RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 13/11/2023.

JOSÉ LÚCIO PÁDUA GEMEINDER

Avaliação da eficácia da biomembrana de látex natural incorporada com gentamicina na cicatrização de feridas experimentais em ovinos.

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

Orientador: Dr. Rondinelli Donizetti Herculano
Coorientador: Dr. Breno F. M. de Almeida
Coorientadora: Dra. Isabela B. da Costa

Araraquara
2022

G322a

Gemeinder, José Lúcio Pádua

Avaliação da eficácia da biomembrana de látex natural incorporada com gentamicina na cicatrização de feridas experimentais em ovinos / José Lúcio Pádua Gemeinder. – Araraquara, 2022

113 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara

Orientador: Rondinelli Donizetti Herculano

Coorientador: Breno F. M. de Almeida; Isabela B. da Costa

1. Látex. 2. Cicatrização. 3. Testes de sensibilidade microbiana. 4. Materiais biomédicos. 5. Fármacos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Avaliação da eficácia da biomembrana de látex natural incorporada com gentamicina na cicatrização de feridas experimentais em ovinos."

AUTOR: JOSÉ LÚCIO PÁDUA GEMEINDER
ORIENTADOR: RONDINELLI DONIZETTI HERCULANO
COORIENTADOR: BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA
COORIENTADORA: ISABELA BAZZO DA COSTA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em BIOTECNOLOGIA, pela Comissão Examinadora:

Rondinelli Donizetti Herculano

Prof. Dr. RONDINELLI DONIZETTI HERCULANO (Participaçao Virtual)
Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciencias Farmaceuticas - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. ANTONIO CARLOS GUASTALDI (Participaçao Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP – Araraquara

Prof. Dr. DARÍO ABEL PALMIERI (Participaçao Virtual)
Departamento de Biotecnologia / Faculdade de Ciências e Letras de Assis - UNESP – Assis

Gabriel Vitor S Pinto

Prof. Dr. GABRIEL VITOR DA SILVA PINTO (Participaçao Virtual)
Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO – Ourinhos

Profª. Drª. ROSÂNGELA GONÇALVES DA SILVA (Participaçao Virtual)
Fundação Educacional do Município de Assis - FEMA - Assis

Araraquara, 13 de maio de 2022

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Jose Lucio Padua Gemeinder
Nome em citações bibliográficas: GEMEINDER, J. L. P.; Gemeinder, Jose Lucio Padua; GEMEINDER, JOSÉ LÚCIO PÁDUA; GEMEINDER, J

ENDEREÇO PROFISSIONAL:

Centro Universitário de Ourinhos - Curso de Farmácia.
Rodovia BR-153, Km 338+420m - Água do Cateto - 19909100 - Ourinhos, SP – Brasil

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

- **2017-Atual** – Doutorado em Biotecnologias
  Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' (UNESP), Instituto de Química, Araraquara-SP, Brasil.

- **2014 - 2016** – Mestrado em Biociências
  Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' (UNESP), Faculdade de Ciências e Letras de Assis, Assis-SP, Brasil.

- **2015 - 2017** - Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia.
  Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), Ourinhos-SP, Brasil.

- **1993 - 1996** - Graduação em Farmácia Industrial.
  Universidade de Marília (UNIMAR), Marília-SP, Brasil.

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

- **Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos**
  2012 – Atual: Professor - **Disciplinas:** Estágio Supervisionado em Farmácia de Manipulação; Controle de Qualidade em Medicamentos e Cosméticos; Enzimologia e Tecnologia das Fermentações; Cálculos Farmacêuticos e Farmacotécnica I e II.

- **Universidade de Marília – UNIMAR**
  2021 – Atual: Professor - **Disciplinas:** Estágio Supervisionado em Farmácia de Manipulação; Tecnologia Farmacêutica; Tecnologia Cosméticas e Fitoterápica e Farmacotécnica I e II.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

1. GEMEINDER, J.L.P., BARROS, N.R., PEGORIN, G.S., SINGULANI, J.L., BORGES, F.A., DEL ARCO, M.C.G., GIANNINI, M.J.S.M., ALMEIDA, A.M.F., SALVADOR, S.L.S., HERCULANO, R.D. Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infected skin ulcers, **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, p.1-19, 2021. DOI: https://doi.org/10.1080/09205063.2020.1817667

2. MORISE, B.T., CHAGAS, A.L.D., BARROS, N.R., MIRANDA, M.C.R., BORGES, F.A., GEMEINDER, J.L.P., SILVA, R.G., PAULINO, C.G., HERCULANO, R.D., NORBERTO, A.M.Q. Scopolamine loaded in natural rubber latex as a future transdermal patch for sialorrhea treatment. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v.68, n.13, p.788-795, 2019. DOI: https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1506984

3. BARROS, N.R., MIRANDA, M.C.R., BORGES, F.A., GEMEINDER, J.L.P., MENDONÇA, R.J., CILLI, E.M. Natural rubber latex: development and in vitro characterization of a future transdermal patch for enuresis treatment**.** **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v.66, n.17, p.871-876, 2017. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/00914037.2017.1280795

4. BORGES, F.A., BARROS, N.R., GARMS, B.C., MIRANDA, M.C.R., GEMEINDER, J.L.P., RIBEIRO-PAES, J.T., SILVA, R.F., TOLEDO, K.A., HERCULANO, R. D. Application of natural rubber latex as scaffold for osteoblast to guided bone regeneration. **Journal of Applied Polymer Science**. v.134, n.39, P.1-10 (45321), 2017. DOI: https://doi.org/10.1002/app.45321 ***Uma imagem do artigo foi selecionada como imagem de capa.***

5. GARMS, B.C., BORGES, F.A., SANTOS, R.E., NIGOGHOSSINA, K., MIRANDA M.C.R., MIRANDA, I.U., DALTRO, P., SCARPARI, S.L., GIAGIO, R.J., BARROS, N.R., ALARCON, K.M., DRAGO, B.C., GEMEINDER, J.L.P., OLIVEIRA, B.H., NASCIMENTO, V.M.G., HERCULANO, R.D. Characterization and Microbiological Application of Ciprofloxacin Loaded in Natural Rubber Latex Membranes. **British Journal of Pharmaceutical Research**. v.15, n.1, p.1-10, 2017. https://doi.org/10.9734/BJPR/2017/31614

6. BARROS, N.R., CHAGAS, P.A.M., BORGES, F.A., GEMEINDER, J.L.P., MIRANDA, M.C.R., GARMS, B.; HERCULANO, R.D. Diclofenac Potassium Transdermal Patches Using Natural Rubber Latex Biomembranes as Carrier.

Journal of Materials, v.2015, p.1-7, 2015. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2015/807948

Resumos expandidos publicados em anais de congressos

1. MANEA, R. R.; MANEA, R. R.; **Gemeinder, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Evaluation of industrialized capsules with enteretic coating available for magistral use. In: **XIX Congresso de Iniciação Científica**, 2020, Ourinhos. XIX Congresso de Iniciação Científica, 2020.

2. GONÇALVES, M.S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Avaliação da eficácia em saneantes domissanitários com ação antimicrobiana. In**: XVIII Congresso de Iniciação Científica**, 2019, Ourinhos. Anais do XVIII Congresso de Iniciação Científica, 2019. p. 106-105.

3. GONÇALVES, M.S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Efficacy evaluation in domissanitarian saneantes with antimicrobian action. In**: XVIII Congresso de Iniciação Científica**, 2019, Ourinhos. XVIII Congresso de Iniciação Científica, 2019. p. 106.

4. BARROS, N. R.; MIRANDA, M. C. R.; GARMS, B. C.; CHAGAS, P. A. M.; GEMEINDER, J. L. P.; Herculano, R. D. Natural rubber latex as Diclofenac Potassium carrier system. In: **9th Brazilian-German Workshop on Applied Surface Science**, 2016, São Sebastião. 9th Brazilian German Workshop on Applied Surface Science, 2016.

5. BARROS, N. R.; MIRANDA, M. C. R.; GARMS, B. C.; CHAGAS, P. A. M.; GEMEINDER, J. L. P.; Herculano, R. D. O látex natural como sistema de liberação controlada de diclofenaco de potássio. In: **VI Congresso Científico da UNESP e II Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia**, 2016, Araraquara. VI Congresso Científico da UNESP e II Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas/School of Pharmaceutical Sciences, 2016. v. 37.

6. SANTOS, N. P.; PONTES, A.; **GEMEINDER, J. L. P.** GEMEINDER, A. C. S. Physico-chemical comparisons between tablets and effervescent powders. In: **XV Congresso de Iniciação Científica**, 2016, Ourinhos. XV CIC - Congresso de Iniciação Científica, 2016. v. 4. p. 1-162.

7. LUZ, D. P.; MARTINS, C. B.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.** Chemical physical evaluation tablets of captopril of 25mg: partial results. In: **XV Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016, Ourinhos. XV Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016. v. 4. p. 1-162.

8. HERAKI, B. S. R.; LIMA, E. C.; CARDOSO, F.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.** Evaluation of effectiveness in antimicrobial disinfectants products. In: **XV Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016, Ourinhos. XV Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016. v. 4. p. 1-162.

7. ELOI, A. C. G.; SILVA, L. B.; HAGGI, J. H. B.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Creams to urea based on pregnancy: hydration or risk? In: **XV Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016, Ourinhos. XV Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016. v. 4. p. 1-162.

8. FARIA, N. S.; LOPES, T. A.; VAZ, L. G.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Evaluation of the effect of antioxidant extracts Rosmarinus officinalis and Origanum vulgare front of hydroquinone. In**: XV Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016, Ourinhos. XV Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016. v. 4. p. 1-162.

9. SOARES, P. F. N.; SILVA, P. O.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Evaluation physical in capsules of omeprazole 20mg prepared masterfully. In: **XV Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016, Ourinhos. XV Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016. v. 4. p. 1-162.

10. SILVA, R. P. P.; SANTOS, R. B.; GIMENES, C.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.** Appraisal physical and chemical syrup herbal industrialized. In: **XV Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016, Ourinhos. XV Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016. v. 4. p. 1-162.

11. **GEMEINDER, J. L. P.**; GUARIDO, C. F. Pharmaceutical analysis of antimicrobial prescriptions in a popular drugstore facility from Brazil. In: **XV Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016, Ourinhos. XV Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos, 2016. v. 4. p. 1-162.

12. SANCHES, C. P.; OLIVEIRA, G. R.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.** Avaliação De Teste Físico-Químico Em Cápsulas Gastro-Resistentes Preparadas Em Farmácias De Manipulação. In: **XIII Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2014, Ourinhos. XIII Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2014. v. 6. p. 18-142.

13. RODRIGUES, M. P.; CONCEICAO, K. S.; GARGUERRA, T. J.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Estudo De Agentes Suspensores Em Formulações Magistrais De Hidróxido De Alumínio. In**: XIII Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2014, Ourinhos. XIII Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2014. v. 6. p. 18-142.

14. SILVA, G. D. B.; PAIVA, R.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Avaliação do controle de qualidade de cápsulas de atenolol manipuladas no município de Ourinhos - SP. In**: XII Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013, Ourinhos, SP. Anais do XII Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013. v. 5. p. 18-119.

15. BENATTO, M. S.; SILVA, G. D. B.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.** Comparação de diferentes técnicas de manipulação de cápsulas gelatinosas duras. In: **XII Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013, Ourinhos. Anais do XII Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013. v. 5. p. 18-119.

16. PAIVA, R.; SILVA, G. D. B.; **GEMEINDER, J. L. P.**; GEMEINDER, A. C. S. Emprego de diferentes métodos para a determinação do peso médio de cápsulas magistrais na cidade de Ourinhos/SP. In: **XII Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013, Ourinhos. Anais do XII Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013. v. 5. p. 18-119.

17. SILVA, C.; SILVA, G. L.; RIZZO, M. F. GATTI, L. L.; **GEMEINDER, J. L. P.**; CASTELO BRANCO Jr., A. Perfil Físico, Químico, Microbiológico e Ecológico de Três Cursos D'água Tributários da Bacia do Alto Paranapanema nos Estados de São Paulo e Paraná. In: **XII Congresso de Iniciação Científica** - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013, Ourinhos. XII Congresso de Iniciação Científica - Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), 2013. v. 5. p. 18-119.

PARTICIPAÇÃO EM BANCAS

Monografias de cursos de aperfeiçoamento/especialização

1. SILVA, R. D.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Renata Dias da Silva. **Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos**. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

2. ARAUJO, R. R.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Raquel Ribeiro de Araújo. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes idosos internados em unidades de terapia intensiva**. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

3. CARVALHO, L. A. M.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Letícia Angélica Monteiro de Carvalho. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes com câncer.** 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

4. AGUERA, V. J.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Vitório José Aguera. **Comparação da ocorrência de hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 usando insulina glargina versus insulina detemir**. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

5. ROSA, R. M.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Raiane Manoele Rosa. **Fatores que interferem na adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com hipertensão arterial no brasil**. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

6. CALISTRO, A. C. P.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Ana Carolina Pagani Calistro. **Relevância clínica da interação entre clopidogrel e inibidores da bomba de prótons**. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

7. MARTELINE, V. A. G.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Victor André Grandini Marteline. **Efetividade dos inibidores do co-transportador de sódio glicose tipo 2 versus demais antidiabéticos na redução da concentração sanguínea de glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

8. BATTILANI, B. M.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Bruna Marques Battilani. **Comparação da ocorrência de hipoglicemia noturna em pacientes com diabetes mellitus**

tipo 1 usando insulina glargina versus insulina neutral protamine hagedorn. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

9. FELICCETI, R. M.; GEMEINDER, A. C. S.; **GEMEINDER, J. L. P.**; OBRELI NETO, P. R. Participação em banca de Rafaela Marocolo Felicceti. **Benefícios da liraglutida no tratamento da obesidade**. 2021. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia) - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS:

1. IV Encontro Nacional de Patologia Clínica Veterinária – ENPC – Trabalho Apresentado: "**Teste de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de feridas cirúrgicas de pele em ovinos**". 2020.

2. IV Encontro Nacional de Patologia Clínica Veterinária – ENPC – Trabalho Apresentado: "**Identificação de bactérias isoladas de feridas cirúrgicas de pele de ovinos"**. 2020.

3. Encontro Internacional de Farmácia - Centro Universitário de Ourinhos - UNIFIO – 2020. **Ouvinte.**

4. Congresso Biotecnologia Brasil – Movimento Biotecnologia Brasil – 2020. **Ouvinte.**

5. Simpósio de Pesquisa e Extensão NuPE/Unifio - Centro Universitário de Ourinhos - UNIFIO – 2019. **Ouvinte.**

6. Workshop de Órgãos, Biomateriais e Engenharia de Tecidos – OBI – Trabalho apresentado: "**Desenvolvimento de membranas de látex natural para liberação prolongada e aplicações na regeneração dérmica, reparo ósseo e periodontia".**

7. Congresso da Saúde - Centro Universitário de Ourinhos - UNIFIO – 2019. **Ouvinte.**

8. CONIC-SEMESP – 18º Congresso Nacional de Iniciação Científica. Orientação: "**Avaliação Comparativa de Parâmetros Físico-Químicos de Comprimidos de hidroclorotiazida 25mg**".
9. XVII – Congresso de iniciação Científica - Centro Universitário de Ourinhos - UNIFIO – 2018. **Comissão Científica de Avaliação.**

10. XVI – Congresso de iniciação Científica - Centro Universitário de Ourinhos - UNIFIO – 2017. **Comissão Científica de Avaliação.**

ORIENTAÇÃO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO

1. Alison da Rosa Romano. **Avaliação das características físico-químicas de especialidades de ibuprofeno disponíveis em farmácias comerciais.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

2. Ana Barbara Silva Camargo. **A importância de uma central de mistura intravenosa em um hospital.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

3. Sthefani de Oliveira Gomes. **Benefícios da aromaterapia na qualidade de vida, relacionados ao estresse, ansiedade e autoestima.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

4. Leydiane Lima Leal. **Análise da atividade antibacteriana de spray bucal fitoterápico.** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

5. Luiza De Assis Saad. **Avaliação da composição de cápsulas de maleato de enalapril 10mg preparadas magistralmente.** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

6. Thais Aline De Azevedo. **Avaliação do medicamento paracetamol em diferentes marcas de especialidades farmacêuticas.** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

7. Eloíse Cavalheiro Ovçar. **Quantificação de teor de ativo do medicamento industrializado atenolol 25mg antes e após o vencimento.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

8. Isabel Aparecida Gonçalves Mussato. **Análise de cápsulas de captopril 25mg preparadas magistralmente.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

9. Vinicius Liyossei Figueiredo Arakaki. **Avaliação comparativa de parâmetros físico-químicos de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg.** 2018. Trabalho

de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

10. Patrícia Yukie Tao. **Avaliação físico-química da qualidade de comprimidos contendo sinvastatina 20mg na forma genérica e similar de uma mesma marca comercial.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Ourinhos – UNIFIO.

PRODUÇÃO TÉCNICA

- **09/2021 – Agência FAPESP – Ciência SP**
  _ Membranas de látex para feridas
  _ **Link: https://www.youtube.com/watch?v=-9YhJeEALAw**

- **09/2021 – UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Araraquara**
  _ Membranas de látex com antibiótico são aplicadas em feridas de ovinos
  _ **Link**: https://www2.fcfar.unesp.br/#!/noticia/476/membranas-de-latex-para-feridas

- **10/2021 - Entrevista TV Brasil**
  _ Curativo brasileiro tem látex e antibióticos para cicatrização
  _ **Link**: https://tvbrasil.ebc.com.br/reporter-brasil/2021/10/curativo-brasileiro-tem-latex-e-antibioticos-para-cicatrizacao

“Dedico este trabalho aos meus eternos amores,
minha esposa Adriana e a meu filho Luís Antônio pelo apoio
incondicional, pela nossa união e cumplicidade”

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Adriana e ao meu filho Luís Antônio pela paciência, compreensão dos momentos ausentes e incentivo ao longo deste trabalho.

Aos meus pais Jorge e Regina, meus irmãos Márcio e César, apesar de distantes, pelo apoio, conselho e orientações nas decisões de minha vida.

À minha sogra Rose Mary e meu sogro Dante "*in memoriam*", que continue olhando por nós como sempre fez.

A todos meus familiares, cunhados, cunhadas, tios, tias, primos, primas que de alguma forma me apoiaram nesta tarefa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Herculano pelos anos de compartilhamento de conhecimento, pelas orientações, pela paciência e sapiência das minhas dificuldades, pelo conhecimento adquirido e pelo novo amigo.

Ao amigo e coorientador Breno pela sua dedicação, ensinamentos e empenho no auxílio para o desenvolvimento prático e laboratorial deste estudo.

As alunas, agora médicas veterinárias, Giovana, Lidiana e Luana por todo trabalho, tempo e dedicação durante o manuseio dos animais e as práticas laboratoriais,

Aos colegas do grupo de Biomateriais, liderado pelo brilhante "Rondi", sempre dispostos a ajudarem, sem questionamentos, uma perfeita equipe.

A coorientadora Isabela pelo aceite na colaboração deste trabalho.

À Profª. Cristiane, pois sem seu apoio não realizaria este feito, obrigado.

À CAPES e a FAPESP por participarem deste projeto.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram de alguma forma para realização deste trabalho

EPÍGRAFE

“Aprenda o máximo que puder com aqueles que sabem mais do que você, que fazem melhor do que você, que veem mais claramente do que você”

(Dwight Eisenhower)

GEMEINDER, José Lúcio Pádua. **Avaliação da eficácia da biomembrana de látex natural incorporada com gentamicina na cicatrização de feridas experimentais em ovinos.** 2022. 113f. Tese (Doutorado em Biotecnologia). – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2022.

RESUMO

A antibioticoterapia visa reduzir ou eliminar o número de microrganismos presentes na ferida. Os sistemas de liberação de fármacos, como os transdérmicos, são fundamentais para promoção de ações terapêuticas, onde é possível controlar a liberação dos fármacos por um longo período. O látex extraído da seringueira *Hevea brasiliensis*, um polímero natural, destaca-se por suas propriedades físicas e pela produção de biomembranas. Acerca disto, o objetivo deste estudo visou avaliar diferentes tratamentos de feridas induzidas em ovinos utilizando biomembrana de látex com e sem gentamicina quanto a melhora da cicatrização e redução da carga bacteriana, correlacionando a carga bacteriana e cicatrização, e verificar possíveis alterações dos marcadores bioquímicos de lesão hepatocelular e função renal causadas pelas biomembranas. Para isso, 10 ovinos receberam três ferimentos no hemitórax esquerdo e direito, os quais ficaram expostos por 24 h, a fim de promover contaminação microbiana. Após isso, os animais receberam tratamento, de forma aleatória (randomizada), com cobertura de biomembrana sem e com gentamicina ou não receberam cobertura alguma (grupo controle). Foi realizado a microscopia de força atômica nas biomembranas. As feridas foram avaliadas morfometricamente e quanto a carga bacteriana total, e além disso, foi testada a sensibilidade a diferentes antimicrobianos e às próprias biomembranas. Foi realizada avaliação hematológica e bioquímica para verificar alterações renais e hepáticas. Foi verificado o processo cicatricial por análises histológicas nos momentos dia zero (M0), dia treze (M13) e dia vinte e cinco (M25). As diferenças entre os tratamentos foram verificadas pelo teste de ANOVA com pós-teste de Tukey ou Friedman com pós-teste de Dunn, e as correlações foram realizadas pelos coeficientes de Pearson ou Spearman. Observou-se uma superfície uniforme com presença de grânulos nas biomembranas sem fármaco e nas incorporadas a dispersão homogênea do fármaco, não alterando a estrutura da superfície. As biomembranas com ou sem associação do antibiótico não aceleraram o processo de cicatrização de feridas cutâneas em ovinos. O tamanho das feridas tratadas reduziu em 40% em 7 dias e o fechamento total ocorreu em 25 dias. Os testes hematológicos e bioquímicos não apresentaram alterações relevantes, nem renais e hepáticas. Não houve correlação entre o tamanho da ferida e a carga bacteriana. Das 121 colônias isoladas, as mais frequentes foram *Staphylococcus* coagulase negativa (50,41%). A biomembrana de látex com gentamicina promoveu redução da carga bacteriana sem indução de resistência antimicrobiana. Observou-se aumento da inflamação no M13 da ferida controle e no M13 e M25 dos tratamentos com a biomembrana de látex e de látex incorporado com gentamicina. A biomembrana incorporada com o antimicrobiano promoveu melhor aparência macroscópica da cicatrização sem evidência de cicatrizes hipertróficas e queloides.

Palavras-chave: Biomembrana de látex natural. Liberação sustentada. Atividade antimicrobiana. Biomaterial. Liberação de Fármaco.

GEMEINDER, José Lúcio Pádua. **Evaluation of effectiveness of natural latex biomembranes incorporated to gentamicin in the healing of experimental wounds in ovine** 2022. 113f. Tese (Doutorado em Biotecnologia). – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2022.

ABSTRACT

The antibiotic therapy aims to reduce or eliminate the number of microorganisms living in the wound. The releasing system of drugs, like transdermal ones, are fundamental for the promotion of therapeutical actions, which make it possible to control the release of drugs for a long period. The latex extract from the rubber tree *Hevea brasiliensis*, a natural polymer, stands out for its physical features and for the production of biomembranes. Hereof, the objective of this study aims to evaluate different treatments of experimental wounds in ovine using latex biomembranes with or without gentamicin in relation to the improvement of healing and reduction of the of bacteria, correlating to the load of bacteria and wound healing, checking possible alterations of the biochemistry markers of hepatocellular injuries and renal functions caused by the biomembranes. To this end, 10 ovine received three wounds in their left and right hemithorax, which were exposed for 24 hours, aiming to promote macrobiotics contamination. After that, the animals received treatment, in a random way, with the coverage of the biomembrane with or without the gentamicin or didn't receive any coverage (control group). Atomic force microscopy was conducted in the biomembranas. The wounds were evaluated morphometrically in relation to the total load of bacteria, and besides that, the sensibility was tested to different antimicrobials and to the biomembranes themselves. Hematologic and biochemistry evaluation was made in order to check renal and liver changes. The healing process was verified through histological analyses in the moments day zero(M0), day thirteenth (M13) and day twenty-fifth(M25). The differences between the treatments were verified by the ANOVA test with post-test of Tukey or Friedman with post-test of Dunn, and the correlations were made by the coefficients of Pearson or Spearman. An even surface containing granules was seen in the biomembranes without drugs and in the incorporated ones a homogeneous dispersion of the drugs was observed, which didn't change the aspect of the surface. The biomambranes with or without the association of the antibiotics didn't accelerate the healing process of skin wounds in ovine. The size of the wounds treated was reduced by 40% in 7 days and the total healing of the wounds happened in 25 days. The hematological and biochemical tests didn't show significant changes, neither renal nor hepatic. There wasn't correlation between the size of the wound and the bacterial load. From the 121 isolated colonies, the more frequent ones were Staphylococcus with negative coagulases (50,41%). The latex biomembrane with gentamicin promoted the reduction of the bacterial load without the induction of antimicrobial resistance. It was observed an increase in the inflammation in M13 of the wound control and in M13 and M25 of the treatments using the latex biomembrane and with latex incorporated to gentamicin. The incorporated biomembrane with antimicrobials promoted better macroscopic aspect of the healing with no evidence of hypertrophic scars or keloids.

Keywords: Natural Latex Biomembrane. Sustained Release. Antimicrobial Activity. Biomaterial. Drugs Releasing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação de sistemas de entrega transdérmica de fármacos..... 24
Figura 2 - Esquema do processo de cicatrização de feridas com células envolvidas em cada fase..... 26
Figura 3 - a) Estrutura do sulfato de gentamicina; b) Estruturas que se diferem na posição 5' e 6' no anel I..... 27
Figura 4 - Implante de biomembrana de látex – Angiogênese: a) Controle, b) Tratamento..... 29
Figura 5 - Ovinos: a) Aprisco individual; b) Roupa protetora..... 33
Figura 6 - Partícula de borracha de látex natural..... 35
Figura 7 - Processo de confecção das biomembranas de látex por *casting*: a) Materiais utilizados na produção da biomembrana; b) Látex, c) Mistura látex com a gentamicina, d) Deposição do látex nos moldes, e) Secagem da biomembrana, f) Biomembrana seca..... 36
Figura 8 - Funcionamento da técnica de AFM: a) Esquema do sistema de microscopia de força atômica, b) Topografia de "blend" látex natural com nanotubos de carbono..... 37
Figura 9 - Confecção das feridas: a) Esquema para indução das feridas; b) Marcação para indução das feridas..... 38
Figura 10 - a) *Punch* 30 mm utilizado para confecção das feridas cirúrgicas dos ovinos; b) Remoção do tampão de pele..... 39
Figura 11 - Demonstração das feridas induzidas cirurgicamente em um dos ovinos selecionados para o experimento recebendo tratamento na seguinte sequência sorteada, da esquerda para direita: biomembrana de látex, controle, biomembrana de látex com gentamicina..... 40
Figura 12 - As feridas cirúrgicas foram confeccionadas utilizando *punch* de fabricação própria medindo 30 mm de diâmetro no hemitórax direto na região do gradil costal do ovino. Decorridas 24 h abertas, as feridas receberam, da esquerda para direita, cobertura com biomembrana de látex, cobertura com biomembrana de látex com gentamicina e não recebeu cobertura alguma (controle). As feridas foram limpas e as biomembranas foram trocadas a cada 72h..... 41
Figura 13 - Procedimento de coleta dos *swabs* para análise microbiológica nas feridas do gradil costal direito, padronizado por 10 passagens pela ferida, sempre rotacionando, sendo realizada sempre pelo mesmo indivíduo..... 43
Figura 14 - Após preparação do inóculo bacteriano a partir do *swab* das feridas, exatos 10 µL foram semeados em placas de Petri com Ágar Sangue e Ágar MacConkey para isolamento e determinação do número de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) de inóculo..... 46
Figura 15 - Antibiograma após isolamento e identificação bacteriana..... 47
Figura 16 - Imagens de AFM biomembrana de látex puro: a) Imagem 2D (256 pixels); b) Imagem 3D (512 pixels)..... 50
Figura 17 - Imagens de AFM biomembrana de látex + gentamicina: a) Imagem 2D (256 pixels); b) Imagem 3D (512 pixels)..... 50
Figura 18 - Relação dos diâmetros horizontal (H) e vertical (V) determinados por paquímetro digital em feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) 24 h após a realização (M0) e aos 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 e 25 dias. Os valores são expressos em porcentagem em relação ao M0. As barras indicam valores mínimos e máximos e o quadro representa o primeiro e terceiro quartis e a diferença estatisticamente significante é indicada por * ($p<0,05$), ** ($p<0,01$), *** ($p<0,001$) ou **** ($p<0,0001$) 52

Figura 19 - Áreas determinadas por software digital (ImageJ®) de feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) 24 h após a realização (M0) e aos 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 e 25 dias. Os valores são expressos em porcentagem em relação ao M0. As barras indicam valores mínimos e máximos e o quadro representa o primeiro e terceiro quartis e a diferença estatisticamente significante é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001) 53

Figura 20 - Tamanho das feridas determinado por paquímetro digital (**A**) ou por software digital (ImageJ®, **B**) de feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) 24 h após a realização (M0) e aos 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 e 25 dias. Os valores são expressos em porcentagem em relação ao M0. Os gráficos são expressos por média e desvio-padrão e a diferença estatisticamente significante é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001) 54

Figura 21 - Hemácias (**A**), hemoglobina (**B**), volume globular (VG, **C**) volume corpuscular médio (VCM, **D**) e concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM, **E**) em ovinos saudáveis (n=10) antes (M0) e 7 (M7), 13 (M13), 19 (M19) e 25 (M25) dias após realização de ferida cirúrgica e tratamento com biomembrana de látex com e sem incorporação de gentamicina. As barras indicam valores médios e desvios-padrão e a diferença estatisticamente significante em relação a M0 é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001). A linha tracejada indica os valores de referência para a espécie ovina segundo (Wood e Quiroz-Rocha (2010) 58

Figura 22 - Leucócitos totais (**A**), neutrófilos segmentados (**B**), linfócitos (**C**), monócitos (**D**), eosinófilos (**E**) e basófilos (**F**) em ovinos saudáveis (n=10) antes (M0) e 7 (M7), 13 (M13), 19 (M19) e 25 (M25) dias após realização de ferida cirúrgica e tratamento com biomembrana de látex com e sem incorporação de gentamicina. As barras indicam valores médios e desvios-padrão e a diferença estatisticamente significante em relação a M0 é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001). A linha tracejada indica os valores de referência para a espécie ovina segundo (Wood e Quiroz-Rocha (2010) 59

Figura 23 - Plaquetas (**A**), proteína plasmática total (PPT, **B**) e fibrinogênio plasmático (FP, **C**) em ovinos saudáveis (n=10) antes (M0) e 7 (M7), 13 (M13), 19 (M19) e 25 (M25) dias após realização de ferida cirúrgica e tratamento com biomembrana de látex com e sem incorporação de gentamicina. As barras indicam valores médios e desvios-padrão e a diferença estatisticamente significante em relação a M0 é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001). A linha tracejada indica os valores de referência para a espécie ovina segundo (Wood e Quiroz-Rocha (2010) 60

Figura 24 - Albumina (**A**), alanina aminotransferase (ALT, **B**), aspartato aminotransferase (AST, **C**), cálcio (**D**), creatinina (**E**), colesterol total (**F**), fósforo (**G**), gama glutamiltransferase (GGT, **H**), glicose (**I**), globulina (**K**), proteína total (**L**), triglicerídeos (**M**) e ureia (**N**) em ovinos saudáveis (n=10) antes (M0) e 7 (M7), 13 (M13), 19 (M19) e 25 (M25) dias após realização de ferida cirúrgica e tratamento com biomembrana de látex com e sem incorporação de gentamicina. As barras indicam valores médios e desvios-padrão e a diferença estatisticamente significante em relação a M0 é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001). A linha tracejada indica os valores de referência para a espécie ovina segundo Kaneko *et al.* (2008) 61

Figura 25 - Carga bacteriana determinada pelo número de unidades formadoras de colônia (UFC) das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle, C) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) 24 h após a realização (M0) e aos 7, 13 e 19 dias de tratamento. Os gráficos são expressos por média e desvio-padrão e a diferença estatisticamente significante é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001) 66
Figura 26 - Carga bacteriana determinada pelo número de unidades formadoras de colônia (UFC) das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle, C) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) 24 h após a realização (M0) e aos 7, 13 e 19 dias de tratamento..... 67
Figura 27 - Infiltrado inflamatório crônico presente em menos de 25% do campo (HE - 40x). Seta preta grossa: Vasos sanguíneos. Seta preta fina: Fibroblastos. Seta vermelha fina: célula mononuclear..... 76
Figura 28 - Infiltrado inflamatório crônico presente de 25-50% do campo (HE - 40x). Seta preta grossa: Vasos sanguíneos. Seta vermelha fina: célula mononuclear..... 76
Figura 29 - Infiltrado inflamatório agudo presente em mais de 50% do campo (HE 40x). Seta vermelha fina: célula polimorfonuclear..... 77
Figura 30 - Infiltrado inflamatório crônico presente em mais de 50% do campo (HE 40x) 77
Figura 31 Avaliação do processo cicatricial nos diferentes tratamentos realizados das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle, C) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) 13 e 25 dias de tratamento. Os gráficos são expressos por média e desvio-padrão e a diferença estatisticamente significante é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001) 78
Figura 32 Avaliação da inflamação nos diferentes tratamentos realizados das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle, C) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) sob efeito do tempo. Os gráficos são expressos por média e desvio-padrão e a diferença estatisticamente significante é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001) 79
Figura 33 Avaliação da angiogênese nos diferentes tratamentos realizados das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle, C) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) sob efeito do tempo. Os gráficos são expressos por média e desvio-padrão e a diferença estatisticamente significante é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001) 80
Figura 34 Avaliação do número de fibroblastos nos diferentes tratamentos realizados das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle, C) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) sob efeito do tempo. Os gráficos são expressos por média e desvio-padrão e a diferença estatisticamente significante é indicada por * (p<0,05), ** (p<0,01), *** (p<0,001) ou **** (p<0,0001) 81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados hematológicos e bioquímicos (média e desvio-padrão) dos ovinos selecionados para inclusão no estudo (n=10) 34

Tabela 2 Esquema para coleta das amostras para avaliação hematológica, bioquímica, microbiológica e histopatológica, além de avaliação da cicatrização nos ovinos submetidos à procedimento cirúrgico para indução de feridas de pele medindo 30 mm de diâmetro..... 42

Tabela 3 Grupos de bactérias isoladas das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle, C) ou cobertas com biomembrana de látex (L) e biomembrana de látex com gentamicina (L+G) 24 h após a realização (M0) e aos 13 e 19 dias de tratamento..... 69

Tabela 4 Perfil do teste de sensibilidade antimicrobiana (média) de bactérias isoladas das feridas de pele de ovinos (n=10) sem tratamento algum (Controle) ou cobertas com biomembrana de látex (Látex) e biomembrana de látex com gentamicina (Látex + Gentamicina) 24 h após a realização (M0) e aos 13 e 19 dias de tratamento..... 70

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 23

2. OBJETIVOS 32

2.1 Objetivo Geral 32

2.2 Objetivos Específicos 32

3. MATERIAL E MÉTODOS 33

3.1 Comitê de ética 33

3.2 Seleção dos animais 33

3.3 Confecção das biomembranas 34

3.4 Microscopia de força atômica – AFM 37

3.5 Protocolo de indução de tratamento das feridas 38

3.6 Coleta das amostras 42

3.7 Avaliação da cicatrização 43

3.7.1 Morfometria 43

3.8 Avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos 44

3.9 Identificação bacteriana 45

3.10 Teste de sensibilidade antimicrobiana 46

3.11 Avaliação histopatológica 47

3.12 Análise estatística 48

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 49

4.1 Microscopia de força atômica – AFM 49

4.2 Avaliação da cicatrização 51

4.3 Avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos 57

4.4 Carga bacteriana das feridas 65

4.5 Identificação bacteriana e teste de sensibilidade antimicrobiana 69

4.6 Avaliação histopatológica 75

5. CONCLUSÃO 83

6. REFERÊNCIAS 84

Apêndice 1 - Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of Staphylococcus aureus and Escherichia coli infected skin ulcers ……..... 93

Anexo A - Parecer Do Comitê De Ética No Uso De Animais (CEUA) 113

1. INTRODUÇÃO

A aplicação de antibióticos tópicos em um sistema de absorção percutânea originou-se em 1965, sendo um processo adotado por Stoughton (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O emprego da terapia antimicrobiana tópica é comumente utilizado em feridas procedentes ou não de procedimentos cirúrgicos e tratamentos crônicos (LINEAWEAVER *et al*., 1984) na finalidade de reduzir, eliminar (FOSSUM, 2013) e prevenir contaminação bacteriana (GERONEMUS; MERTZ; EAGLSTEIN, 1979). Ademais, a carga bacteriana presente no sítio da ferida pode ser considerada não somente um risco de infecção, mas também um fator de retardo cicatricial, má formação do tecido de granulação, exsudação excessiva e presença de dor (KRAHWINKEL; BOOTHE, 2006).

A classe dos aminoglicosídeos são bactericidas e agem contra microrganismos Gram-negativos aeróbicos, comumente encontrados em lesões expostas e são aplicados para prevenir infecções por estes (GARNER *et al.*, 2020).

A antibioticoterapia pretende reduzir ou eliminar o número de microrganismos presentes na ferida, sendo que no tratamento de feridas abertas, a antibioticoterapia tópica é preferível à sistêmica (WELCH FOSSUM, 2013), na medida em que a aplicação tópica propicia maiores concentrações de antibiótico na ferida independentemente da circulação sanguínea local (KRAHWINKEL; BOOTHE, 2006). Além dos riscos da infecção, a presença de microrganismos atrasa a cicatrização dos tecidos, ocasionando em má formação do tecido de granulação, exsudação excessiva e aumento da dor (KRAHWINKEL; BOOTHE, 2006).

O sistema de liberação do princípio ativo da forma farmacêutica, seja ela líquida ou sólida, é a principal etapa do desenvolvimento de um medicamento, pois o foco principal é conseguir com que o agente terapêutico chegue ao local específico com níveis de concentração suficiente para desenvolver o efeito terapêutico desejado (HERCULANO *et al.*, 2009).

Para uma melhor compreensão, quando é administrado um medicamento por via oral ele percorrer todo o trajeto do trato gastrointestinal para ser absorvido e chegar na corrente sanguínea para alcançar a região-alvo necessária para o efeito terapêutico. Nos últimos anos os materiais poliméricos tem se sobressaído no

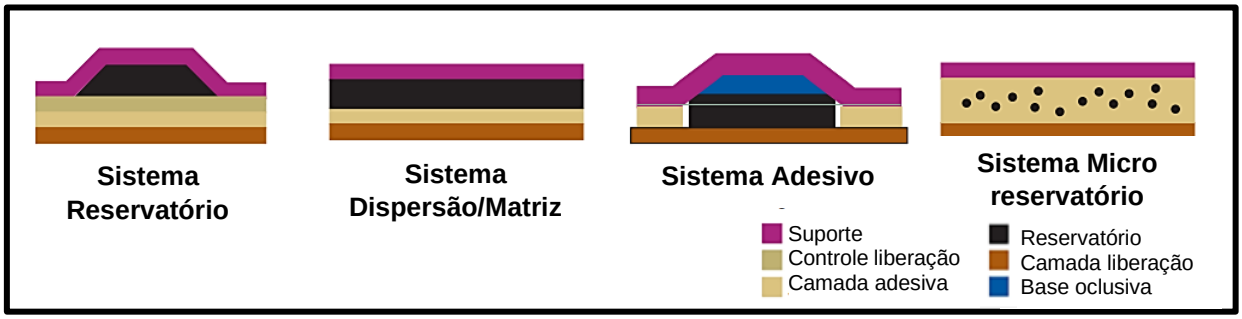
desenvolvimento de matrizes para liberação controlada de fármacos (HERCULANO; BRUNELLO; GRAEFF, 2007).

O desenvolvimento de um novo sistema de liberação de fármacos é fundamental na promoção das ações terapêuticas, contudo isto só é possível à medida que novas tecnologias são desenvolvidas, de forma a reduzir as limitações existentes nas terapias existentes (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Um método interessante para o transporte de fármacos são as formulações transdérmicas, que facilitam a passagem do fármaco através da pele, com a finalidade de atingir a circulação sanguínea e que representa uma alternativa em relação às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos (SILVA *et al.*, 2010).

Os polímeros são o principal suporte para o desenvolvimento de um sistema transdérmico para entrega de medicamentos, os quais funcionam como reservatório de fármacos ou formadores de matriz (Figura 1) (KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002).

Figura 1: Representação de sistemas de entrega transdérmica de fármacos.



Fonte: Adaptado de Kandavilli; Nair; Panchagnula, 2002.

A entrega transdérmica de fármacos podem ocorrer por diferentes sistemas, entre os quais, temos os sistemas reservatórios onde o fármaco encontra-se entre uma camada de suporte impermeável e uma membrana polimérica que controla a taxa de liberação, ou os fármacos podem estar dispersos em polímeros adesivos nos sistemas matriciais, e nos sistemas de dispersão-matriz, no qual o fármaco é disperso em uma matriz polimérica hidrofílica ou lipofílica, e os sistemas de micro reservatório que combina sistemas de reservatórios e dispersão em matriz (KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002).

Dentre estas aplicações, destacam-se o uso nas cicatrizações de feridas, que pode ocorrer por primeira intenção (as bordas das feridas estão justapostas sendo

possível uni-las), por segunda intenção (as bordas não estão próximas, não sendo possível a união e a ferida cicatriza-se de forma aberta) ou de terceira intenção (corrigidas cirurgicamente após formação de tecido de granulação) (MARIA DE FÁTIMA; ANDRADE; MORIYA, 2008).

O processo dinâmico para restauração da estrutura lesionada ocorre imediatamente com a liberação de grânulos de plaquetas, contendo citocinas e fatores de crescimento que permitem o recrutamento de células inflamatórias para o sítio da lesão (GURTNER *et al.*, 2008; VELNAR; BAILEY; SMRKOLJ, 2009).

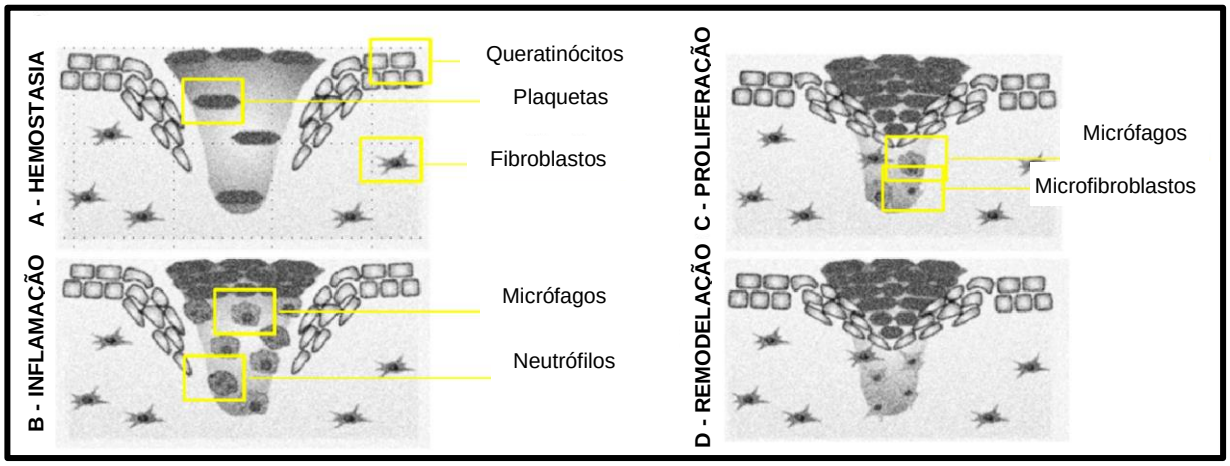
O processo de cicatrização de uma ferida não pode ocorrer sem a formação de novos vasos sanguíneos, processo denominado de angiogênese (DVORAK *et al.*, 1995; SINGER; CLARK, 1999).

A atividade angiogênica é fundamental para os organismos vivos em processos como o crescimento de órgãos, reprodução e reparação de feridas. Caracteriza-se pela formação de novos vasos sanguíneos a partir da vascularização pré-existente, envolvendo a proliferação, migração, regulação e diferenciação das células vasculares durante o processo de cicatrização, benéfica na recuperação de lesões, tais como acidente vascular cerebral isquêmico, quando bem regulada (MELO-REIS *et al.*, 2010).

Dessa forma, a sequência do processo cicatricial inicia-se com o desbridamento local (fase inflamatória), formação de tecido de granulação e angiogênese, seguido de proliferação de fibroblastos, formação de matriz extracelular e colágeno, reepitelização e remodelamento tecidual (GURTNER *et al.*, 2008; VELNAR; BAILEY; SMRKOLJ, 2009).

A Figura 2, representa o esquema do processo de cicatrização de feridas sem infecção, o que compreende a fase de hemostasia, onde ocorre a formação do coágulo sanguíneo evitando o sangramento e a contaminação microbiana. Posteriormente ocorre a fase inflamatória responsável pela liberação de plaquetas e queratinócitos, além de fatores de crescimento e citocinas precursores da formação de novos vasos. Na fase da proliferação ocorre a chegada das células epiteliais, na borda da ferida, em conjunto com a angiogênese e a produção de colágeno pelos fibroblastos, formando assim uma nova matriz extracelular. Desta forma a lesão é regenerada de forma contínua, onde os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, os quais apresentam um maior efeito contrátil favorecendo o fechamento da lesão (KARPPINEN *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2019).

Figura 2: Esquema do processo de cicatrização de feridas com células envolvidas em cada fase.



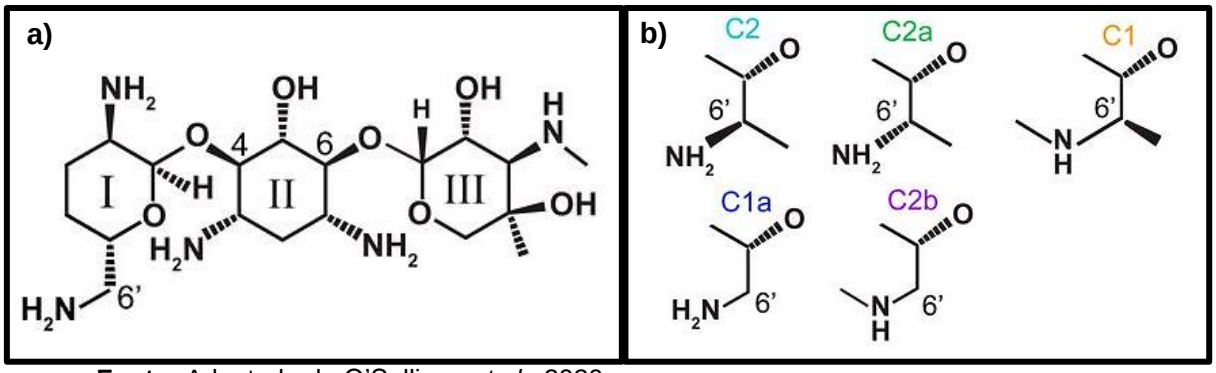
Fonte: Adaptado de Tottoli *et al.*, 2020.

O processo de cicatrização das feridas provenientes de traumatismos e cirurgias, também chamadas de feridas agudas, segue as etapas normais do processo cicatricial de forma previsível e organizada. As feridas classificadas como crônicas, como as úlceras de pressão, vasculares e diabéticas, se caracterizam pela reparação tecidual de forma desordenada devido a etapa de inflamação persistente, aparecimento de microrganismos e formação de biofilme (TOTTOLI *et al.*, 2020).

As feridas crônicas geralmente são infectadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, o que pode interferir no processo cicatricial. Uma vez instalada a infecção, os microrganismos podem chegar à corrente sanguínea e/ou levar a formação de biofilme, uma matriz rica em nutriente que protege os microrganismos aumentando sua proliferação e deixando-os mais resistentes aos tratamentos (GARMS *et al.*, 2019; TOTTOLI *et al.*, 2020).

Existem uma série de antibióticos comumente empregados para o tratamento de infecções dérmicas, tais como: ciprofloxacina, metronidazol, moxifloxacina, gentamicina, etc. O sulfato de gentamicina ($C_{21}H_{43}O_7$) é um complexo de aminoglicosídeo congêneres com as principais estruturas C1, C1a, C2, C2a e C2b, produzido por fermentação de *Micromonospora purpurea* ou *M. echinospora*, utilizado como o sal de sulfato (Figura 3) (FRIESEN *et al.*, 2018; GEMEINDER *et al.*, 2021).

Figura 3: a) Estrutura do sulfato de gentamicina; b) Estruturas que se diferem na posição 5’ e 6’ no anel I.



Fonte: Adaptado de O’Sullivan *et al.*, 2020.

Trata-se de um antibiótico de largo espectro e que apresenta sua ação por inibir o crescimento de uma vasta variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo espécies resistentes à tetraciclina, cloranfenicol, canamicina, e colistina, especialmente as *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.* (KORZYBSKI; KOWSZYK-GINDIFER; KURYLOWICZ, 2013).

Os aminoglicosídeos apresentam características bactericida, são melhor absorvidos com a pele lesionada, queimada ou em processo de cicatrização, e mesmo com a descobertas de novas classes de antimicrobianos, seu uso persiste devido a frequentes problemas de resistência bacteriana (FERNANDES *et al.*, 2009)

O mecanismo de ação do fármaco ocorre na inibição da síntese protéica bacteriana por ligação à subunidade ribossomal 30S, levando à leitura incorreta do RNA mensageiro, ocasionando a morte celular (AMSTERDAM, 2015).

A gentamicina pode ser aplicada topicamente para tratamento de infecções locais, como impetigo contagioso, dermatite eczematosa e dermatite seborreica, e infecções oculares superficiais (conjuntivites, ceratites, ceratoconjuntivites, úlceras na córnea, blefaroconjuntivites) (BRASIL, 2017).

Como desvantagem, o sulfato de gentamicina, quando utilizado em altas concentrações e por um longo período de tempo, promove sérios problemas de toxicidade (nefrotoxicidade e ototoxicidade) (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006).

As drogas nefrotóxicas levam a um desequilíbrio dos mecanismos fisiológicos da filtração glomerular e tubular, ocasionando o aumento dos níveis de creatinina sérica (MARTINEZ *et al.*, 2006).

A otoxicidade se dá pelo acúmulo do fármaco na endolinfa e perilinfa do ouvido interno e consequentemente leva à perda de audição (GARDNER *et al.*, 2016). Ademais, outros órgãos também parecem ser afetados, como o fígado, induzindo ao aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas, além de ocorrer infiltração leucocitária, congestão e necrose hepáticas (GARDNER *et al.*, 2016; NAJAFI *et al.*, 2017).

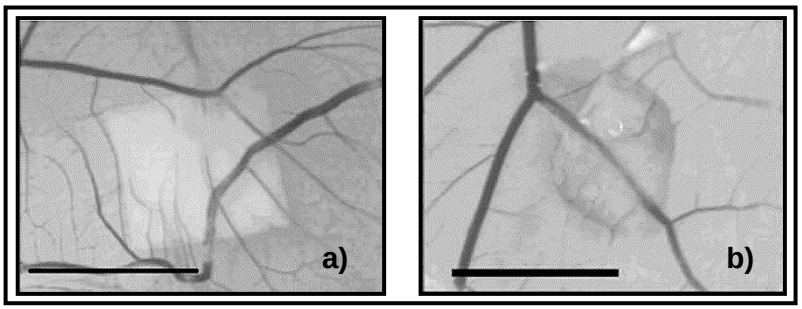
Todos esses efeitos adversos parecem ser reduzidos quando a gentamicina é aplicada topicamente, reduzindo a absorção sistêmica da mesma (WANG *et al.*, 2019). Todavia, seu uso se faz importante pelo amplo espectro de ação diante das bactérias Gram-negativas, além do baixo custo em relação a outras classes de antimicrobianos de igual efetividade (ALMEIDA; WAGNER, 2014).

A incorporação de antibióticos em dispositivos para liberação controlada tem se tornado uma prática comum no meio médico, pois proporcionam uma elevada concentração do fármaco no local infectado, sem que haja toxicidade sistêmica (FERNANDES *et al.*, 2009).

Os biopolímeros naturais têm sido uma alternativa interessante como suporte para liberação controlada, tais como a quitosana, alginato, celulose e o látex natural. O látex natural utilizado é extraído da seringueira *Hevea brasiliensis*, uma árvore extensivamente cultivada no sudeste da Ásia, no entanto é nativa da bacia do rio Amazonas, no Brasil (GEMEINDER *et al.,* 2021). Este suporte tem se mostrado promissor em aplicações biomédicas, onde pesquisas demonstraram que o látex natural é um material biocompatível com inúmeras aplicações (FRADE *et al.*, 2001; HERCULANO *et al.*, 2010).

O biomaterial apresenta alta resistência mecânica e baixo custo. Outros estudos evidenciaram que o látex possui a propriedade de acelerar a angiogênese e que algumas moléculas angiogênicas, como fatores de crescimento, são conhecidos por estimular a proliferação celular (Figura 4) (ALVES, 2010; FERREIRA *et al.*, 2009).

Figura 4: Implante de biomembrana de látex – Angiogênese: a) Controle, b) Tratamento.



Fonte: (FERREIRA *et al.*, 2009).

A utilização do látex com o intuito de cicatrização já foi descrito em humanos em feridas de pacientes diabéticos (NUNES *et al.*, 2016), úlceras venosas crônicas (FRADE *et al.*, 2012), feridas e queimaduras (SILVA; ALENCAR, 2017) e em animais avaliando-se a reparação tecidual de bovinos (ZIMMERMANN *et al.*, 2018), de coelhos em transplante conjuntival (PINHO *et al.*, 2018), em estômago (FERREIRA *et al.*, 2014) e feridas cutâneas (ROSA, 2016); em ratos em lesão térmica corporal por escaldamento (BOLINA-MATOS *et al.*, 2013), neoformação tecidual (ANDRADE, 2007), lesões cutâneas agudas (BOLINA-MATOS *et al.*, 2013), regeneração de ossos longos (CARLOS *et al.*, 2019) e em cães em herniorrafia diafragmática (ZIMMERMANN *et al.*, 2008).

Contudo, apesar de seu potencial cicatricial, a biomembrana de látex não apresenta atividade antimicrobiana quando não impregnada a uma substância com essa finalidade (GARMS *et al.*, 2017).

Yonashiro Marcelino *et al.* (2018), ao analisarem biomembranas incorporadas com o antifúngico fluconazol observaram em ensaios *in vitro* a liberação do fármaco pela biomembrana por 48 h. Em ensaios baseados na metodologia de difusão em disco e diluição em caldo, verificaram de forma positiva a susceptibilidade do microrganismo *Candida albicans* frente a biomembrana com o fármaco em concentrações de 25 µg e 50 µg, sugerindo seu uso como curativo dermatológico.

Outro estudo com antifúngico incorporado ao látex natural foi apresentado por Silva *et al.* (2020), no qual o fármaco utilizado foi o voriconazol. Dentre os ensaios realizados neste estudo, relataram que a biomembrana liberou 13,23% do fármaco em 1 hora e 24,20% durante 48 horas, o que demonstra a liberação sustentada e em testes de macrodiluição a biomembrana incorporado com o voriconazol apresentaram

valores de concentração inibitória mínima (CIM) de 4,37 µg. mL^{-1} frente ao microrganismo *Candida parapsilosis*.

Tanaka *et al.* (2021), incorporaram sulfadiazina de prata ao látex natural com o escopo de desenvolver um curativo dérmico para o tratamento de queimaduras infectadas com *Candida ssp.* . Em suas análises observaram que a biomembrana produzida com o fármaco liberou a 32,4% da sulfadiazina de prata ao longo de 192 horas e no ensaio de macrodiluição o curativo desenvolvido inibiu o crescimento dos microrganismos *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* em concentrações de 75,0 e 37,5 µg. mL^{-1}.

Em ensaios realizados em biomembranas de látex contendo o fármaco metronidazol incorporado, observou-se a entrega do fármaco, em ensaios *in vitro*, de 10,63mg (53,15%) por 29,9 horas e ainda quando o metronidazol foi incorporado ao látex, não houve interação química conforme resultados dos testes em espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) (HERCULANO *et al.,* 2011).

Garms *et al.* (2017), apresentaram resultados satisfatórios ao analisarem biomembranas de látex incorporadas com ciprofloxacino, um antimicrobiano efetivo aos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Nos ensaios realizados parametrizados com a metodologia de diluição em caldo, os resultados revelaram inibição bacteriana completa da biomembrana com o fármaco frente ao fungo *Burkholderia lata*.

Apesar de recentemente alguns trabalhos mostrarem a incorporação de antimicrobianos e antifúngicos nas biomembranas de látex, até o momento, não existem estudos avaliando o efeito da biomembrana de látex na cicatrização de feridas em ovinos, nem mesmo estudos avaliando sua toxicidade por meio da avaliação das alterações laboratoriais e dos parâmetros clínicos e padrão microbiológico decorrentes do uso da biomembrana de látex impregnada com gentamicina.

Em estudos com outras espécies, Fernandes *et al.* (2009) descreveram o uso de quitosana como dispositivo de liberação controlada de gentamicina e avaliaram *in vitro* a resistência de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)*, Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) e *Klebsiella pneumoniae*, tendo um crescimento bacteriano inibitório satisfatório.

Já Gemeinder *et al.*, (2021), ao avaliar as bactérias *S. aureus* e *Escherichia coli* (*E. coli*), observaram que a biomembrana de látex natural puro induziu halo inibitório de crescimento bacteriano para o *S. aureus* e não apresentou ação antimicrobiana

para *E. coli*, enquanto a mesma biomembrana incorporada com gentamicina desencadeou halos de inibição maiores que as referências em ambos os microrganismos testados.

5. CONCLUSÃO

As biomembranas de látex não promoveram aumento da velocidade de cicatrização das feridas, entretanto observou que no meio e fim do processo de cicatrização uma maior retração das feridas.

As alterações apresentadas pelos parâmetros hematológicos e bioquímicos estão relacionadas ao processo de cicatrização. As alterações no nível de fibrinogênio plasmática estão relacionadas a eventos inflamatórios e/ou traumáticos e o aumento de monócitos e eosinófilos podem ser justificados pela fase cicatricial das feridas.

Os marcadores renais, como a creatinina e ureia não apresentaram alterações em suas dosagens, uma vez que a gentamicina pode levar a nefrotoxicidade, assim recomendando como um curativo seguro para uso tópico.

O microrganismo *Staphylococcus* coagulase negativa foi o de maior prevalência nas feridas, o que pode estar associado a facilidade de formação de biofilme em dispositivos médicos.

A biomembrana de látex com gentamicina promoveu redução da carga bacteriana sem indução de resistência antimicrobiana, reafirmando a indicação do seu uso para o tratamento de feridas com processo de infecção.

A análise histopatológica não revelou diferenças estatística nos quesitos inflamação, angiogênese e teor de fibroblastos entre os tratamentos nos momentos avaliados. Nos momentos medianos, M13 e M25, foi observado um aumento dos quesitos avaliados, contudo este aumento está relacionado ao processo de cicatrização. Na etapa inflamatória os neutrófilos são recrutados para inibir possíveis infecção e liberação das citocinas, na angiogênese ocorre uma melhor oxigenação e proliferação de células tronco e o aumento dos fibroblastos é importante na produção de colágeno e formação do tecido conjuntivo.

Baseado nos resultados deste estudo, onde a biomembrana de látex incorporada com gentamicina não promoveu alterações toxicológicas, levou a redução da carga bacteriana sem induzir a resistência antimicrobiana e ao término do processo cicatricial as feridas apresentaram melhor aparência estética, desta forma sugere-se sua aplicação no auxílio da oclusão de feridas decorrentes de queimaduras, úlceras de pressão e diabetes, ou seja feridas de primeira, segunda e terceira intenção com o intuito de diminuir a probabilidade de uma cicatriz hipertrófica e queloide.

6. REFERÊNCIAS

ACKERMANN, M. R. Inflamação e cicatrização. In: ZACHARY, J. F. **Bases da patologia veterinária**. 6 edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. cap.3, p.73-131.

AHRENDT, G. M.; TANTRY, U.S.; BARBUL, A. Intra-abdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. **American Journal of Surgery**, v.171, p.102-107, 1996.

AKHTAR, B. *et al*. Toxicity studies of oral and transdermal formulations of gentamicin loaded PLGA nanoparticles in animal model. **Pakistan Veterinary Journal**, v.40, n.1, p.67-72, 2020.

ALLEN JR, L. V; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013. p.716.

ALLISON, R. W. Avaliação laboratorial das proteínas do plasma e do soro sanguíneo. In: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. cap.29 p.398-411.

ALMEIDA, E. V. S.; WAGNER, R. Análise da concentração de gentamicina comercializada nas farmácias de Curitiba-PR. **Cadernos da Escola de Saúde**, v.2, n.12, p.99-108, 2014.

ALVES, M. C. O. **Teste de angiogênese estimulada por membranas de látex natural**. 2010. Dissertação (Mestrado), FFCLRP - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

AMSTERDAM, D. **Antibiotics in laboratory medicine**. 6.ed. Philadelphia: Wolter Kluwer, 2015. p.807.

ANDRADE, T. A. M. **Atividade da biomembrana de látex natural da seringueira *hevea brasiliensis* na neoformaçao tecidual em camundongos**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de São Paulo - USP, Ribeirão Preto, 2007.

ANDRADE, T. A. M. *et al.* The inflammatory stimulus of a natural latex biomembrane improves healing in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, p. 1036-1047, 2011.

ARIAS, M. V. B. *et al*. Identification of antimicrobial susceptibility of bacteria recovered from dogs and cats with contaminated and infected traumatic wounds. **Semina:Ciencias Agrarias**, v.29, n.4, p.861-874, 2008.

BARROS, N. R. *et al.* Highly absorptive dressing composed of natural latex loaded with alginate for exudate control and healing of diabetic wounds. **Materials Science and Engineering: C**, v. 119, p. 111589, 2021.

BOLINA-MATOS, R. S. *et al*. Efeitos da biomembrana de látex natural (Hevea brasiliensis) em pele de ratos Wistar submetidos à lesão térmica corporal por escaldamento. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.12, n.4, p.270-277, 2013.

BOOT, W. *et al*. A Hyaluronic Acid Hydrogel Loaded with Gentamicin and Vancomycin Successfully Eradicates Chronic Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Orthopedic Infection in a Sheep Model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 4, p. e01840-20, 2021.

BRANDÃO, M. L. *et al.* Evaluation of wound healing treated with latex derived from rubber trees and Aloe vera extract in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v.31, n.9, p.570-577, 2016.

BRASIL. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.** Brasília: Anvisa, 2017 p.122.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12.ed. Rio de Janeiro: MacGraw hill, 2012, p.2112.

BRUYETTE, D. **Clinical Small Animal Internal Medicine – Volume II.** First Edition, John Wiley & Sons, 2020. p.1712.

CARLOS, B. L. *et al.* Effects of latex membrane on guided regeneration of long bones. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v.30, n.14, p.1291-1307, 2019.

COLE, D. J.; ROUSSEL, A. J.; WHITNEY, M. S. Interpreting a bovine CBC: evaluating the leukon and acute-phase proteins. **The Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice**, Philadelphia, v.92, n.5, p.470-478, 1997.

COSTA, N. A. *et al*. Proteinograma e teores de cobre, ferro e zinco no soro sanguíneo de ovelhas da raça Santa Inês com mastite experimental por Staphylococcus aureus. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v.30, n.5, p.435-442, 2010.

DVORAK, H. F. *et al*. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: an important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. **International Archives of Allergy and Immunology**, v.107, n. 1-3, p.233-235, 1995.

EK, N. The quantitative determination of fibrinogen in normal bovine plasma and in cows with inflammatory conditions. **Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum, Denmark**, v.13, n.2, p.175-184, 1972.

ELLIS, S.; LIN, E. J.; TARTAR, D. Immunology of wound healing. **Current Dermatology Reports**, v. 7, n. 4, p. 350-358, 2018.

FERNANDES, F. P. *et al.* Sistemas de liberação tópica: síntese, caracterização e estudos antimicrobianos. In: **Anais do 10° Congresso Brasileiro de Polímeros,**

Foz do Iguaçu, PR. v.10, 2009.

FERREIRA, A. A. P.; YAMANAKA, H. Microscopia de força atômica aplicada em imunoensaios. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 137-142, 2006.

FERREIRA, A. R. S. *et al.* Avaliação macroscópica e microscópica de implante de biomembrana em estômago de coelhos (oryctolagus cuniculus). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v.66, n.1, p.177-184, 2014.

FERREIRA, M. *et al.* Angiogenic properties of natural rubber latex biomembranes and the serum fraction of Hevea brasiliensis. **Brazilian Journal of Physics**, v.39, n.3, p.564-569, 2009.

FRADE, M. A. C. *et al.* Chronic phlebopathic cutaneous ulcer: a therapeutic proposal. **International Journal of Dermatology**, v. 40, n. 3, p. 238-240, 2001.

FRADE, M. A. C. *et al.* A natural biomembrane as a new proposal for the treatment of pressure ulcers. **Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana**, v.34, n.3, p.137-142, 2006.

FRADE, M. A. C. *et al*. The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.87, n.1, p.45-51, 2012.

FRIESEN, W. J. *et al*. The minor gentamicin complex component, X2, is a potent premature stop codon readthrough molecule with therapeutic potential. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0206158, 2018.

GARCIA, V. G. *et al.* Effect of photodynamic therapy on the healing of cutaneous third-degree-burn: Histological study in rats. **Lasers in Medical Science**, v. 25, p. 221-228, 2010.

GARDNER, D. S. *et al*. Remote effects of acute kidney injury in a porcine model. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v.310, n.4, p.259-271, 2016.

GARMS, B. *et al*. Characterization and Microbiological Application of Ciprofloxacin Loaded in Natural Rubber Latex Membranes. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v.15, n.1, p.1-10, 2017.

GARMS, B. C. *et al.* Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.103, n.12, p.4767-4778, 2019.

GARNER, M. R. *et al.* Antibiotic prophylaxis in open fractures: evidence, evolving issues, and recommendations. **JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 28, n. 8, p. 309-315, 2020.

GEMEINDER, J. L. P. *et al*. Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of Staphylococcus aureus and Escherichia coli infected skin ulcers. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v.32, n.1, p.93-111, 2021.

GERONEMUS, R. G.; MERTZ, P. M.; EAGLSTEIN, W. H. Wound healing: the effects

of topical antimicrobial agents. **Archives of Dermatology**, v.115, n.11, p. 1311-1314, 1979.

GURTNER, G. C. *et al*. Wound repair and regeneration. **Nature**, v.453, n.7193, p.314-321, 2008.

HAALBOOM, M. *et al*. Wound swab and wound biopsy yield similar culture results. **Wound Repair and Regeneration**, v.26, n.2, p.192-199, 2018.

HERCULANO, R. D. *et al*. Natural rubber latex used as drug delivery system in guided bone regeneration (GBR). **Materials Research**, v.12, n.2, p.253-256, 2009.

HERCULANO, R. D. *et al*. Metronidazole release using natural rubber latex as matrix. **Materials Research**, v.13, n.1, p.57-61, 2010.

HERCULANO, R. D. *et al.* On the release of metronidazole from natural rubber latex membranes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 31, n. 2, p. 272-275, 2011.

HERCULANO, R. D.; BRUNELLO, C. A.; GRAEFF, C. F. O. Optimization of a novel Nitric Oxide Sensor using a latex rubber matrix. **Journal of Applied Sciences**, v.7, n.23, p.3801-3805, 2007.

HERRMANN, P. S. P. *et al.* Microscopia de varredura por força: uma ferramenta poderosa no estudo de polímeros. **Polímeros**, v. 7, p. 51-61, 1997.

ISHII, J. B.; FREITAS, J. C.; ARIAS, M. V. B. Resistência de bactérias isoladas de cães e gatos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (2008-2009). **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v.31, n.6, p.533-537, 2011.

JAIN, N. C. Essentials of Veterinary Hematology. In: JAIN, N.C. (Ed). Philadelphia: Lea & Febinger. p. 19-22, 1993.

JANSSEN, H. *et al*. Antimicrobial-resistant bacteria in infected wounds, Ghana, 2014. **Emerging Infectious Diseases**, v.24, n.5, p.916, 2018.

JERRY KANEKO, J.; HARVEY, J. J.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. [s.l: s.n.].

KANDAVILLI, S.; NAIR, V.; PANCHAGNULA, R. Polymers in transdermal drug delivery systems. **Pharmaceutical Technology**, v. 26, n. 5, p. 62-81, 2002.

KARPPINEN, S. M. *et al.* Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. **F1000 Research**, v. 8, 2019.

KORZYBSKI, T.; KOWSZYK-GINDIFER, Z.; KURYLOWICZ, W. **Antibiotics: Origin, Nature and Properties**. Poland: Elsevier, 2013. p. 526.

KRAHWINKEL, D.J.; BOOTHE, H.W. Topical and systemic medications for wounds. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.36, n.4, p.739-757, 2006.

KRUPP, T. *et al.* Natural rubber-propolis membrane improves wound healing in second-degree burning model. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 131, p. 980-988, 2019.

LINEAWEAVER, W. C. *et al*. Squamous carcinoma arising in a pilonidal sinus. **Journal of Surgical Oncology**, v.27, n.4, p.239-242, 1984.

LUKÁC, P. *et al*. A novel gentamicin-releasing wound dressing prepared from freshwater fish Cyprinus carpio collagen cross-linked with carbodiimide. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v.34, n.3, p.246-262, 2019.

MARIA DE FÁTIMA, G. S.; ANDRADE, Y. A. M. V.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina (Ribeirao Preto Online)**, v. 41, n. 3, p. 259-264, 2008.

MARINHO, P. V. T. *et al*. Avaliação do extrato hidroalcoólico de Ximenia americana no processo cicatricial de feridas cutâneas experimentais em caprinos. **Veterinária e Zootecnia**, v.20, n.4, p.604-614, 2013.

MARTINEZ, F. O. *et al*. Transcriptional Profiling of the Human Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression. **The Journal of Immunology**, v.177, n.10, p.7303-7311, 2006.

MASUD, R. A. *et al*. Preparation of novel chitosan/poly (ethylene glycol)/ZnO bionanocomposite for wound healing application: Effect of gentamicin loading. **Materialia**, v.12, p.100785, 2020.

MCSHERRY, B. J.; HORNEY, F. D.; DEGROOT, J. J. **Plasma fibrinogen levels in normal and sick cows.Canadian Journal of Comparative Medicine**, Canada, v.34, n.7, p.191-197, 1970.

MELO-REIS, P. *et al*. Angiogenic activity of Synadenium umbellatum Pax latex. **Brazilian Journal of Biology**, v. 70, n. 1, p. 189-194, 2010.

MENCIA-HUERTA, J. Rôle des mastocytes et des polynucléaires basophiles et éosinophiles dans les phénomènes inflammatoires. **Veterinary Research,** v. 24, n. 4, p. 358-359, 1993.

MOHAMMED, A. A. *et al*. Correlation of Medical Treatment for Wound Infection with Isolated Bacteria and Antibiotics Sensitivity Profile in Baqubah Teaching Hospital. **Diyala Journal of Medicine**, v.18, n.1, p.14-20, 2020.

NAJAFI, H. *et al*. Protective effect of Malva sylvestris L. extract in ischemia-reperfusion induced acute kidney and remote liver injury. **PLoS ONE**, v.12, n.11, p.1-16, 2017.

NAWAMAWAT, K. *et al*. Surface nanostructure of Hevea brasiliensis natural rubber latex particles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 390, n. 1-3, p. 157-166, 2011.

NCCLS. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests**;

Approved Standard— Eighth Edition. NCCLS document M2-A8 [ISBN 1-56238-485-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

NEVES, B. R. A.; VILELA, J. M. C.; ANDRADE, M. S. Microscopia de varredura por sonda mecânica: uma introdução. **Cerâmica**, v. 44, p. 212-219, 1998.

NEVES, M. C. *et al*. Detecção de genes de resistência antimicrobiana em cromossomos e plasmídeos de Staphylococcus spp. **Arq Inst Biol**, v.74, n.3, p.207-213, 2007.

NUNES, G. A. M. A. *et al*. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. **Revista Brasileira de Engenharia Biomedica**, v.32, n.1, p.3-13, 2016.

O'SULLIVAN, M. E. *et al.* Dissociating antibacterial from ototoxic effects of gentamicin C-subtypes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 51, p. 32423-32432, 2020.

OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v.21, n.4, p.444-452, 2006.

PASMOOIJ, A.M. Gentamicina tópica para o tratamento de doenças genéticas da pele. **Journal of Investigative Dermatology**, v.138, n.4, p.731-734, 2018.

PEGORIN, G. S. *et al.* Natural latex serum: characterization and biocompatibility assessment using Galleria mellonella as an alternative in vivo model. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, n. just-accepted, p. 1-18, 2021.

PENHAVEL, M. V. C. *et al*. Effect of Hevea brasiliensis latex sap gel on healing of acute skin wounds induced on the back of rats. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v.43, n.1, p.048-053, 2016.

PEREIRA, A. C. A. *et al.* Cicatrização: uso de matriz de colágeno. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 78, p. 274-277, 2019.

PEREIRA, V. C.; SOUZA, M. L. R. **Do comensalismo à patogenicidade:** Um estudo sobre estafilococos coagulase-negativa. São Paulo: Editora UNESP, 2018.

PFEFFER, A. *et al*. Acute phase protein response, food intake, liveweight change and lesions following intrathoracic injection of yeast in sheep. **Research in Veterinary Science**, v.55, n.3, p.360-366, 1993.

PINHO, E. C. C. M. *et al.* The study of the use of a latex biomembrane and conjunctival autograft in rabbit conjunctiva wound healing. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 81, n. 2, p. 125-129, 2018.

PINTO, E. P.; RAMOS, G. Q.; FONSECA FILHO, H. D. O Microscópio de Força Atômica (AFM): importante ferramenta no estudo da morfologia de superfícies na

escala nanométrica. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 3, n. 2, p. 41-50, 2015.

PRABHU, V. et al. Spectroscopic and histological evaluation of wound healing progression following Low Level Laser Therapy (LLLT). **Journal of Biophotonics**, v. 5, n. 5, p. 168-184, 2012.

RHOADS, D. D.; WOLCOTT, R. D.; PERCIVAL, S. L. Biofilms in wounds: management strategies. **Journal of Wound Care**, v.17, n.11, p.502-508, 2008.

RIZK, A. *et al*. Bacteriological profile and antibiogram of Staphylococcus aureus isolated from sheep and goats abscess. **Benha Veterinary Medical Journal**, v.37, n.1, p.128-130, 2019.

ROCHA JÚNIOR, A. M. *et al*. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, p. 150-156, 2006.

ROSA, J. P. P. Efeitos da biomembrana de látex de seringueira na cicatrização de feridas experimentais em coelhos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 821-840, 2016.

RUH, A. C. *et al.* Inflamação: entre a regeneração e a cicatrização. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 19, n. 1, p. 11-19, 2013.

SAHA, T. K. *et al*. Characterization of bacterial isolates from skin lesions of sheep, goat and cattle in different rearing condition. **Asian Journal of Medical and Biological Research**, v.5, n.2, p.117-125, 2019.

SANTOS, W. B*. et al.* Surgical wounds infective microbiota: national and international analysis of scientific production. **Rev. Sobecc**, v. 21, n. 1, p. 46-51, 2016.

SCHALM, O. W; JAIN, N. C.; CARROL, E. J.. Hematologic techniques. **Schalm's Veterinary Hematology, 4th edition. Lea and Febiger, Philadelphia**, p. 20-86, 1986.

SCHALM, O. W.; JAIN, N. C.; CARROLL, E. J. **Veterinary hematology.** [s.l.] Lea & Febiger., 1975.

SHUKLA, S. K. *et al.* Pharmacological control of inflammation in wound healing. **Journal of Tissue Viability**, v. 28, n. 4, p. 218-222, 2019.

SILVA, F. P.; ALENCAR, I. R. Revisão sistemática da utilização de biomembranas em feridas e queimaduras. **Cadernos de Cultura e Ciência**, v. 15, n. 2, p. 18-28, 2017.

SILVA, R. G. **Eficácia da biomembrana de látex natural incorporada com extrato de Stryphnodendron barbatiman mart. na cicatrização de úlceras cutâneas crônicas.** . 2015. Dissertação (Mestrado em Biociências) Universidade Estadual Paulista, Assis, 2015.

SILVA, T. V. *et al.* Voriconazole-natural latex dressings for treating infected Candida spp. skin ulcers. **Future Microbiology**, v. 15, n. 15, p. 1439-1452, 2020.

SILVA, J. A. *et al*. Administração cutânea de fármacos: Desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v.31, n.3, p.125-131, 2010.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. Cutaneous wound healing. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 738-746, 1999.

SOUSA, F. D. B.; SCURACCHIO, C. H. The use of atomic force microscopy as an important technique to analyze the dispersion of nanometric fillers and morphology in nanocomposites and polymer blends based on elastomers. **Polímeros**, v. 24, p. 661-672, 2014.

SOUSA, L. H. *et al.* Morphologic evaluation of the use of a latex prosthesis in videolaparoscopic inguinoplasty: an experimental study in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 26, p.84-91, 2011.

TANAKA, J. L. *et al.* Natural rubber dressing loaded with silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds infected with Candida spp. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 189, p. 597-606, 2021.

TEDESCHI, S. *et al*. Superficial swab versus deep-tissue biopsy for the microbiological diagnosis of local infection in advanced-stage pressure ulcers of spinal-cord-injured patients: a prospective study. **Clinical Microbiology and Infection**, v.23, n.12, p.943-947, 2017.

TOTTOLI, E. M. *et al.* Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 735, 2020.

VEITH, A. P. *et al.* Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. **Advanced drug delivery reviews**, v. 146, p. 97-125, 2019.

VELNAR, T.; BAILEY, T.; SMRKOLJ, V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. **J Int Med Res**, v.37, n.5, p.1528-1542, 2009.

WALI, A. *et al*. In Vivo Wound Healing Performance of Halloysite Clay and Gentamicin-Incorporated Cellulose Ether-PVA Electrospun Nanofiber Mats. **ACS Applied Bio Materials**, v.1, n.10, p.4324-4334, 2019.

WANG, P. *et al*. The efficacy of topical gentamycin application on prophylaxis and treatment of wound infection: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Clinical Practice**, v.73, n.5, p.e13334, 2019.

WEI, Y. C. *et al.* Influence of non-rubber components on film formation behavior of natural rubber latex. **Colloid and Polymer Science**, v. 298, n. 9, p. 1263-1271, 2020.

WOOD, D.; QUIROZ-ROCHA, G. F. Normal hematology of cattle. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's veterinary hematology**, 6th ed., Wiley: Ames, 2010. p. 829-835.

WELCH FOSSUM, T. **Small animal surgery**. 4. ed. Missouri: Elsevier, 2013.

YONASHIRO MARCELINO, M. *et al.* Antifungal activity of fluconazole-loaded natural rubber latex against Candida albicans. **Future Microbiology**, v. 13, n. 3, p. 359-367, 2018.

YU, N. *et al*. Bacteria-triggered hyaluronan/AgNPs/gentamicin nanocarrier for synergistic bacteria disinfection and wound healing application. **Chemical Engineering Journal**, v.380, p.122582, 2020.

ZIMMERMANN, M. *et al.* Membranas de látex natural na herniorrafia diafragmática experimental em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.6, p.1476-1483, 2008.

ZIMMERMANN, M. *et al*. Membrana de látex natural de Hevea brasiliensis auxilia no processo de reparação tecidual em bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.70, n.3, p.741-748, 2018.