

QUITOSANA COMO BIOMATERIAL: REVISÃO DE LITERATURA

Paulo Cesar Caetano Júnior¹, Anderson Oliveira Loboⁿ

¹ Laboratório de Fisiologia e Farmacologia, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, São Paulo, Brasil. E-mail: paul_becker10@hotmail.com

² Laboratório de Espectroscopia Vibracional Biomédica, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba. E-mail: aolobo@univap.br

Avenida Shishima Hifumi, 2911 – Urbanova. CEP: 12244-000. São José dos Campos, São Paulo, Brasil.

Resumo - o presente trabalho, do tipo revisão bibliográfica, objetivou verificar a evolução e principais aplicações de biomateriais a base de quitosana, na área biomédica. Pode-se observar que a quitosana apresenta características de biocompatibilidade e biodegradabilidade, além de atuar como biomaterial substituto e degradar-se quando utilizado *in vivo*, por meio de hidrólise enzimática. Conclui-se que a quitosana atualmente é muito utilizada para tecnologia de sistemas poliméricos de liberação controlada de fármacos e na engenharia de tecidos, de modo a manter e/ou reparar tecidos do corpo. Apresentando-se como um biopolímero bastante eficiente, com grande potencial de aplicação e utilização na confecção de biomateriais.

Palavras-chave: quitosana; aplicação biomédica; biomateriais.

Área de conhecimento: Ciências da Saúde

Introdução

A produção de biomateriais a base de quitosana tem sido foco das pesquisas, visto que a utilização de polímeros naturais para aplicações diversificadas contribuem para os avanços das ciências e, apresentam diversas vantagens de fácil aplicabilidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade (AZEVEDO et al., 2007; FRAGA et al., 2011).

A quitosana é um tipo de biopolímero hidrofílico obtido a partir da quitina que designa um polissacarídeo abundante na natureza, perdendo apenas para a celulose em quantidade produzida anualmente (SENEL; MCCLURE, 2004 apud SPIN NETO, 2008).

A utilização da quitosana em aplicações biomédicas tem gerado grande interesse, visto as oportunidades de produção relacionadas principalmente com novas modificações químicas e físicas, as quais têm promovido novas atividades biológicas para fins específicos (HEIN et al., 2008; JAYAKUMAR et al. 2011).

Jayakumar et al. (2011), destacam que a reparação e regeneração de tecidos naturais, podem ser cumpridas de forma satisfatória por várias abordagens de engenharia de tecidos, onde a quitina e quitosana, são os materiais mais aceitos, subsequentes à celulose.

A aplicação deste biopolímero abrange diversas áreas, tais como agricultura, indústria alimentícia e de cosméticos, biofarmacêutica e biomédica, como, por exemplo, suturas cirúrgicas

e liberação controlada de drogas em humanos (AZEVEDO et al., 2007; MAJETI; KUMAR, 2000).

Visto que a quitosana é um biopolímero bastante eficiente e com grande potencial de uso na confecção de biomateriais, principalmente na área biomédica, o presente trabalho objetivou verificar a evolução e as principais aplicações de biomateriais a base de quitosana, na área biomédica.

Metodologia

O presente trabalho corresponde a uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica, fundamentada nas bases de dados, Bireme, ISI Web of Knowledge, Lilacs, Pubmed e Scielo, possibilitando confeccionar informações relevantes, relacionadas à aplicação da quitosana como biomaterial na área biomédica.

Quitosana e sua evolução

Descoberta no ano de 1859 por Rouget, a quitosana é um biopolímero hidrofílico obtido a partir da quitina, termo derivado da palavra grega *Khitón* - que significa carapaça, casca ou caixa de revestimento, e que designa um polissacarídeo abundante na natureza, perdendo apenas para a celulose em quantidade produzida anualmente (CRAVEIRO; CRAVEIRO, 1999; SENEL; MCCLURE, 2004).

Com o passar dos anos, novas aplicações foram sendo descobertas, a partir de 1950, se conheceu a aptidão dos policátions em geral de se ligarem as células vermelhas do sangue. A quitosana, sendo classificada como policátion, apresenta propriedades ligantes e aglutinantes.

Estudos mostraram, em meados dos anos 60, a capacidade da quitosana, em baixas concentrações, de promover a aglutinação das células vermelhas do sangue, sendo tal capacidade dependente da estrutura e da massa molar do polímero (MALETTE, 1983).

A partir da década de 70 houve um crescimento de aplicações e produção industrial da quitosana. A produção de quitosana, entre 1978 e 1983, cresceu 37%, no Japão. E assim, novas aplicações foram surgindo com foco na purificação da água, no processamento de alimentos e na quelação de íons metálicos, assim como, em produtos de alto valor agregado, como cosméticos, agentes de liberação de fármacos no organismo, aditivos alimentares, membranas semipermeáveis e produtos farmacêuticos. Mais a frente, encontrou-se grande potencial da quitosana na área de biotecnologia, podendo ser utilizada na forma de flocos, gel ou membrana na imobilização de células em meios de cultura (CRAVEIRO; CRAVEIRO, 1999).

Devido à simplicidade de se obter um polímero em diferentes formas físicas diferentes, em diversos países, a quitosana é produzida em grande escala, com grande aplicação industrial (PRASHANTH; THARANATHAN, 2007).

Segundo a marketresearch apud Laranjeira e Fávere (2009), o mercado mundial de quitina e quitosana englobando tratamento de água, cosméticos, alimentos, saúde, agroquímicos, biotecnologia, papel, têxtil, fotografia, entre outros, encontra-se distribuído em 53 empresas localizadas nos EUA, no Canadá, no Japão, na Europa, na Ásia-Pacífico e no resto do mundo.

Caracterização da quitosana

A quitosana é um biopolímero hidrofílico obtido a partir da quitina, constituída por unidades Nacetil-*D*-glicosamina e *D*-glicosamina. É considerada um polissacarídeo abundante da natureza, perdendo apenas para a celulose em quantidade produzida anualmente (SENEL; MCCLURE, 2004). É composta pelas unidades monoméricas de β -(1 \rightarrow 4)-2-amino-2-desoxi-*D*-glicose e β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamida-2-desoxi-*D*-glicose, a figura 1 apresenta a estrutura química da quitosana.

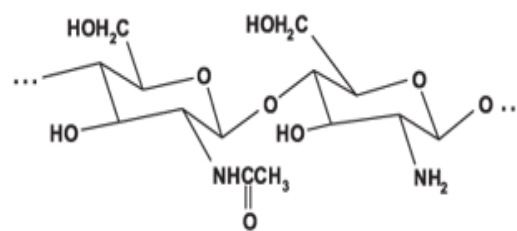


Figura 1. Estrutura química da quitina ou quitosana

Sua estrutura cristalina, comprovada por difração de raios-X, é altamente organizada, caracterizando-a como um polímero insolúvel em solução aquosa, com baixa reatividade química, na maioria dos solventes orgânicos (MUZZARELLI, 1973).

Alguns agentes, glutaraldeído, etilenoglicol diglicidil éter, tripolifosfato, ácido sulfúrico e epiclorigrina, são utilizados para estabilizar quimicamente a quitosana, assim como gerar resistência mecânica da mesma. Com facilidade, a quitosana, pode dissolver em soluções de ácidos diluídos em decorrência de sua protonação de seus grupos amino (OSHITA et al., 2003).

A principal fonte natural de quitina e quitosana é a carapaça de crustáceos, porém pode ser encontrada em insetos, moluscos e parede celular de fungos (SERVICE, 2000).

Uma das principais vantagens da quitosana é com relação a sua versatilidade de preparação em diferentes formas, flocos, microesferas, membranas, nanoparticulas, fibras, já que pode ser modificada fisicamente (LARANJEIRA; FÁVERE, 2009).

Outra característica importante deste biopolímero é sua alta hidrofiliabilidade, onde sua cadeia polimérica é composta por um grande número de grupos hidroxila e amino, permitindo sua utilização como biomaterial na forma de micropartículas, gel e membrana em diversas aplicações, como veículo de liberação de fármacos, bandagens, géis injetáveis, entre outras aplicações (TONHI; PEPLIS, 2002).

Aplicação da quitosana na área biomédica

Atualmente, há uma gama de estudos relacionados à quitosana, abrangendo diversas áreas, englobando principalmente, aspectos nos âmbitos farmacêuticos e químicos. Além disso, este biopolímero vem se destacando na área de alimentos funcionais, por apresentar segundo Shahidi et al. (1999), características que ajudam a promover redução do colesterol e perda de peso.

A tecnologia de sistemas poliméricos de liberação controlada de fármacos, tem sido foco, devido, principalmente, as características biofarmacêutica da quitosana, como pH,

biocompatibilidade, baixa toxicidade e biodegradabilidade, pela metabolização de algumas enzimas (MUZZARELLI, 1997; SILVA et al., 2006).

Han et al. (2011), elaborou um sistema de hidrogel de quitosana carregado com siRNA para melhorar a eficácia terapêutica localizada. Os resultados mostraram inibição do crescimento tumoral em melanoma e mama, concluindo que esta abordagem pode ter amplas aplicações para múltiplas doenças localizadas.

A introdução de albumina hidrogel quitosana-conjugado pode melhorar a hidrofiliabilidade da quitosana e possibilitar a combinação do sistema de transporte de outros materiais biologicamente ativos, com maior facilidade para desempenhar as funções de entrega de drogas sensíveis ao pH e terapia (GUO et al., 2011).

As nanopartículas de quitosana têm sido bastante estudadas por serem altamente biocompatíveis, biodegradáveis e não tóxicas. Além disso, tem sido amplamente explorada para a preparação de nanopartículas para liberação controlada oral de vários agentes terapêuticos (CHAUDHURY, 2011; WANG et al., 2011).

A fim de melhorar a atuação de siRNA para possíveis aplicações clínicas, Yuan et al (2010) desenvolveram nanopartículas biodegradáveis de quitosana modificada poli (D, L-ácido láctico-co-ácido glicólico), com carga de superfície positiva, carga siRNA alta, alta eficiência de transfecção e baixa toxicidade. Sugerindo que esta possui grande potencial para uso eficiente e seguro de entrega siRNA em futuras aplicações clínicas.

Apesar dos progressos alcançados, como por exemplo, a aplicação de nanopartículas de quitosana como portadores de drogas, Wang et al. (2011), ressaltam que apesar da necessidade de mais estudos, para resolver problemas como, nanopartículas de quitosana não modificada podendo encapsular apenas alguns fármacos hidrofílicos, devido à baixa solubilidade da quitosana, este biopolímero e seus derivados como carreadores de drogas têm potencial para uma aplicação mais vasta.

A engenharia de tecidos, campo interdisciplinar que integra tecnologia e ciência para manter ou reparar os tecidos do corpo, tem utilizado arcabouços - *scaffolds* ou matrizes extracelulares, na tentativa de promover a proliferação e crescimento celular (GREEN, 1977).

Autores destacam que para reparação e regeneração de tecidos naturais, a quitosana é altamente aceitável devido sua biocompatibilidade e biodegradabilidade (JAYAKUMAR et al. 2011).

Segundo Jayakumar et al. (2011), o curativo é uma das mais promissoras aplicações médicas para quitina e quitosana, devido seu caráter antifúngico e bactericida, e sua permeabilidade ao oxigênio. Assim como, preparações sob a forma

de hidrogéis, fibras, membranas, andaimes e esponjas.

Brito et al. (2009), avaliaram a biocompatibilidade de membranas de quitosana no subcutâneo de ratos, a análise histológica revelou que as inclusões são lisas e homogêneas, sendo circundadas por pseudocápsula composta por fibroblastos e células inflamatórias e não colonizadas por células do hospedeiro. Concluindo que este biopolímero pode ser utilizado como implante não integrado.

Segundo Pogorelov et al. (2011), o composto quitosana e hidroxiapatita, implantadas na tíbia de ratos, apresentou boas propriedades de osteocondução e a biodegradação foi praticamente completa. Sugerindo que a substituição completa do implante de quitosana-hidroxiapatita porosa composta pelo tecido ósseo recém-formado no interior da falha óssea em ratos ocorre até o dia 24 de implantação.

Spin Neto (2008) desenvolveu biomateriais a base de quitosana e de cloridrato de quitosana em forma de gel, objetivando avaliar seu uso na correção de efeitos ósseo críticos na calvária de ratos. Os resultados radiográficos e histológicos indicaram que o uso desses biomateriais, não foi capaz de promover neoformação óssea nos defeitos ósseos críticos criados em calvária de ratos.

Após produzir membranas de quitosana com hidroxiapatita pelo método biomimético modificado, Fraga et al. (2011), encontraram resultados indicando uma camada homogênea cobrindo toda a superfície da membrana e da produção de uma camada de hidroxiapatita semicristalina, semelhante a fase mineral do osso humano.

Senel e McClure (2004), ressaltam que a quitosana pode auxiliar na prevenção de formação de "biofilmes" de microrganismos em procedimentos ou dispositivos de implantes.

No mesmo sentido, resultados sugerem que bio-compósitos de quitosana andaime contendo partículas / nano-hidroxiapatita / nano-prata, têm potencial no controle da infecção bacteriana associada implante durante a cirurgia de reconstrução do osso (SARAVANAN et al., 2011).

Conclusão

Diante das inovações tecnológicas e tentativas de reprodução de novos materiais, a utilização da quitosana na área biomédica vem evoluindo anualmente, devido às suas características de biocompatibilidade e biodegradabilidade.

Além disso, este polímero pode atuar como biomaterial substituto e degradar-se quando utilizado *in vivo*, por meio de hidrólise enzimática. Vale ressaltar, que para engenharia tecidual, a

alta capacidade de degradabilidade que permite atuar em atividades celulares é extremamente importante.

A quitosana atualmente é muito utilizada para tecnologia de sistemas poliméricos de liberação controlada de fármacos e na engenharia de tecidos, de modo a manter e/ou reparar tecidos do corpo. Apresentando-se como um biopolímero bastante eficiente, com grande potencial de aplicação e utilização na confecção de biomateriais.

Referências

– AZEVEDO V. V. C. et al. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v.2, p. 27-34, 2007.

– BRITO M.K.M.; SCHELLINI S.A.; PADOVANI C.P. et al. Inclusões de quitosana no subcutâneo de rato: avaliação clínica, histológica e morfológica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.84, n.1, 2009.

– CHAUDHURY A.Das S. Recent advancement of chitosan-based nanoparticles for oral controlled delivery of insulin and other therapeutic agents. **AAPS PharmSciTech.**, v.12, n.1, p.10-20, 2011.

– FRAGA A.F.; ALMEIDA FILHO E.; RIGO E.C.D.; BOSCHI A.O. Synthesis of chitosan/hydroxyapatite membranes coated with hydroxycarbonate apatite for guided tissue regeneration purposes. **Applied Surface Science**, v.257, n.9, p.3888-3892, 2011.

– GREEN W.T. Articular cartilage repair. Behavior of rabbit chondrocytes during tissue culture and subsequent allografting. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v.124, p.237-50, 1977.

– GUO J. S; LI J. Z; JING X. B. et al. Synthesis and Characterization of Chitosan-Albumin Conjugates as pH-Sensitive Biodegradable Hydrogels. **Chemical Research in Chinese Universities**, v.27, n.2, p.329-333, 2011.

– HAN H. D.; MORA E.M.; ROH J.W. et al. Chitosan hydrogel for localized gene silencing. **Cancer Biology & Therapy**, v.11, n. 9, p. 839-845, 2011.

– HEIN S.; WANG K.; STEVENS W. F. et al. Chitosan composites for biomedical applications: status, challenges and perspectives. **Materials Science and Technology**, v.24, n.9, p.1053-1061, 2008.

– JAYAKUMAR R.; PRABAHARAN M.; SUDHEESH KUMAR P. T. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. **Biotechnology Advances**, v.29, n.3, p.322-337, 2011.

– JAYAKUMAR R, RAMACHANDRAN R, SUDHEESH KUMAR PT et al. Fabrication of chitin-chitosan/nano ZrO(2) composite scaffolds for tissue engineering applications. **Int J Biol Macromol.**, 2011.

– LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Quim. Nova**, v.32, n.3, p.672-678, 2009.

– MAJETI N.V, KUMAR R. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive and Functional Polymers**, v.46, p.1-27, 2000.

– MUZZARELLI R.A.A. Human enzymatic activities related to the therapeutic administration of chitrin derivatives. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.53, n.2, p.131-140, 1997.

– MUZZARELLI R. A. A. Natural Chelating Polymers, Pergamon: Oxford, p. 1-254, 1973.

– OSHITA K.; GAO Y. H.; OSHIMA M.; MOTOMIZU S. *Anal. Chim. Acta*, p.480, 239, 2003.

– POGORELOV M.V.; SIKORA V.Z.; BUMEYSTER V.I. In-vivo tests of new chitosan-hydroxyapatite composite biomaterials. **Bone**, v. 48, n.2, p.167, 2011.

– PRASHANTH, K. V. H.; THARANATHAN, R. N. *Trends Food Sci. Technol.*, v.18, p.117, 2007.

– SARAVANAN S, NETHALA S, PATTNAIK S. et al. Preparation, characterization and antimicrobial activity of a bio-composite scaffold containing chitosan/nano-hydroxyapatite/nano-silver for bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2001.

– SENEL S.; MCCLURE S.J. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. **Adv Drug Deliv Rev.**, v.56, p.1467-80, 2004.

– SERVICE R.F. Tissue engineers build new bone. **Science**, v.289, p.1498-500, 2000.

– SHAHIDI, F.; ARACHCHI, J. K. V.; JEON, Y. J. Food applications of chitin and chitosans. **Trends in Food Science & Technology**, v.10, p.37 – 51, 1999.

- SILVA H.S.R.C.; SANTOS K.S.C.R.; FERREIRA E.I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v.29, n.4, p.776-785, 2006.
- SPIN NETO, R. **Desenvolvimento e aplicação de biomateriais à base de quitosana para reconstrução óssea: avaliação radiográfica e histológica**. 2008, 130 f. Dissertação (Mestrado em Periodontia) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.
- TONHI E.; PEPLIS A. M. G. Obtenção e caracterização de blendas colágeno-quitosana. **Química Nova**, v.25, n.6, p.943-948, 2002.
- WANG J.J.; ZENG Z.W.; XIAO R.Z. et al. Recent advances of chitosan nanoparticles as drug carriers. **International Journal of Nanomedicine**, v.6, p. 765-774, 2011.
- YUAN X, SHAH BA, KOTADIA NK, et al. The development and mechanism studies of cationic chitosan-modified biodegradable PLGA nanoparticles for efficient siRNA drug delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n.7, p.1285-95, 2010.