A Associação Americana de Psiquiatria conceitua ansiedade como sendo tensão, apreensão, desconforto que se origina de perigo interno ou externo iminente, podendo ser resposta a estresse ou a estímulo ambiental (SILVA, 2002).

A ansiedade pode se manifestar com sintomas, como depressão, frenesi e psicose. Vários termos são usados como sinônimos para a ansiedade tais como: preocupação, nervosismo, apreensão, inquietação e intranquilidade (SCHATZBERG, NEMREOFF, 2002).

A depressão é mais frequente em mulheres, sendo de 50 a 75% maior em relação aos homens; as causas ainda são desconhecidas, apesar de indícios hormonais, predisposição genética ligada ao cromossomo X. Por outro lado, a depressão pode ser culturalmente mais observável no sexo feminino por sua maior facilidade em expressar as emoções e procurar por tratamento (SALOMÉ; BLANES; FERREIRA, 2011).

A depressão é mais frequente em pessoas separadas, divorciadas ou viúvas, com destaque para a associação de sua alta ocorrência à situação de viuvez recente. Além disso, pessoas que moram sozinhas parecem ser mais vulneráveis (SALOMÉ; BLANES; FERREIRA, 2011). Dados de nosso estudo como uma paciente viúva que morava com a sua filha e netos, e o outro solteiro que residia em uma instituição filantrópica corroboram os achados destes autores.

Ribu (2007) verificou a piora da qualidade de vida em pacientes com úlcera do PD com maior frequência em homens que viviam sozinhos. Em nosso estudo, o único paciente, homem que tomava medicação para depressão, morava numa instituição filantrópica, era solteiro e não tinha filhos, o que corrobora os resultados encontrados por este autor.

Diante da análise dos medicamentos, utilizados pelos participantes deste estudo, acreditamos que este aspecto tornou, ainda mais complexo, o processo cicatricial das feridas crônicas vasculogênicas e a avaliação da aplicação e evolução do curativo com CB/Ibu. Contudo, indica a necessidade de futuros estudos com a CB/Ibu, considerando a utilização destes medicamentos, enquanto uma variável importante de análise.

Desta forma, a assistência a um paciente que possui úlcera crônica vasculogênica, deve-se avaliar os inúmeros fatores, que podem influenciar o processo cicatricial como a presença de patologias pré-existentes, aspectos nutricionais e socioeconômicos, além de uma avaliação clínica criteriosa, com seguimento multiprofissional especializado, para a indicação da cobertura que favoreça o processo de cicatrização e restabelecer a saúde do indivíduo, e não somente a focalização na cura da ferida;

É importante mencionar que um limitante deste estudo está relacionada à amostra por conveniência, em decorrência da obtenção de participantes com feridas vasculogênicas, que resultou em uma variabilidade de características sociodemográficas e clínicas, que interferiram no processo de cicatrização, bem como na impossibilidade de seguimento pelo tempo máximo de 120 dias, o que tornou complexa a avaliação da aplicação e evolução da CB/Ibu;

Desta forma, os resultados deste estudo indicam possibilidades de estudos futuros, com delineamento metodológico mais consistente, com busca de maior controle das variáveis multifatoriais.

5 CONCLUSÃO

Em relação aos objetivos e com o desenvolvimento deste estudo, podemos concluir que:

Etapa 1

- as membranas de CB/Ibu foram preparadas e caracterizadas por diferentes técnicas físico-químicas, que comprovaram o polímero na sua forma pura; houve incorporação de Ibuprofeno, com liberação em platô, período de até 24 horas, com retenção maior no estrato córneo, mas com permeação cutânea e não foi observado nenhum grau de toxicidade;

Etapa 2

Na aplicação clínica da cobertura de CB/Ibu, observaram-se bons resultados, representada pela cicatrização total de 3 feridas e redução da área de 9 feridas; ocorreu melhora na qualidade de vida dos participantes, relacionado a ausência e ou diminuição da dor, com diminuição de medicamentos na forma oral, provavelmente relacionado a permeação do Ibuprofeno, que atinge a circulação sanguínea diminuindo ou aliviando a dor, sem ocorrer reações gastrointestinais; houve melhora na vida social dos pacientes, relacionado a ausência de extravasamento do exsudato das feridas com a utilização de curativo seco, além da facilidade de entendimento para aplicação dessas coberturas.

Podemos afirmar que a CB/Ibu para as feridas vasculogênicas como pé diabético e úlcera venosa é uma cobertura ideal, ou seja, mantiveram-se íntegras durante a aplicação; permitiram trocas gasosas e de fácil manuseio.

REFERÊNCIAS

- ABBADE, L. P. F.; LASTORIA, S. Abordagem de pacientes com úlcera de perna de etiologia venosa. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 81, n. 6, p. 509-522, 2006.
- ABD SEROTEC. **Alamar blue®**: technical datasheet. Kidlton: Morphosys, 2008. Disponível em: http://www.protocolonline.org/forums/uploads/monthly_05_2009/post-6644-1243189669.ipb>. Acesso em: 05 fev. 2015.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- ALCÁNTARA, W.; FLORES, R.; GARMENDIA, F. Prevalencia y riesgo de amputación en pacientes con pie diabético. **Anales de la Facultad de Medicina**, v. 60, p.159-164, 1999.
- ARAÚJO, R. O. et al. Impacto de úlceras venosas na qualidade de vida de indivíduos atendidos na atenção primária. **Aquichán**, v. 16, n. 1, p. 56-66, 2016.
- BAKKER, K.; SCHAPER, N. C. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 28, p. 116-118, 2012. Supl. 1.
- BARBOSA, G.; CAMPOS, N. Diretrizes para o tratamento da úlcera venosa. **Revista Electronica Cuatrimestral de Enfermeria**, v. 1, n. 20, p. 1-13, 2010.
- BARROS, T. F. **Fisiologia da pele**: conhecimentos básicos para atendimento no varejo. São Paulo: Contento, 2012. 11 p.
- BARUD, H. da S. **Novos materiais multifuncionais baseados em celulose bacteriana**. 2010. 172 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.
- BEMVINDO, C. S. **Estudo comparativo da liberação e penetração cutânea de nitrato de miconazol de emulsões tópicas comerciais**. 2006. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.
- BERTRANOU, E. G.; VÉLEZ, S. E. Tratamiento ambulatorio de la ulcera venosa. **Actas Cardiovasculares**, v. 2, n. 8, p. 55-58, 1997.
- BIELECKI, S. et al. Bacterial cellulose. In: STEINBUCH, A; DOI, Y (Ed.). **Biotechnology of biopolymers**: from synthesis to patents. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2005. v. 2, chap. 14, p. 381-435.

BIONDO-SIMÕES, M. L. P. et al. Cicatrização de feridas: estudo comparativo em ratos hipertensos não tratados e tratados com inibidor da enzima. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 33, n. 2, p. 74-78, 2006.

BLUMBERG, S. N. et al. The role of stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 96, p. 1-9, 2012.

BOULTON, A. J. M. et al. The global burden of diabetic foot disease. **Lancet**, v. 366, n. 9498, p. 1719-1724, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes mellitus. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 out. 2007. Disponível em: <http://www.saude.rs.gov.br/upload/20130926101322_portaria_2583_07.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2016.

BREM, H.; TOMIC-CANIC, M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. **Journal Clinical Investigation**, v. 117, n. 5, p. 1219-1222, 2007.

BRIDGES, E. J. Circulação sistêmica. In: WOODS, S. L.; FROELICHER, E. S. S.; MOTZER, S. U. **Enfermagem em cardiologia**. 4. ed. Barueri: Manole, 2005. p. 59-82.

BRITO, K. K. G. et al. Feridas crônicas: abordagem da enfermagem na produção científica da pós-graduação. **Revista de Enfermagem UFPE On Line**, v. 7, n. 2, p. 414-421, 2013.

BUSS, P. M. Promoção da saúde e qualidade de vida. **Ciências & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 1, p. 163-177, 2000.

BUSS, P. M.; PELEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 77-93, 2007.

CABRAL, L. M. et al. Celulose bacteriana: propriedades e aplicações na prática clínica. In: STOCHERO, I. N.; TORNIEUX, A. A. B. (Org.). **Atualização em cirurgia plástica estética e reconstrutiva**. São Paulo: Santa Isabel, 2006. v. 1, p. 901-910.

CAETANO, K. S. et al. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 27, p. 111-118, 2009.

CAI, Z.; YANG, G. Bacterial cellulose/collagen composite: characterization and first evaluation of cytocompatibility. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 120, n. 5, p. 2938-2944, 2011.

- CARMIGNAN, F. et al. **Desenvolvimento de microesferas de ibuprofeno a partir dos biopolímeros polihidroxialcanoatos**: estudo da influência das características físico-químicas das microesferas sobre o perfil de liberação do fármaco e degradação das partículas. 2006. 151 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
- CARMO, S. S. et al. Atualidades na assistência de enfermagem a portadores de úlcera venosa. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, p. 506-517, 2007.
- CARVALHO, C. B. M. et al. Pé diabético: análise bacteriológica de 141 casos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, p. 398-405, 2004.
- CARVALHO, L. F.; DIMENSTEIN, M. O modelo de atenção à saúde e o uso de ansiolíticos entre mulheres. **Estudos de Psicologia**, v. 9, n. 1, p. 121-129, 2004.
- CASTRO, O. C.; RIBEIRO FILHO, A. S.; NOGUEIRA, V. M. Película celulósica: um substituto temporário da pele. **Hospital das Forças Armadas**: Publicação Técnica Científica, v. 3, n. 3, p. 209-232, 1988.
- COELHO, M. S.; SILVA, D. M. G. V.; PADILHA, M. I. S. Representações sociais do pé diabético para pessoas com diabetes mellitus tipo 2. **Revista da Escola Enfermagem da USP**, v. 43, n. 1, p. 65-71, 2009.
- COMISSÃO NACIONAL SOBRE OS DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE. Carta aberta aos candidatos à Presidência da República. **Revista Radis**, n. 49, set. 2006. Disponível em: <<http://www6.ensp.fiocruz.br/radis/revista-radis/49/reportagens/comissao-nacional-sobre-determinantes-sociais-da-saude>>. Acesso em: 27 dez. 2016.
- COSTA, I. K. F. et al. Pessoas com úlceras venosas: estudo do modo psicossocial do modelo adaptativo de Roy. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 32, n. 3, p. 561-568, 2011.
- COUTO, R. C. et al. Translation and cultural adaptation of charing cross venous ulcer questionnaire. **Journal Vascular Brasileiro**, v. 11, n. 2, p. 102-107, 2012.
- CLARK, J. J. Wond repair and factors influencing healing. **Critical Care Nursing Quartely**, v. 25, n. 1, p. 1-12, 2002.
- CSÓKA, L. et al. Viscoelastic properties and antimicrobial activity of cellulose fiber sheets impregnated with Ag nanoparticles. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p. 1139-1146, 2012.
- CZAJA, W. et al. Microbial cellulose the natural power to heal wounds. **Biomaterials**, v. 27, p. 145-151, 2006.
- DECLAIR, V. Tratamento de úlceras crônicas de difícil cicatrização com ácido linoleico. **Jornal Brasileiro Medicina**, v. 82, n. 6, p. 36-47, 2002.

D'SOUZA, S. S.; DeLUCA P. P. Methods to assess in vitro drug release from injectable polymeric particulate systems. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 3, p. 460-474, 2006.

EUROPEAN COMISSION. Scientific Committee on Consumer Products. **Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetics ingredients**. [S.l.], 2006. SCCP/970/06.

FARIA, H. T. G. **Desafios para a atenção em saúde**: adesão ao tratamento e controle metabólico em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, no município de Passos-MG. 2011. 170 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

FLORES, M. P.; CASTRO, A. P. C. R.; NASCIMENTO, J. S. Analgésicos tópicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 2, p. 244-252, 2012.

FLORES VILCA, M. A. **Estudio de pacientes amputados por pie diabético en el Servicio de Ortopedia y Tramatólogía el Hospital Regional Honorio Delgado entre 1985-1995**. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina, 1997.

FRADIQUE, C. et al. Ulcera flebostática-estudo prospectivo de 202 doentes. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, n. 1, p. 71-80, 2011.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 35, n. 3, p. 203-206, 2008.

FRIEDBERG, E. H.; HARRISON, M. B.; GRAHAM, D. Current home care expenditures for persons with leg ulcers. **Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing**, v. 29, n. 4, p. 186-192, 2002.

GALLAGHER, K. A. et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF- 1 α . **Mediators of Inflammation**, v. 117, n. 5, p. 1249-1259, 2007.

GAMBA, M. A. Amputações por diabetes mellitus: uma prática prevenível. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 11, p. 92-100, 1998.

GAO, C. et al. Dynamic interaction between the growing Ca-P minerals and bacterial cellulose nanofibers during early biomineralization process. **Cellulose**, v. 17, p. 365-373, 2010.

GONSALES, C. et al. Blenda de poliuretano/celulose bacteriana: caracterização térmica, mecânica e de bioestabilidade. CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 12., 2013, Florianópolis. **Anais...** [S.l.:s.n.], 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/Isabel/AppData/Local/Temp/cbpol_16974_1371227452.pdf>. Acesso em: 06 jan. 2016.

GOTTRUP, F. et al. Less pain with Biatain-Ibu: initial findings from a randomized, controlled, double-blind clinical investigation on painful venous leg ulcers. **International Wound Journal**, v. 4, n. 1, p. 24-34, 2007.

HENRIQUE, C. M.; CEREDA, M. P.; SARMENTO, S. B. S. Características físicas de filmes biodegradáveis produzidos a partir de amidos modificados de mandioca. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 28, n. 1, p. 231-240, 2008.

HESS, C. T. **Tratamento de feridas e úlceras**. 4. ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2002.

HOKKAM, E. N. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease. **Primary Care Diabetes**, v. 3, n. 4, p. 219-224, 2009.

IGUCHI, M.; YAMANAKA, S.; BUDHIONO, A. Bacterial cellulose - a masterpiece of nature's arts. **Journal of Materials Science**, v. 35, p. 261-270, 2000.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Araraquara**: índice de desenvolvimento humano, 2010. Disponível em:
<<http://cidades.ibge.gov.br/v3/cidades/municipio/3503208/pesquisa/37>> Acesso em: 14 dez. 2016.

JOAQUIM, F. L. et al. Reflexão acerca do atendimento domiciliar realizado por enfermeiros no tratamento de úlceras venosas. **Revista de Enfermagem UFPE**, v. 10, n. 2, p. 664-668, 2016.

JORGENSEN, B. O.; FRIIS, G. J.; GOTTRUP, F. Dor e qualidade de vida para paciente com úlceras de perna de etiologia venosa: prova do conceito de eficácia do Biatain Ibutrofenol®, um novo curativo redutor de dor de feridas. **Regeneração e Cicatrização de Ferida**, v. 14, p. 233-239, 2006.

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

KANETO, H. et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. **Mediators of Inflammation**, 2010.
doi:10.1155/2010/453892.

KEARNEY, P. M. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. **Journal of Hypertension**, v. 22, n. 1, p. 11-19, 2004.

KIMURA, Y. et al. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. **Arzneimittel Forschung Drug Research**, v. 35, p. 1144-1149, 1985.

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

KLEMM, D. et al. Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. **Polymer Science**, v. 44, p. 3358-3393, 2005.

LAZARUS, G. S. et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. **Archives of Dermatology**, v. 130, n. 4, p. 489-493, 1994.

LEGNANI, C. et al. Bacterial mellulose membrane as flexible substrate for organic light emitting devices. **Thin Solid Films**, v. 517, p. 1016-1020, 2008.

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

LUCAS, L. S.; MARTINS, J. T.; ROBAZZI, M. L. C. C. Qualidade de vida dos portadores de feridas em membros inferiores - úlcera de perna. **Ciência Y Enfermería**, v. 14, n. 1, p. 43-52, 2008.

MACEDO, E. B. et al. Cost-effectiveness of compression therapy in people with venous ulcers. **Journal of Nursing UFPE On Line**, v. 7, n. 10, p. 6101-6107, 2013.

MANEERUNG, T.; TOKURA, S.; RUJIRAVANIT, R. Impregnation of silver nanoparticles into bacterial cellulose for antimicrobial wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 72, p. 43-51, 2008.

MARCELINO, D. B.; CARVALHO, M. D. B. Reflexões sobre o diabetes tipo 1 e sua relação com o emocional. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18, n. 1, p. 72-77, 2005.

MATEOS, S. B. Pele descartável. **Indústria brasileira**, v. 44, p. 38-41; 2004.

MAYFIELD, J. A.; STRAND, T.; TOYA, A. R. A call for specific codes for diabetes foot and eye care. **Diabetes Care**, v. 18, p. 418-421, 1995.

MILMAN, M. H. S. A. et al. Pé diabético: avaliação da evolução e custo hospitalar de pacientes internados no conjunto hospitalar de Sorocaba. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabologia**, v. 5, n. 45, p. 447-451, 2001.

MINATEL, D. G. et al. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. **Lasers Surgery and Medicine**, v. 41, p. 433-441, 2009.

MIOT, H. A. et al. Úlceras crônicas dos membros inferiores: avaliação pela fotografia digital. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 2, p. 145-148, 2009.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. **Clarke's analysis of drug and poisons**. London: Pharmaceutical Press, 2004.

MORAES, P. R. F.de S. **Estudo comparativo da membrana e do hidrogel de celulose bacteriana com colágeno em dorso de ratos**. 2013. 114 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) - Escola de Engenharia de São Carlos; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 24-40, 1999. Supl. 1.

NARAYAN, K. M. et al. Diabetes: a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 50, p. 77-84, 2000.

OECD ILIBRARY. **Test No. 428**. Skin absorption: in vitro method. Paris, 2004. OECD guideline for the testing of chemicals. doi:10.1787/9789264071087-en.

OLIVEIRA, B. G. R. B. et al. Caracterização dos pacientes com úlcera venosa acompanhados no Ambulatório de Reparo de Feridas. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 156-163, 2012.

PERE, C. P. P. **Micropartículas lipídicas sólidas obtidas por *spray drying* para liberação intraocular de ibuprofeno**. 2014. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.

PEREIRA, H. L. A.; RIBEIRO, S. L. E.; CICONELLI, R. M. Tratamento com anti-inflamatórios tópicos na osteoartrite de joelho. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 3, p. 188-193, 2006.

PERSOON, A. et al. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. **Journal of Clinical Nursing**, v. 13, p. 341-354, 2004.

PIEPER, B.; SZCZEPANIAK, K.; TEMPLIN, T. Psychosocial adjustment, coping, and quality of life in persons with venous ulcers and a history of intravenous drug use. **Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing**, v. 27, n. 4, p. 227-237, 2000.

POLONSKY, W. H. Aspectos emocionais e da qualidade de vida do tratamento do diabetes. **Current Diabetes Reports Latin American**, v. 1, p. 388-396, 2002.

QIU, J. G. et al. Wound healing: captopril, an angiogenesis inhibitor, and *Staphylococcus aureus* peptideoglycan. **Journal of Surgical Research**, v. 92, n. 2, p. 177-178, 2000.

REIS, D. B. et al. Cuidados as pessoas com úlcera venosa: percepção dos enfermeiros da estratégia de saúde da família. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 17, n. 1 p. 101-106, 2013.

REZENDE, K. F. et al. Internações por pé diabético: comparação entre o custo direto estimado e o desembolso do SUS. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 523-530, 2008.

RIBU, L. et al. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. **Quality of Life Research**, v. 16, n. 2, p. 179-189, 2007.

RODRIGUES, L. C.; SILVA, A. G.; HONÓRIO, G. J. S. Análise do equilíbrio bipodal em diabéticos com neuropatia periférica. **Fisioterapia Brasil**, v. 10, n. 4, p. 248-251, 2009.

ROEBUCK, A.; FURZE, G.; THOMPSON, D. R. Health-related quality of life myocardial infarction: an interview study. **Journal of Advanced Nursing**, v. 34, n. 6, p. 787-794, 2001.

ROSA, M. P.; BARONI, G. V.; PORTAL, V. L. Contribuição na prevenção da isquemia cerebral pelo cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III: revisão de literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 7, n. 1, p. 49-55, 2008.

ROSSI, V. E. C.; SILVA, A. L.; FONSECA, G. S. S. Adesão ao tratamento medicamentoso entre pessoas com diabetes mellitus tipo 2. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, v. 5, n. 3, p. 1820-1830, 2015.

SALOMÉ, G. M.; BLANES, L.; FERREIRA, L. M. Assessment of depressive symptoms in people with diabetes mellitus and foot ulcers. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 38, n. 5, p. 327-333, 2011.

SALOMÉ, G. M. et al. Self-esteem in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. **Journal of Tissue Viability**, v. 20, n. 3, p. 100-106, 2011.

SAMPAIO, F. A. A. **Caracterização do estado de saúde referente à integridade tissular e perfusão tissular em pacientes com úlceras venosas segundo a NOC**. 2007. 70 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

SANTOS, F. S.; OLIVEIRA, K. R.; COLET, C. F. Adesão ao tratamento medicamentoso pelos portadores de diabetes mellitus atendidos em uma Unidade Básica de Saúde no município de Ijuí/RS: um estudo exploratório. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 223-227, 2010.

SANTOS, I. C. R. V. Prevalência de pé diabético e fatores associados nas unidades de saúde da família da cidade do Recife, Pernambuco, Brasil, em 2005. **Caderno de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2861-2870, 2008.

SASKA, S. **Materiais compósitos orgânico-inorgânicos a base de celulose bacteriana com peptídeos regulatórios de fatores de crescimento, OGP e OGP [10-14], para regeneração óssea**. 2011. 222 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. **Psicofarmacologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SCHILLACI, G.; PUCCI, G. Central and 24h blood pressure: dwarts standing upon the shoulders of gigants? **Journal of Hypertension**, v. 3, n. 29, p. 430-433, 2011.

SEGAL, L. et al. An empirical method for estimating the degree of crystallinity of native cellulose using the X-ray diffractometer. **Textile Research Journal**, v. 9, n. 10, p. 786-794, 1954.

SILVA, A. R.; GUIMARÃES, S. Cuidado domiciliar com o paciente portador de úlcera por estase venosa, insuficiência venosa crônica. **Ciência Cuidado e Saúde**, n. 7, p. 1-3, 2008. Supl. 2.

SILVA, F. A. A.; MOREIRA, T. M. M. Características sociodemográficas e clínicas de clientes com úlcera venosa de perna. **Revista de Enfermagem UERJ**, v. 19, n. 3, p. 468-472, 2011.

SILVA, F. A. A. et al. Enfermagem em estomaterapia: cuidados clínicos ao portador de úlcera venosa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 6, p. 889-893, 2009.

SILVA, F. M. S. et al. Contribuições de grupos de educação em saúde para o saber de pessoas com hipertensão. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 3, p. 347-353, 2014.

SILVA, M. A. M. et al. Resultados do tratamento da insuficiência venosa crônica grave com espuma de polidocanol guiada por ultrassom. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 11, n. 3, p. 206-211, 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SMANIOTTO, P. H. S. et al. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, n. 4, p. 623-626, 2012.

SOLANO, M. R. C. **Fabricação de dispositivos porosos de policaprolactona e ibuprofeno por sinterização seletiva a laser para aplicações em regeneração óssea**. 2013. 110 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

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

VAZ, J. H. P. A. **Estudo da viabilidade de incorporação dos fármacos ibuprofeno e naproxeno em um polímero de coordenação de cobre(II)**. 2012. 101 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

VIEIRA-SANTOS, I. C. R. et al. Prevalência de pé diabético e fatores associados nas unidades de saúde da família da cidade do Recife. **Caderno de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2861-2870, 2008.

WAHAB, A.; KHAN, A.; KHAN, G. M. Preparation and evaluation of solid dispersions of Ibuprofen using glucosamine. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 4, p. 722-733, 2013.

WESKA, R. F.; MORAES, M. A.; BEPPU, M. M. Estudo dos efeitos de diferentes métodos de esterilização nas propriedades de membranas densas de fibroína de seda. CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 10, 2009, Foz do Iguaçu. **Anais...** [S.l]: ABPol, 2009. Disponível em:

<<https://www.ipen.br/biblioteca/cd/cbpol/2009/PDF/1027.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2016.

WILDS, S. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004.

WU, S. C.; LIA, Y. K. J. Application of bacterial cellulose pellets in enzyme immobilization. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 54, n. 3/4, p. 103-108, 2008.

YAMADA, B. F. A.; SANTOS, V. L. C. G. Quality of life of individuals with chronic venous ulcers. **Wounds**, v. 7, n. 7, p. 178-189, 2005.

ZANETTI, M. L. et al. Satisfação do paciente diabético em seguimento em um programa de educação em diabetes. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 4, p. 583-589, 2007.

ZANGARO, G. A.; HULL, M. M. Diabetic neuropathy: pathophysiology and prevention of foot ulcers. **Clinical Nurse Specialist**, v. 13, n. 2, p. 57-65, 1999.

ZERVOS, M. Treatment of polymicrobial intra-abdominal, pelvic and diabetic foot infections. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 24, p. 295-301, 1998.

APÊNDICE

Instrumento de coleta de dados sociodemográficos e clínicos

Data: _____ Participante No.: _____

A) Dados sociodemográficos e clínicos:

1) Iniciais do nome: _____

2) DN: ____/____/____

3) Profissão: _____

4) Anos de estudo? _____

5) Situação ocupacional: () ativo () desempregado () afastado () aposentado

() dona de casa () pensionista

6) Qual a situação frente a ocupação atualmente:

() trabalho com carteira assinada () trabalho sem carteira assinada

Especificar: _____

7) Renda familiar/SM _____

8) Situação conjugal: () com companheiro () sem companheiro

9) Religião: () praticante () não praticante _____

10) Diagnóstico: _____

Medicamentos em uso atualmente/motivo: _____

11) Exame microbiológico anterior da ferida? () não () sim: especificar

12) Realiza os curativos no domicílio? () não () sim: especificar: _____

13) Soluções e coberturas utilizadas no curativo: classe nominal _____ -

14) Medicamentos utilizados na ferida: classe nominal _____

15) Intercorrências/Reações na ferida aos tratamentos: () não () sim: especificar

16) Fatores e os outros aspectos? Nutrição/hidratação/Dor: _____

17) Mobilidade: () deambula s/ apoio () deambula c/ apoio _____

18) Nível: () limitada () imóvel () temporária () outro Especificar _____

() Parcial () Total

19) No trabalho: () permanece em pé () sentado Especificar _____

B) Avaliação clínica da ferida

1) Características da ferida

Diagnóstico da ferida: _____

2) Características da úlcera venosa

Observações e exames apresentados para o diagnóstico etiológico: _____

() Duplex scan

() Ultrassonografia

() Arteriografia

() Diagnóstico clínico comprovado

() outros _____

3) Tempo de existência da ferida: () dias _____ () semanas _____ () anos _____

4) História e evolução da ferida: _____

5) Localização anatômica: MID () MIE () Outro () _____

6) Arquivo fotográfico – Iniciais data e hora: _____

7) N° de lesões: () uma () duas () três () mais de três

8) Medidas: Largura: _____ cm Comprimento: _____ cm

Profundidade: _____

9) Extensão do dano: () epiderme/derme/tecido subcutâneo

() fascia

() tecido muscular

() tendão

() osso

10) Exsudato: () não () sim: especificar:

() seroso

() serosanguinolento

☐ purulento

☐ seropurulento

☐ sanguinolento

☐ serosanguinolento

11) Quantidade: ☐ +/4+ ☐ ++/4+ ☐ +++/4+ ☐ ++++/4+

12) Coloração: ☐ amarela ☐ branca ☐ esverdeada ☐ acastanhada ☐ vermelha
outra _____

13) Odor: ☐ ausente ☐ fétido

14) Condição da pele adjacente: _____

15) Temperatura da pele periferica: ☐ +quente ☐ +fria ☐ isotérmica

16) Coloração: ☐ normal ☐ pálida/descolorada ☐ cinza ☐ marrom/ocre

17) hiperemiada grau: ☐ +/4+ ☐ ++/4+ ☐ +++/4+ ☐ ++++/4+

18) Aspecto da pele: ☐ normal ☐ seca ☐ descamativa ☐ fina/frágil ☐ lisa ☐ áspera

19) Edema: ☐ não ☐ sim grau: ☐ +/4+ ☐ ++/4+ ☐ +++/4+ ☐ ++++/4+

20) Perfusão tissular periférica grau: classe nominal _____

21) Condição da borda:

☐ epitелização evidente

☐ hiperemiada

☐ roxa

☐ macerada

☐ esfacelos

☐ amarela

☐ verde

☐ necrose

☐ descorada

☐ rompimento da ferida

☐ epitелização sem avanço/cicatrização reduzida

☐ túnel para os tecidos moles(migração celular)

20) Condição do leito:

☐ granulação/vermelha brilhante

☐ granulação friável

() granulação descolorada

() esfacelos () necrose () cor predominante_____

21) O senhor (a) é alérgico a algum medicamento?

ANEXO 1

UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP - VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Membranas de celulose bacteriana com anti-inflamatório Ibuprofeno para o tratamento de feridas crônicas

Pesquisador: Marcia Diana Umebayashi Zanoti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36527414.7.0000.5512

Instituição Proponente: Universidade Paulista - UNIP / Vice-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 911.647

Data da Relatoria: 03/12/2014

Apresentação do Projeto:

Adequado

Objetivo da Pesquisa:

Adequado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Reformulados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada digno de nota

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequadamente postados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada digno de nota

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Dr. Barcelar, 1212

Bairro: Vila Clementino

CEP: 04.026-002

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5586-4090

Fax: (11)5586-4073

E-mail: cep@unip.br

UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP - VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS



Continuação do Parecer: 911.647

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 12 de Dezembro de 2014

Assinado por:
MENDEL ABRAMOWICZ
(Coordenador)

Endereço: Rua Dr. Barcelar, 1212
Bairro: Vila Clementino **CEP:** 04.026-002
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5586-4090 **Fax:** (11)5586-4073 **E-mail:** cep@unip.br

À Coordenadoria da AB

Encaminhamos para
apreciação documentos
referentes à coleta de dados
para pesquisa, a ser
realizada junto ao SAD.

Solicitamos a pesquisadora
ciência e cumprimento do
Termo de Responsabilidade
e Compromisso e apresenta
o qto do parecer favorável
do CEP.

No aguardo de pr- autiza-
o qto, desde pr- agradecemos.

M^{re} Carnececa

MARIA DO ROSÁRIO Q. CARNESECCA
GERENTE DE EDUCAÇÃO PERMANENTE
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE 01/14

As Enfas Isabella
Zanon e Regina
Batalha (SADI)
para liberação;

DACYR ELLERO JÚNIOR
COORD. EXEC. ADMINISTRATIVO
Secretaria Municipal de Saúde
Araraquara-SP
9/9/14

À Sr. Dacyr,

parecer favorável à realização
da pesquisa.

Att, Isabella Zanon Esperança
15022
ENFERMEIRA

12/09/14

À Sr. Dacyr,

parecer favorável à
realização da pesquisa.

Att

Ryano
Nada Regina Batalha
COORD. EXEC. ADMINISTRATIVO 12/09/14

Atte Gerente EP Rosário
para ciência e providências.

DACYR ELLERO JÚNIOR
COORD. EXEC. ADMINISTRATIVO
Secretaria Municipal de Saúde
Araraquara-SP

12/9/14

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro Participante:

Gostaríamos de convidá-lo a participar como voluntário da pesquisa intitulada **Membranas de celulose bacteriana com anti-inflamatório Ibuprofeno para o tratamento de feridas crônicas** que se refere a um projeto de Tese de doutorado do(s) participante(s) Márcia Diana Umebayashi Zanoti do(a) nível doutorado, o qual pertence ao Curso de Pós Graduação em Biotecnologia Instituto de Química da UNESP de Araraquara-SP.

O(s) objetivo(s) deste estudo é desenvolver coberturas de CB com anti-inflamatório Ibuprofeno. Esta cobertura será para aplicação em pacientes com feridas crônicas de etiologia venosa e diabética de membros inferiores, que estiverem sendo acompanhados pelo Serviço de Atendimento Domiciliar (SAD) de Araraquara – SP. Os resultados contribuirão, com aceleração do processo de cicatrização, de baixo custo e uma melhor qualidade de vida para esses pacientes com feridas crônicas.

Sua forma de participação consiste em entrevistar pacientes portadores de feridas crônicas de membros inferiores com questionário e realizar os curativos dessas feridas por um período de 120 dias, assegurando total sigilo sobre as informações dadas.

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Não será cobrado nada, não haverá gastos e não estão previstos ressarcimentos ou indenizações.

Considerando que toda pesquisa oferece algum tipo de risco, nesta pesquisa o risco pode ser avaliado como: mínimo

São esperados os seguintes benefícios imediatos da sua participação nesta pesquisa: Espera-se que com o desenvolvimento da membrana de CB com anti-inflamatório Ibuprofeno, possamos acelerar o processo de cicatrização, eficiente e de baixo custo, para pessoas com feridas crônicas e melhorar a qualidade de vida.

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu cuidado.

Desde já, agradecemos sua atenção e participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações.

Você ficará com uma cópia deste Termo e em caso de dúvida(s) e outros esclarecimentos sobre esta pesquisa você poderá entrar em contato com o pesquisador principal Márcia Diana Umebayashi Zanoti, Rua: Primo Torquato, 405 casa 1, Jd. Tinen - Araraquara-SP - Fone: (16) 991518912.

Eu _____ (nome do participante e número de documento de identidade) confirmo que Márcia Diana Umebayashi Zanoti explicou-me os objetivos desta pesquisa, bem como, a forma de participação. As alternativas para minha participação também foram discutidas. Eu li e compreendi este Termo de Consentimento, portanto, eu concordo em dar meu consentimento para participar como voluntário desta pesquisa.

Local e data: Araraquara, 23 de Setembro de 2014.

(Assinatura do sujeito da pesquisa ou representante legal)

(Assinatura da testemunha para casos de sujeitos analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiências auditiva, visual ou motora).

Eu, _____

(nome do membro da equipe que apresentar o TCLE)

obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do sujeito da pesquisa ou representante legal para a participação na pesquisa.

(Assinatura do membro da equipe que apresentar o TCLE)

(Márcia Diana Umebayashi Zanoti RG: 23.645.062-1)