

QUITOSANA: BIOPOLÍMERO FUNCIONAL COM POTENCIAL INDUSTRIAL BIOMÉDICO

Mauro C. M. Laranjeira* e Valfredo T. de Fávère

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis - SC, Brasil

Recebido em 27/1/09; aceito em 13/3/09; publicado na web em 2/4/09

CHITOSAN: FUNCTIONAL BIOPOLYMER WITH BIOMEDICAL INDUSTRIAL POTENTIAL. The importance of chitosan has grown significantly over the last two decades due to its renewable and biodegradable source, and also because of the recent increase in the knowledge of its functionality in the technological and biomedical applications. The present article reviews the biopolymer chitosan and its derivatives as versatile biomaterials for potential drug delivery systems, as well as tissue engineering applications, analgesia and treatment of arthritis.

Keywords: chitosan; functional biopolymer; biomedical applications.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos materiais baseados na quitosana, a serem empregados em aplicações tecnológicas e biomédicas, é um campo de pesquisa muito atraente, o que tem sido corroborado pelo grande número de publicações científicas e patentes.

Biomateriais baseados em quitosana constituem uma classe emergente com aplicação em vários campos biomédicos, tais como, regeneração tecidual, particularmente para cartilagem; dispositivos de liberação controlada de fármacos e sistemas de imobilização de células em gel.¹

O aumento do interesse nas aplicações biomédicas da quitosana tem gerado oportunidades de produção de biomateriais especializados, principalmente com novas modificações químicas e físicas, as quais têm promovido novas atividades biológicas para fins específicos. Estas estratégias também têm envolvido a combinação da quitosana com outros polímeros e materiais inorgânicos na produção de materiais compostos.²

Recentemente, um número expressivo de publicações científicas utilizando quitosana e suas modificações estruturais tem discutido vários aspectos das aplicações biomédicas deste biopolímero, principalmente na engenharia de tecidos, liberação de fármacos e biossensores para diagnósticos clínicos. Estes biomateriais apresentam características mecânicas, físico-químicas e propriedades funcionais especiais.^{1,2}

A quitosana é obtida pela reação de desacetilação da quitina em meio alcalino. A quitina é um polímero natural extraído de exoesqueleto de crustáceos, insetos etc., composto 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. Este polímero natural possui uma estrutura cristalina altamente organizada, como comprovada por difração de raios-X. Dessa forma, é um polímero insolúvel em meio aquoso e na maioria dos solventes orgânicos, e tem baixa reatividade química. A insolubilidade da quitina é o maior fator limitante da sua utilização.³ A Figura 1 mostra a estrutura das unidades méricas da quitina ou quitosana, dependendo do grau de desacetilação.

A quitosana é um biopolímero cujo grau de desacetilação, distribuição de massa molar e conteúdo de impurezas dependem das fontes naturais de matéria-prima e dos métodos de preparação. A massa molar média da quitina nativa é geralmente maior do que 10^6 Daltons, enquanto a quitosana comercial tem uma massa molar média na faixa de $1,0 \times 10^5 - 1,2 \times 10^6$ Daltons.⁴⁻⁸

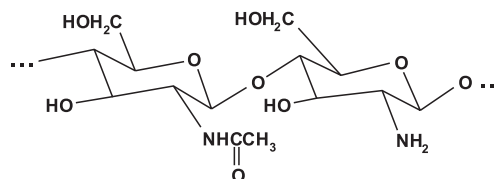


Figura 1. Estrutura química da quitina ou quitosana

Este biopolímero pode facilmente se dissolver em soluções de ácidos fracos diluídos, devido à protonação de seus grupos amino, sendo o ácido acético o solvente mais empregado. Agentes reticulantes, tais como glutaraldeído, etilenoglicol diglicidil éter, tripolifosfato, ácido sulfúrico e epícloridrina, são usados para aumentar a sua estabilidade química e a resistência mecânica.⁹⁻¹⁴

A alta hidrofiliabilidade da quitosana, devida ao grande número de grupos hidroxila e grupos amino presentes na cadeia polimérica, permite sua utilização como biomaterial na forma de micropartículas, gel e membrana em diversas aplicações, como veículo de liberação de fármacos, bandagens, géis injetáveis, membranas periodontais etc.¹⁵

A presença de uma alta porcentagem de grupos amino reativos distribuídos na matriz polimérica permite inúmeras modificações químicas, tais como imobilização de agentes quelantes, quaternização, carboxilação, acilação, sulfonação, amidação, formação de complexo polieletrólítico etc.¹⁶⁻³²

O biopolímero quitosana pode ser modificado fisicamente, sendo uma das vantagens mais interessantes a sua grande versatilidade em ser preparado em diferentes formas, tais como pós, flocos, micropartículas, nanopartículas, membranas, esponjas, colméias, fibras e fibras ocas.^{16,33-55} A Figura 2 ilustra micrografias de microesferas de quitosana reticuladas obtidas por *spray drying*.⁵⁵

Recentemente, muita atenção tem sido dada à quitina, quitosana e aos seus oligômeros como materiais bioativos naturais, devido a sua não-toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade.⁵⁶ Estes materiais têm importantes propriedades estruturais e funcionais que os tornam atrativos para uma grande variedade de aplicações em muitos campos, tais como alimentos e nutrição, biomedicina, biotecnologia, agricultura, veterinária e proteção ambiental. Dentre os biomateriais citados, a quitosana é muito discutida em relação às aplicações biomédicas e de alimentos.^{3,4,6,57-68}

Atualmente, a quitosana é produzida em grande escala em vários países e, devido à facilidade de se obter o polímero em várias formas

*e-mail: mauro@qmc.ufsc.br

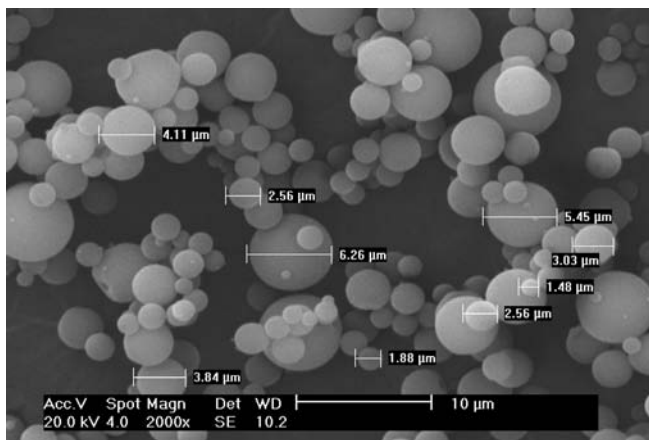


Figura 2. Microscopia eletrônica de varredura das microesferas: quitosana reticulada com glutaraldeído⁵⁵

físicas diferentes, muitas aplicações industriais têm surgido.¹⁶ O mercado mundial de quitina e quitosana relacionado aos segmentos de tratamento de água, cosméticos, alimentos, saúde, agroquímicos, biotecnologia, papel, têxtil, fotografia etc. está distribuído em 53 empresas localizadas nos EUA, no Canadá, no Japão, na Europa, na Ásia-Pacífico e no resto do mundo. As empresas que mais têm se destacado são Advanced Biopolymers AS (Noruega), Biothera, Inc. (EUA), CarboMer Inc. (EUA), Dalian Xindie Chitin Co. Ltd. (China), HaloSource, Inc (EUA), Hepe GmbH (Alemanha), Kunpoong Bio Co., Ltd. (Coreia do Sul), Meron Biopolymers (Índia), Navamedic ASA (Noruega), Primex Ehf (Islândia), Taizhou Candorly Sea Biochemical & Health Products Co., Ltd. (China), United Chitotechnologies, Inc. (EUA), V-Labs, Inc. (EUA) e Sonat Co (Rússia). Estas companhias foram listadas a partir de uma busca no Localizador de Recursos Universal (URL - *Uniform Resource Locator*) e fontes *on-line*.⁶⁹

A descoberta da quitosana data do século XIX. No entanto, somente nas últimas duas décadas a importância deste polímero tem crescido significativamente em função de ser uma fonte renovável e biodegradável e, também, por causa do recente aumento no conhecimento da sua funcionalidade nas aplicações tecnológicas e biomédicas.⁷⁰ O aumento da disponibilidade dos produtos comerciais, acoplados a uma variedade de formas e modificações químicas da quitosana, representa uma grande oportunidade para a comunidade científica e industrial.

O presente artigo de revisão fornece uma visualização de algumas aplicações fascinantes da quitosana como biomaterial na área biomédica, tais como sistemas de liberação de fármacos a partir de matrizes de quitosana, engenharia de tecidos, quitosana como analgésico e glicosamina no combate à artrite.

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE MATRIZES DE QUITOSANA

A procura por novos sistemas de liberação controlada de fármacos tem sido muito relevante no sentido de se estabelecer alternativas terapêuticas mais eficientes, que possibilitem administrar os fármacos com mais segurança e com efeitos colaterais minimizados.⁷¹

A tecnologia de sistemas poliméricos de liberação controlada de fármacos tem sido estudada em detalhes nos últimos 30 anos com relevantes artigos de revisão.^{62,63,68} O interesse neste campo tem aumentado consideravelmente, especialmente após o sucesso comercial de produtos, tais como Lupron Depot®, Zoladex®, Norplant® e Gliadel que usam os princípios de liberação localizada e sustentada.

A quitosana tem características biofarmacêuticas interessantes,

tais como sensibilidade ao pH, biocompatibilidade e baixa toxicidade.^{72,73} Além disso, a quitosana é metabolizada por certas enzimas humanas, especialmente a lisozima, tornando-a biodegradável.⁷² Devido a estas propriedades favoráveis, o interesse da quitosana e seus derivados em aplicações de liberação de fármacos tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Em tais aplicações é extremamente importante que a quitosana seja hidrossolúvel e carregada positivamente. Estas propriedades permitem que este biopolímero interaja com polímeros carregados negativamente, macromoléculas e poliânions em meio aquoso, favorecendo a difusão de fármacos no mecanismo de liberação. Portanto, a quitosana hidrossolúvel pode ser sugerida como um interessante excipiente para administração de fármacos via oral.⁶⁸

Muitos trabalhos relacionados com o potencial de aplicações da quitosana e seus derivados podem ser encontrados na literatura. Por exemplo, tem sido mostrado que N-trimetil quitosana, ou N-carboximetil quitosana, tem a característica especial de aderir a superfícies da mucosa, sendo útil para a liberação de fármacos na mucosa.^{64,73-75} A quitosana enxertada com poli (ácido acrílico) gera um copolímero de enxerto com propriedades hidrofílicas e mucoadesivas.^{76,77}

Microesferas de quitosana enxertadas com poliacrilamida e reticuladas com glutaraldeído foram usadas para encapsular indometacina, um fármaco anti-inflamatório não esteroide, empregado no tratamento de artrite, e também para encapsular nifedipina, um bloqueador de canais de cálcio, fármaco anti-hipertensivo.⁷⁸ Matriz de N-lauril carboximetilquitosana contendo grupos hidrofóbicos e hidrofílicos foi estudada na liberação de taxol para tratamento de tecidos cancerosos.⁷⁹

Outros exemplos são relacionados à produção de vesículas poliméricas para encapsulação de compostos hidrofóbicos como bleomicina.⁸⁰

Na literatura, é bastante reportado que a velocidade de liberação de fármacos a partir de matrizes de quitosana é afetada pela mudança do pH. Estudos *in vitro*, simulando o trato gastrointestinal, revelaram que os perfis de dissolução destes sistemas dependem do tipo de matriz polimérica empregado e do pH do fluido simulado. Este comportamento foi observado no estudo *in vitro* da liberação do fármaco anti-inflamatório diclofenaco de sódio a partir de microesferas de quitosana reticuladas com glutaraldeído ou epicaloridrina e, na liberação do fármaco antiviral aciclovir a partir de microesferas de malonilquitosana reticuladas com glutaraldeído.^{71,81}

A quitosana exibe comportamento biológico favorável, tais como bioadesão, permeabilidade e características físico-químicas interessantes, que tornam este biopolímero um material único para *design* de sistemas de liberação de fármaco ocular.⁸²⁻⁸⁵

A quitosana é considerada um bom sistema de liberação de fármacos na cavidade bucal, visto que a sua atividade antibacteriana pode ser devida às interações eletrostáticas entre grupos amino e grupos aniônicos nas paredes celulares das bactérias provenientes de resíduos de ácidos carboxílicos e fosfolípidos.⁸⁶ Sistemas de liberação bucal mucoadesivos desenvolvidos por hidrogéis de quitosana parecem ser apropriados para prolongar o tempo de residência da forma farmacêutica, melhorando o efeito terapêutico no tratamento de infecções localizadas, tais como doença periodontal e estomatite.⁸⁷ Tabletes baseados em microesferas de quitosana contendo diacetato de clorexidina mostraram uma liberação prolongada do fármaco na cavidade bucal.⁸⁸

Sistemas de liberação de fármacos a partir de quitosana, tais como microesferas, lipossomas e géis, têm demonstrado possuir boas características bioadesivas e intumescem facilmente quando em contato com a mucosa nasal. Vários sais de quitosana (lactato, aspartato, glutamato e cloridrato de quitosana) mostraram liberação sustentada nasal do fármaco cloridrato de vincamicina.⁸⁹

A absorção nasal de insulina após administração de quitosana em pó foi a formulação mais efetiva para liberação nasal de insulina em carneiros, quando comparada a nanopartículas de quitosana e solução de quitosana.⁹⁰

Sistemas flutuantes de liberação de fármacos - tendo uma densidade menor do que o suco gástrico - favorecem a biodisponibilidade de fármacos na parte superior do trato gastrointestinal no tratamento de doenças gástricas. Microcápsulas ocas flutuantes de quitosana contendo melatonina resultaram num interessante sistema de liberação controlada gastrorretentivo flutuante. A maioria das microcápsulas de quitosana flutuantes tende a reter fármacos no estômago por mais de 10 h.⁹¹

A liberação sustentada de fármacos no intestino, tais como 5-fluorouracila, empregada no tratamento de carcinoma de cólon e insulina em *diabetes mellitus*, parece ser uma alternativa viável à terapia intravenosa.⁹² Foi desenvolvida uma formulação para passar pela acidez gástrica e liberar o fármaco encapsulado em períodos longos no intestino através do uso das propriedades bioadesivas da quitosana. Microcápsulas de quitosana/alginato de cálcio contendo nitrofurantoina mostraram liberação sustentada do fármaco. A liberação do fármaco no meio gástrico mostrou ser relativamente lenta quando comparada à liberação no meio intestinal.⁹³

Tem sido relatado na literatura que a quitosana é degradada pela microflora que está disponível no cólon. Devido a esta propriedade, a quitosana pode ser considerada uma matriz polimérica promissora específica para liberação de fármaco no cólon.⁹⁴⁻⁹⁶ Succinato de quitosana e ftalato de quitosana também têm sido usados com sucesso como matrizes potenciais para liberação específica de diclofenaco de sódio no cólon por via oral.⁹⁴ Sistemas para liberação no cólon contendo paracetamol, mesalazina e insulina têm sido estudados com resultados satisfatórios.⁹⁷⁻¹⁰⁰

ENGENHARIA DE TECIDOS

Engenharia de tecidos é um campo interdisciplinar que integra tecnologia e ciência para manter ou reparar os tecidos do corpo. Arcabouços (*scaffolds*) ou matrizes extracelulares são dispositivos utilizados na engenharia de tecidos como suportes que promovem a proliferação celular e o crescimento, fornecendo um ambiente estável. O conceito de engenharia de tecidos relacionado ao reparo de cartilagem foi proposto pela primeira vez por Green em 1977.¹⁰¹

A primeira aplicação clínica de engenharia de tecidos foi testada por um grupo sueco com excelentes resultados.¹⁰²

A maioria dos materiais biológicos é mais apropriada para a engenharia de tecidos do que os sintéticos, porque estes são mais compatíveis com o ambiente natural dos tecidos. Estas matrizes devem sustentar o crescimento celular, por apresentarem propriedades mecânicas condizentes com o tecido a ser reconstruído, induzir respostas celulares mais rápidas ou ainda possuírem intrinsecamente propriedades diretamente relacionadas com a remodelagem dos tecidos.¹⁰³ A estrutura do arcabouço deve possuir cinco fatores considerados desejáveis: superfície que permita adesão e crescimento celular; nenhum componente ou subproduto de sua degradação deve provocar reações inflamatórias ou tóxicas; apresentar estrutura tridimensional; a porosidade deve proporcionar elevada área superficial para interação célula-arcabouço e ter espaço para a regeneração da matriz extracelular.¹⁰⁴ A porosidade dos arcabouços influencia o desenvolvimento das células e, em combinação com as condições de cultura, a funcionalidade dos tecidos formados *in vitro*.¹⁰⁵

Nos últimos anos, a pesquisa de biomateriais funcionais tem sido dirigida para o desenvolvimento de arcabouços. Neste sentido, uma atenção considerável tem sido dada para os biomateriais à base de quitosana. Este polímero tem sido amplamente estudado para

aplicações industriais baseadas na formação de filmes e fibras e nos estudos de suas propriedades mecânicas.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

A natureza catiônica da quitosana em meio aquoso ácido é a principal responsável pelas interações eletrostáticas com glicosaminoglicanas aniônicas, proteoglicanas e outras moléculas carregadas negativamente.¹⁰⁹ Esta propriedade é de grande interesse, visto que um grande número de citocinas/fatores de crescimento está ligado às glicosaminoglicanas (principalmente com heparina e sulfato de heparana). Um arcabouço incorporando um complexo de quitosana-glicosaminoglicana pode reter e concentrar fatores secretados através da colonização de células. Além disso, a presença de resíduos de N-acetilglicosamina na quitosana também sugere bioatividades relacionadas.¹¹⁰ A lisozima é a principal enzima responsável pela degradação *in vivo* da quitosana através da hidrólise dos resíduos acetilados, embora outras enzimas proteolíticas tenham mostrado um baixo nível de atividade de degradação sobre a molécula. A velocidade de degradação da quitosana é inversamente proporcional ao grau de cristalinidade e ao grau de desacetilação. Uma correlação direta entre o grau de desacetilação da quitosana e a adesão das células tem sido observada e é considerada de grande relevância no desenvolvimento de arcabouços para engenharia de tecidos.¹¹¹

Uma importante propriedade biológica da quitosana é a resposta do tecido hospedeiro para os implantes à base de quitosana. Em geral, estes biomateriais causam uma mínima reação ao corpo estranho. A formação de tecido com granulação normal associada com angiogêneses está relacionada à resposta de cicatrização, e este efeito tem sido sugerido para estimular a integração do material implantado pelo hospedeiro.¹¹²

Outra vantagem do uso da quitosana como arcabouço é que pode ser moldada em várias formas (membranas, blocos, tubos e microesferas) e possui uma excelente habilidade para formar estruturas porosas.¹¹³ Várias composições têm sido utilizadas para produzir um arcabouço de quitosana que tenha um tamanho de poro e propriedades mecânicas desejáveis.¹¹⁴

Uma das características mais promissoras da quitosana é sua excelente habilidade para ser processada em estruturas porosas para uso em transplante de células e regeneração tecidual. As estruturas de quitosana porosa podem ser formadas por liofilização de soluções de quitosana-ácido acético em moldes apropriados.¹¹⁵ A separação do acetato de quitosana a partir da fase do cristal de gelo e a subsequente remoção do gelo por liofilização geram um material poroso cujo tamanho médio de poro pode ser controlado variando-se a velocidade de congelamento e o tamanho do cristal do gelo¹¹⁰ (Figura 3).

As propriedades mecânicas dos arcabouços de quitosana são principalmente dependentes dos tamanhos e orientações dos poros. Os ensaios mecânicos de tração das amostras hidratadas mostram que a presença de poros nas membranas tem reduzido significativamente o módulo elástico (0,1-0,5 MPa) quando comparados às membranas de quitosana não porosas (5-7 MPa). Poros com diâmetro em torno de 120 µm são obtidos congelando-se os arcabouços de quitosana rapidamente a -78 °C. As tensões máximas destas estruturas porosas ficam na faixa de 30-60 kPa.¹¹⁰

Outra propriedade importante da quitosana é a sua atividade antibacteriana intrínseca. Possíveis preparações de arcabouço à base de quitosana com outros biomateriais, tais como colágeno, gelatina e poli-hidroxialcanoato (PHA) podem ser promissoras com relação às propriedades mecânicas e de adesão de células. Assim, a quitosana oferece uma grande possibilidade para aplicação em engenharia de tecidos.¹¹⁶

Além disso, arcabouços de quitosana termicamente sensíveis processados por meio de uma tecnologia verde são também descritos na literatura como arcabouços parcialmente biodegradáveis e inteligentes para aplicações em engenharia de tecidos.^{117,118}

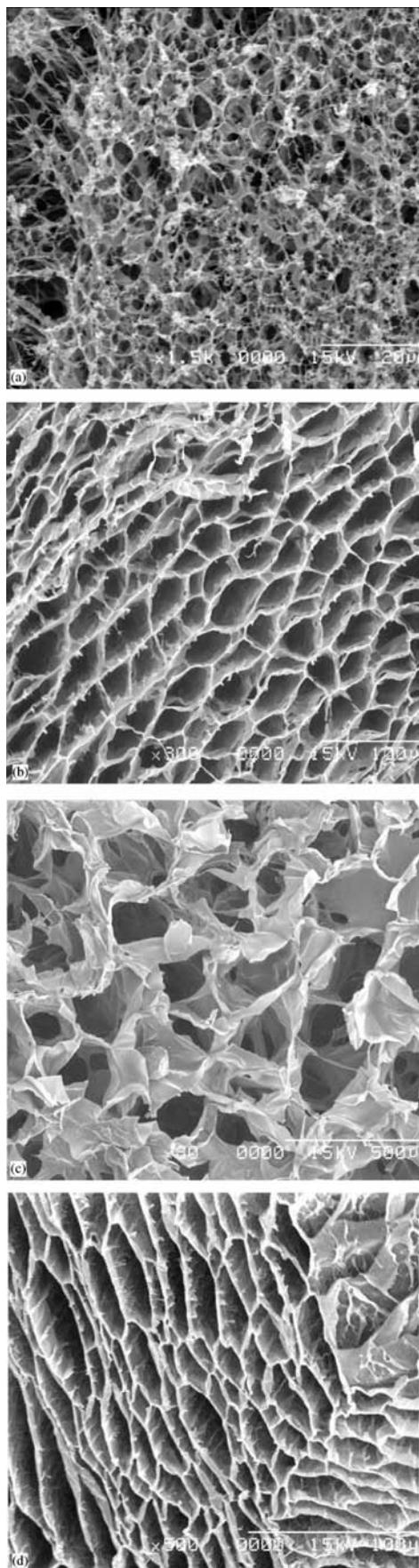


Figura 3. Microscopia eletrônica de varredura de várias formas de arcabouços de quitosana porosos. Reproduzida da ref. 110, com permissão da Elsevier Ltda.

A modificação química da quitosana através dos grupos amino e hidroxila reativos fornece um meio poderoso para prover novas atividades biológicas e modificar suas propriedades mecânicas.¹¹²

Arcabouços de quitosana não estão ainda disponíveis no mercado industrial. A maioria dos estudos recentes realizados está nos estágios iniciais de desenvolvimento com ênfase em cultura de células.¹¹⁶

QUITOSANA COMO ANALGÉSICO

Alguns investigadores têm reportado que quitina e quitosana induzem a analgesia.^{119,120} Allan *et al.* verificaram que a quitosana forneceu uma sensação refrescante, agradável e calmante tópico quando aplicada em feridas abertas.¹²⁰

Okamoto *et al.* e Shigemasa e Minami observaram em animais que quitina e quitosana aceleram a cicatrização de feridas, reduzem a frequência de tratamento, diminuem a dor e protegem a superfície da ferida. Os animais não sentiram dor quando suas feridas foram cobertas com quitina e quitosana.^{121,122}

A morfina, um fármaco usualmente recomendado para aliviar a dor de câncer, é administrada regularmente via oral. A dor episódica e temporária (tipo *breakthrough pain*) caracteriza-se por ser de curta duração (40 min), frequentemente imprevisível e por poder tornar-se rapidamente severa. O tratamento usando administração oral de opioides não é ótimo devido ao controle lento da dor. A administração parenteral fornece um controle mais rápido do alívio da dor, mas não é sempre uma opção disponível, conveniente ou preferida. A administração nasal de analgésicos oferece alívio mais rápido da dor. Assim, outras rotas não-orais de administração, tais como transmucosal, nasal ou pulmonar, podem fornecer um alívio rápido e conveniente da dor e valem a pena ser adotadas.¹²³ A rota de administração nasal parece ser o método alternativo mais conveniente para liberação de fármacos analgésicos. A morfina, entretanto, sendo hidrofílica, é pobremente absorvida via nasal. Este problema pode ser solucionado pela combinação da morfina com quitosana, um material bioadesivo que torna lenta a depuração mucociliar da morfina, permitindo mais tempo para absorção.^{90,124} Este sistema de liberação morfina-quitosana pode ser particularmente de grande benefício aos pacientes que fazem tratamento domiciliar.¹²³

A quitosana tem demonstrado melhorar as propriedades de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis.¹²⁵ Recentemente foi demonstrada a eficácia da quitosana no aumento da dissolução de naproxeno, um fármaco anti-inflamatório não esteroide muito pouco solúvel em água.¹²⁶ Zerrouk *et al.* verificaram um significativo aumento da atividade analgésica do naproxeno após administração oral em ratos usando matrizes de quitosana. Esta formulação permitiu a redução da dose requerida para obter o efeito analgésico, com uma consequente redução da incidência de efeitos adversos.¹²⁷

GLICOSAMINA NO TRATAMENTO DE ARTRITE

A unidade monomérica principal da quitosana é a D-glicosamina (2-amino-2-desoxi-D-glicose), a qual pode ser obtida industrialmente a partir da hidrólise ácida da quitina. Sulfato de glicosamina (Figura 4) tem sido usado no tratamento de doenças reumáticas, incluindo a osteoartrite.¹²⁸ A glicosamina tem sido reportada como principal remédio no combate à artrite. A comercialização deste fármaco foi de 300 milhões de dólares no período 2006 a 2008. A artrite é a inflamação das articulações, sendo sua forma mais comum a osteoartrite, também conhecida como doença degenerativa das juntas, artrite degenerativa e osteoartrose.¹²⁹

A glicosamina tem sido avaliada como um agente terapêutico para osteoartrite na Alemanha desde 1969. Direta ou indiretamente,

a glicosamina tem um papel na formação de superfícies articulares, tendões, ligamentos, fluidos sinoviais, pele, osso, unhas, válvulas do coração, vasos sanguíneos e secreções mucosas dentro dos sistemas digestivo, respiratório e urinário.^{130,131}

A glicosamina é um monossacarídeo que faz parte da síntese de glicosaminoglicanas e proteoglicanas através de condrocitos. A glicosamina serve como um substrato para a biossíntese de sulfato de condroitina e outras macromoléculas localizadas na matriz da cartilagem.¹³²

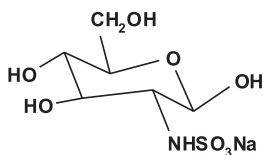


Figura 4. Estrutura do sulfato de glicosamina

CONCLUSÕES

A quitosana tem uma extensa gama de aplicações na área biomédica. Este biopolímero e seus derivados além de serem facilmente moldados em várias formas podem ser biodegradados pela lisozima, uma enzima presente no corpo humano. Assim, este biomaterial pode ser um candidato muito interessante para uso como sistema de liberação controlada para uma grande variedade de fármacos.

Arcabouços de quitosana são materiais inovadores na área de engenharia de tecidos, usados para manter ou reparar tecidos do corpo.

A glicosamina na sua forma sulfatada tem sido usada como principal fármaco no tratamento de doenças reumáticas, incluindo a osteoartrite.

A quitosana tem demonstrado ser eficaz como analgésico no tratamento de feridas abertas. Este biopolímero, quando associado a fármacos analgésicos como a morfina e a anti-inflamatórios como o naproxeno, melhora a biodisponibilidade e a atividade analgésica destes fármacos.

Estas propriedades, junto com a não-toxicidade, tornam a quitosana um fascinante e promissor biomaterial para a indústria farmacêutica, para aplicações presentes e futuras.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelas bolsas de produtividade concedidas e à Elsevier Ltda pela permissão do uso de material bibliográfico.

REFERÊNCIAS

1. Ayala, G. G.; Malinconico, M.; Laurienzo, P.; *Molecules* **2008**, *13*, 2069.
2. Hein, S.; Wang, K.; Stevens, W. F.; Kjems J.; *Mater. Sci. Technol.* **2008**, *24*, 1053.
3. Muzzarelli, R. A. A.; *Natural Chelating Polymers*, Pergamon: Oxford, 1973, p. 1-254.
4. Roberts, G. A. F.; *Chitin Chemistry*, Mac Millan Press Ltd: London, 1992, p. 1-350.
5. Kumar, M. N. V. R.; *React. Funct. Polym.* **2000**, *46*, 1.
6. Mathur, N. K.; Narang, C. K.; *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 938.
7. Brugnerotto, J.; Lizardi, J.; Goycoolea, F. M.; Argüelles-Monal, W.; Desbrières, J.; Rinaudo, M.; *Polymer* **2001**, *42*, 3569.
8. Li, Q.; Dunn, E. T.; Grandmaison, E. W.; Goosen, M. F. A.; *J. Bioactive Comp. Polym.* **1992**, *7*, 370.
9. Monteiro Jr., O. A. C.; Airoidi, C.; *Int. J. Biol. Macromol.* **1999**, *26*, 119.
10. Oshita, K.; Gao, Y. H.; Oshima, M.; Motomizu, S.; *Anal. Chim. Acta* **2003**, *480*, 239.
11. Hsien, T. Y.; Rorrer, G. L.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, *36*, 3631.
12. Laus, R.; Laranjeira, M. C. M.; Martins, A. O.; Fávère, V. T.; Pedrosa, R. C.; Benassi, J. C.; Geremias, R.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 34.
13. Kumbhar, S. G.; Kulkarni, A. R.; Aminabhvi, T. M.; *J. Microencapsul.* **2002**, *19*, 173.
14. Cui, Z.; Xiang, Y.; Si, J.; Yang, M.; Zhang, Q.; Zhang, T.; *Carbohydr. Polym.* **2008**, *73*, 111.
15. Tonhi, E.; Peplis, A. M. G.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 943.
16. Prashanth, K. V. H.; Tharanathan, R. N.; *Trends Food Sci. Technol.* **2007**, *18*, 117.
17. Justi, K. C.; Laranjeira, M. C. M.; Neves, A.; Mangrich, A. S.; Fávère, V. T.; *Polymer* **2004**, *45*, 6285.
18. Martins, A. O.; Silva, E. L.; Carasek, E.; Gonçalves, N. S.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; *Anal. Chim. Acta* **2004**, *521*, 157.
19. Martins, A. O.; Silva, E. L.; Carasek, E.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; *Talanta* **2004**, *63*, 397.
20. Rodrigues, C. A.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; *Polymer* **1998**, *39*, 512.
21. Coelho, T. C.; Laus, R.; Mangrich, A. S.; Fávère, V. T.; Laranjeira, M. C. M.; *React. Funct. Polym.* **2008**, *67*, 468.
22. Ding, S.; Zhang, X.; Yuting, X.; Wang, F.; Ma, S.; Peng, Q.; Zhang, W.; *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 357.
23. Varma, A. J.; Deshpande, S. V.; Kennedy, J. F.; *Carbohydr. Polym.* **2004**, *55*, 77.
24. Spinelli, V. A.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; *React. Funct. Polym.* **2004**, *61*, 347.
25. Sun, S.; Wang, A.; *Sep. Purif. Technol.* **2006**, *51*, 409.
26. Birlik, E.; Ersöz, A.; Denizli, A.; Say, R.; *Anal. Chim. Acta* **2006**, *565*, 145.
27. Sabarudin, A.; Lenghor, N.; Oshima, M.; Hakim, L.; Takayanagi, T.; Gao, Y.-H.; Motomizu, S.; *Talanta* **2007**, *72*, 1609.
28. Oshita, K.; Oshima, M.; Gao, Y.; Lee, K. H.; Motomizu, S.; *Anal. Chim. Acta* **2003**, *480*, 239.
29. Jayakumar, R.; Nwe, N.; Tokura, S.; Tamura, H.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2007**, *40*, 175.
30. Valgas, S.; Gonçalves, V. L.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; Pedrosa, R. C.; *Macromol. Symp.* **2005**, *229*, 246.
31. Vasconcelos, H. L.; Camargo, T. P.; Gonçalves, N. S.; Neves, A.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; *React. Funct. Polym.* **2008**, *68*, 572.
32. Sabarudin, A.; Oshima, M.; Takayanagi, T.; Hakima, L.; Oshita, K.; Gao, Y. H.; Motomizu, S.; *Anal. Chim. Acta* **2007**, *581*, 214.
33. Li, Q.; Dunn, E. T.; Grandmaison, E. W.; Goosen, M. F. A.; *J. Bioact. Comp. Polym.* **1992**, *7*, 370.
34. No, H. K.; Meyers, S. P.; *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **2000**, *163*, 1.
35. Fávère, V. T.; Hinze, W. L.; *J. Colloid Interf. Sci.* **2009**, *330*, 38.
36. Ahmad, A. L.; Sumathi, S.; Hameed, B. H.; *Water Res.* **2005**, *39*, 2483.
37. Rorrer, G. L.; Hsien, T. Y.; Way, J. D.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **1993**, *32*, 2170.
38. Guibal, E.; Milot, C.; Tobin, J. M.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, *37*, 1454.
39. Mitani, T.; Nakajima, C.; Sungkono, I. E.; Ishii, H.; *J. Environ. Sci. Health Part A* **1995**, *30*, 669.
40. Hsien, T.-Y.; Rorrer, G. L.; *Sep. Sci. Technol.* **1995**, *30*, 2455.
41. Kawamura, Y.; Yoshida, Asai, H. S.; Tanibe, H.; *J. Chem. Eng. Jpn.* **1998**, *31*, 1.
42. Ngah, W. S. W.; Endud, C. S.; Mayanar, R.; *React. Funct. Polym.* **2002**, *50*, 181.
43. van der Lubben, I. M.; Verhoef, J. C.; Borchard, G.; Junginger, H. E. Em *Chitosan per os: from dietary supplement to drug carrier*; Muzzarelli, R. A. A., ed.; Atec: Grottammare, 2000.
44. López-León, T.; Carvalho, E. L. S.; Seijo, B.; Ortega-Vinuesa, J. L.;

- Bastos-González, D. J.; *Colloid Interf. Sci.* **2005**, *283*, 344.
45. Muzzarelli, R. A. A.; Tanfani, F.; Emanuelli, M.; Gentile, S.; *J. Appl. Biochem.* **1980**, *2*, 380.
46. Modrzejewska, Z.; Kaminski, W.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 4946.
47. Wang, X. P.; Shen, Z. Q.; *Polym. Int.* **2000**, *49*, 1426.
48. Mi, F.-L.; Shyu, S.-S.; Wu, Y.-B.; Lee, S.-T.; Shyong, J.-Y.; Huang, R.-N.; *Biomaterials* **2001**, *22*, 165.
49. Denkbas, E. B.; Odabasi, M.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *76*, 1637.
50. Amaike, M.; Senoo, Y.; Yamamoto, H.; *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 287.
51. Yoshida, H.; Okamoto, A.; Kataoka, T.; *Chem. Eng. Sci.* **1993**, *48*, 2267.
52. Agboh, O. C.; Quin, Y.; *Polym. Adv. Technol.* **1997**, *8*, 355.
53. Vincent, T.; Guibal, E.; *Solvent Extr. Ion Exch.* **2000**, *18*, 1241.
54. Vincent, T.; Guibal, E.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 1406.
55. Vitali, L.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; Gonçalves, N. S.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 1400.
56. Kim, S. K.; Park, P. J.; Yang, H. P.; Hanm, S. S.; *Drug Res.* **2001**, *51*, 769.
57. Jeon, Y. J.; Shahdi, F.; Kim, S. K.; *Food Rev. Int.* **2000**, *16*, 159.
58. George, M.; Abraham, T. E.; *J. Control. Release* **2006**, *114*, 1.
59. Kim, S.-K.; Mendis; E.; *Food Res. Int.* **2006**, *39*, 383.
60. Khor, E.; *Curr. Opin Solid ST. M.* **2002**, *6*, 313.
61. Laurentino, A. C.; Parize, A. L.; Laranjeira, M. C. M.; Martins, A. R.; Mayer, N. M.; Fávère, V. T.; *Process Saf. Environ.* **2007**, *85*, 327.
62. Sinha, V. R.; Singla, A. K.; Wadhawan, S.; Kaushik, R.; Kumria, R.; Bansal, K.; Dhawan, S.; *Int. J. Pharm.* **2004**, *274*, 1.
63. Senel, S.; McClure, S. J.; *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2004**, *56*, 1467.
64. Jayakumara, R.; Prabaharana, M.; Reis, R. L.; Mano, J. F.; *Carbohydr. Polym.* **2005**, *62*, 142.
65. Muzzarelli, R. A. A.; *Carbohydr. Polym.* **2009**, *76*, 167.
66. Crini, G.; Badot, P.-M.; *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 399.
67. Alves, N. M.; Mano, J. F.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2007**, *43*, 401.
68. Prabaharan; M.; *J. Biomater. Appl.* **2008**, *23*, 5.
69. <http://www.marketresearch.com/map/prod/1473672.html>, acessada em Janeiro 2009.
70. Ajun, W.; Yan, S.; Li, G.; Huili, L.; *Carbohydr. Polym.* **2009**, *75*, 566.
71. Stulzer, H. K.; Lacerda, L.; Tagliari, M. P.; Silva, M. A. S.; Fávère, V. T.; Laranjeira, M. C. M.; *Carbohydr. Polym.* **2008**, *73*, 490.
72. Muzzarelli, R. A. A.; *Cell Mol. Life Sci.* **1997**, *53*, 131.
73. Bersch, P. C.; Nies, B.; Liebendorfer, A.; *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1995**, *6*, 231.
74. Lueben, H. L.; Leeuw, B. J. D.; Langemeyer, B. W.; Boer, A. G. D.; Verhoef, J. C.; Junginger, H. E.; *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 1668.
75. Thanou, M.; Nihot, T.; Jansen, M.; Verhoef, J. C.; Junginger, H. E.; *J. Pharm. Sci.* **2001**, *90*, 38.
76. Sun, T.; Xu, P.; Liu, Q.; Xue, J.; Xie, W.; *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 189.
77. Jiang, H. Y.; Ding, X. Y.; Ge, H.; Yuan, Y.; Yang, C.; *Biomaterials* **2002**, *23*, 3193.
78. Kumbar, S. G.; Soppimath, K. S.; Aminabhavi, T. M.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, *87*, 1525.
79. Yoshioka, H.; Nonaka, K.; Fukuda, K.; Kazama, S.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, *59*, 1901.
80. Miwa, A.; Ishibe, A.; Nakano, M.; Yamahira, T.; Itai, S.; Jinno, S.; Kawahara, H.; *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1844.
81. Gonçalves, V. L.; Laranjeira, M. C. M.; Fávère, V. T.; *Polím.: Ciênc. Tecnol.* **2005**, *15*, 6.
82. Lonso, M. J.; Sanchez A.; *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, *55*, 1451.
83. Kaur, I.; Smitha, R.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2002**, *28*, 353.
84. Genta, I.; Conti, B.; Perugini, P.; Pavanetto, F.; Spadaro, A.; Puglisi, G.; *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 737.
85. Muthusamy, K.; Ravi, T. K.; Govindharajan, G.; Gopalakrishnan, S.; *Ind. J. Pharm. Educ.* **2004**, *38*, 138.
86. Seo, H.; Shoji, A.; Isoh, Y.; Kawamura, M.; Sakagami, Y. Em *Antibacterial fiber blended with chitosan*; Karnicki, Z. S.; Brzeski, M. M.; Bykowski, P. J.; Wojtasz- Pajak, A., eds.; Chitin world Wirtschaftsverlag: Germany, 1994.
87. Needleman, I. G.; Smales, F. C.; *Biomaterials* **1995**, *16*, 617
88. Giunchedi, P.; Juliano, C.; Gavini, E.; Cossu, M.; Sorrenti, M.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2002**, *53*, 233,
89. Cerehiara, T.; Luppi, B.; Bigucei, F.; Zeechi, V.; *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, *55*, 1623.
90. Ilum, L.; Jabbal-Gill, I.; Hinchcliffe, M.; Fisher, A. N.; Davis, S. S.; *Adv Drug Deliver. Rev.* **2001**, *23*, 81.
91. Patel, J. K.; Bodar, M. S.; Amin, A. F.; Patel, M. M.; *Indian J. Pharm. Sci.* **2004**, *66*, 300.
92. Ramdas, M.; Dileep, K. J.; Anitha, Y.; Paul, W.; Sharma, C. P.; *J. Biomater. Appl.* **1999**, *1*, 290.
93. Hari, P. R.; Chandy, T.; Sharma, C. P.; *J. Microencapsul.* **1996**, *13*, 319.
94. Aiedeh, K.; Taha, M. O.; *Arch. Pharm.* **1999**, *332*, 103.
95. Bigucci, F.; Luppi, B.; Cerchiara, T.; Sorrenti, M.; Bettinetti, G.; Rodriguez, L.; Zecchi, V.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, *35*, 435.
96. Nunthanid, J.; Luangtana-anan, M.; Sriamornsak, P.; Limmatvapirat, S.; Huanbutta, K.; Puttipipatkachorn, S.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 356.
97. Sinha, V. R.; Kumria, R.; *Int. J. Pharm.* **2002**, *249*, 23.
98. Tozaki, H.; Odoriba, T.; Okada, N.; Fujita, T.; Terabe, A.; Suzuki, T.; Okabe, S.; Muranishi, S.; Yamamoto, A.; *J. Control. Rel.* **2002**, *82*, 51.
99. Tozaki, H. J.; *Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 1016.
100. Zhang, H.; Alsarra, I. A.; Neau, S. H.; *Int. J. Pharm.* **2002**, *239*, 197.
101. Green, W. T.; *Clin. Orthop. Relat. Res.* **1977**, *124*, 237.
102. Britberg, M.; Lindahl, A.; Nilsson, A.; Ohlsson, C.; Isaksson, O.; Peterson, L.; *New Engl. J. Med.* **1994**, *331*, 889.
103. Partridge, K.; Yang, X.; Clarke, N. M. P.; Okubo, Y.; Bessho, K.; Sebald, W.; Howdle, S. M.; Shakesheff, K. M.; Oreffo, R. O. C.; *Biochem. Bioph. Res. Co.* **2002**, *292*, 144.
104. Tamai, N.; Myoui, A.; Tomita, T.; Nakase, T.; Tanaka, J.; Ochi, T.; Yoshikawa, H.; *J. Biomed. Mater. Res.* **2002**, *59*, 110.
105. Gomes, M. E.; Sikavitsas, V. I.; Behraves, E.; Reis, R. L.; Mikos, A. G.; *J. Biomed. Mater. Res. A* **2003**, *67*, 87.
106. Hirano, S.; Midorikawa, T.; *Biomaterials* **1998**, *19*, 293.
107. Qin, Y.; Agboh, O. C.; *Med. Dev. Technol.* **1998**, *9*, 24.
108. Rathke, T. D.; Hudson, S. M.; *Rev. Macromol. Chem. Phys.* **1994**, *C34*, 375.
109. Chandy, T.; Sharma, C.; *Biomater. Artif. Cell. Artif. Organs* **1990**, *18*, 1.
110. Suh, J.-K. F.; Matthew, H. W. T.; *Biomaterials* **2000**, *21*, 2589.
111. Hirano, S.; Tsuchida, H.; Nagao, N.; *Biomaterials* **1989**, *10*, 574.
112. Kim, I.-Y.; Seo, S.-J.; Moon, H.-S.; Yoo, M.-K.; Park, I.-Y.; Kim, B.-C.; Cho, C.-S.; *Biotechnol. Adv.* **2008**, *26*, 1.
113. Tan, H.; Wu, J.; Lao, L.; Gao, C.; *Acta Biomater.* **2009**, *5*, 328.
114. Hsieh, W. C.; Chang, C. P.; Lin, S. M.; *Colloid. Surf. B* **2007**, *57*, 250.
115. Madihally, S. V.; Matthew, H. W.; *Biomaterials* **1999**, *20*, 1133.
116. Austin, K.; *MMG 445 Basic Biotechnol.* **2007**, *3*, 62.
117. Temtem, M.; Casimiro, T.; Mano, J. F.; Aguiar-Ricardo, A.; *Green Chem.* **2007**, *9*, 75.
118. Duarte, A. R. C.; Mano, J. F.; Reis, R. L.; *Eur. Polym. J.* **2009**, *45*, 141.
119. Silva, H. S. R. C.; Santos, K. S. C. R.; Ferreira, E. I.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 776.
120. Allan, G. G.; Altman, L. C.; Bensinger, R. E.; Gosh, D. K.; Hirabayasi, Y.; Neogi, S. Em *Chitin, Chitosan and Related Enzymes*; Zikakis, J. P., ed.; Academic Press: Orlando, 1984.
121. Okamoto, Y.; Shibazaki, K.; Minami, S.; Matsuhashi, A.; Tanioka, S.; Shigemasa, Y.; *J. Vet. Med. Sci.* **1995**, *5*, 851.
122. Shigemasa, Y.; Minami, S.; *Biotech. Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* **1996**, *13*, 383.

123. Pavis, H.; Wilcock, A. Edgecombe, J.; Carr, D.; Manderson, C.; Church, A.; Fisher, A.; *J. Pain Symptom Manag.* **2002**, *24*, 598.
124. Illum, L.; Farraj, N. F.; Davis, S. S.; *Pharm. Res.* **1994**, *11*, 1186.
125. Shiraishi, S.; Arahira, M.; Imai, T. ; Otagiri, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 185.
126. Mestrelli, F.; Zerrouk, N.; Chemtob, C.; Mura, P.; *Int. J. Pharm* **2004**, *271*, 257.
127. Zerrouk, N.; Mennini, N.; Maestrelli, F.; Chemtob, C.; Mura, P.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, *57*, 93.
128. <http://www.pharmainfo.net/reviews/pharmaceutical-significance-chitosan-review>, acessada em Janeiro 2009.
129. Mazieres, B.; Combe, B.; Van, A. P.; Tondut, J.; Grynfeldt, M.; *J. Rheumatol.* **2001**, *28*, 173.
130. http://www.worksafebc.com/health_care_providers/Assets/PDF/glucosamine.pdf, acessada em Janeiro 2009.
131. Carter, I. R.; *J. Fam. Practice.* **2001**, *50*, 394.
132. Arnold, E. L.; Arnold, W. J.; Brief, A. A.; Maurer, S. G.; Di Cesare, P. E.; *J. Am. Acad. Ortho. Surg.* **2001**, *9*, 352