

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA
E ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Breno de Medeiros Lucena

**DESENVOLVIMENTO DE TUBOS DE QUITOSANA PARA USO COMO PRÓTESE
TRAQUEOBRÔNQUICA**

Campina Grande – PB

2017

Breno de Medeiros Lucena

**DESENVOLVIMENTO DE TUBOS DE QUITOSANA PARA USO COMO PRÓTESE
TRAQUEOBRÔNQUICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito parcial à obtenção do título de **Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais**.

Orientador: Prof. Dr. MARCUS VINÍCIUS LIA FOOK

Campina Grande – PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFCG

L935d Lucena, Breno de Medeiros.
Desenvolvimento de tubos de quitosona para uso como prótese traqueobrônquica / Breno de Medeiros Lucena. – Campina Grande, 2017.
72 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, 2017.
"Orientação: Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook".
Referências.

1. Quitosana. 2. Polímeros Biodegradáveis. 3. Aplicações Médicas.
I. Fook, Marcus Vinicius Lia. II. Título.

CDU 677.473(043)

VITAE DO CANDIDATO

Breno de Medeiros Lucena

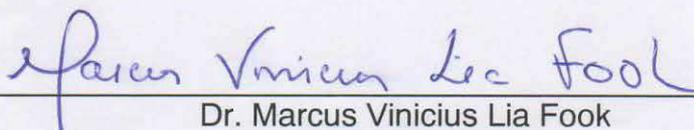
- Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba, Campus II, Campina Grande, Paraíba, em Setembro de 1997.
- Residência Médica em Cirurgia Geral no Hospital Barão de Lucena pela Fundação de Saúde Amauri de Medeiros (FUSAM) no período de 20 de Março de 1998 a 20 de Março de 2000.
- Residência Médica em Cirurgia Vascular no Hospital Barão de Lucena pela Fundação de Saúde Amauri de Medeiros (FUSAM) no período de 01 de Março de 2001 a 28 de Março de 2003.
- Estágio de Angiorradiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular no Hospital das Clínicas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) no período de 05 de Janeiro de 2004 a 30 de Dezembro de 2005.
- Título de Especialista em Cirurgia Vascular pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) em 20 de Setembro de 2009.
- Título de Especialista em Radiologia Intervencionista e Angiorradiologia pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) em 22 de Agosto de 2010.
- Professor Concursado do Magistério Superior, Classe A - Auxiliar I, da Disciplina de Atenção ao Paciente Cirúrgico da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).
- Preceptor do Estágio Curricular do Internato de Cirurgia do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

BRENO DE MEDEIROS LUCENA

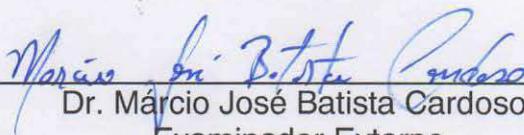
**DESENVOLVIMENTO DE TUBOS DE QUITOSANA PARA USO COMO
PRÓTESE TRAQUEOBRÔNQUICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito parcial à obtenção do título de **Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais**.

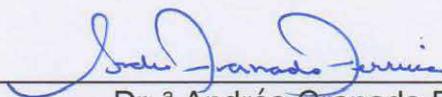
Aprovado em: 14/12/2017



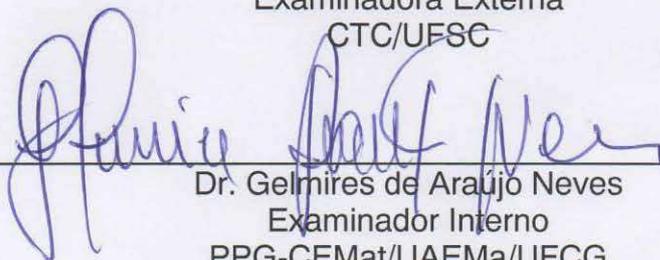
Dr. Marcus Vinicius Lia Fook
Orientador
PPG-CEMat/UAEMa/UFMG



Dr. Márcio José Batista Cardoso
Examinador Externo
PDJ/PVE



Dr.ª Andréa Granada Ferreira
Examinadora Externa
CTC/UFSC



Dr. Gelmires de Araújo Neves
Examinador Interno
PPG-CEMat/UAEMa/UFMG

À Deus pela permissão da vida e do aprendizado. Aos meus queridos pais pelos valores que forjaram meu caráter. À minha amada esposa pelo apoio e incentivo.

DEDICO.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, inteligência suprema, causa primeira de todas as coisas, referência maior de minha existência, fonte de força e ânimo, agradeço a saúde, a serenidade e a paz de espírito sem as quais nada seria possível.

Aos meus pais, **Cícera de Medeiros Lucena e Abel Manoel de Lucena** (*in memoriam*) pelo exemplo de caráter, persistência e resiliência, pelo profundo amor, zelo desmedido e vigilância ostensiva que forjaram minha personalidade e alimentaram minha força de vontade.

À minha amada esposa **Orianna Cabral Souto Gouveia Lucena** pelo incentivo constante e presença indispensável, sempre organizando minha vida, dando-me a tranquilidade necessária para prosseguir.

Aos meus sogros, **Petrônio Souto Gouveia e Maria de Fátima Cabral Souto Gouveia** pela joia que me confiaram.

Aos meus filhos, **Maria Clara Gouveia Lucena, Maria Cecília Gouveia Lucena e Abel Gouveia Lucena** por simplesmente existirem, abrilhantando o significado da minha existência.

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Marcus Vinícius Lia Fook** pela amizade e confiança com os quais contribuiu para uma imensa progressão na minha vida acadêmica e pessoal.

Aos queridos professores do CERTBIO, em especial ao Prof. Dr. **Wladymyr Jefferson Bacalhau de Sousa**, pela amizade, disponibilidade, compreensão, capricho e profundo interesse, ajudando-me sempre da melhor forma e traçando sempre o melhor caminho a ser seguido.

Aos amigos que fui conquistando nesse período e que também me ajudaram grandemente, a exemplo das importantes orientações do **Prof. Dr. Rosseberg Cardoso** e do trabalho minucioso e dedicado de **André Junior e Thiago Caju**, além do grande profissionalismo e simpatia de **Tânia e Paulinha**.

Por fim, ao grupo de Biomateriais – CERTBIO, aos demais funcionários da Engenharia de Materiais, aos meus colegas de mestrado e demais mestrandos, doutorandos e alunos, além de todos os demais familiares e amigos, A MINHA ETERNA GRATIDÃO!

“O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário”

Albert Einstein

RESUMO

A substituição dos polímeros sintéticos, por polímeros naturais, biodegradáveis, atóxicos e biocompatíveis, a exemplo da quitosana, pode resultar na obtenção de um produto que atenua a resposta imunológica, além de não haver a necessidade de reintervenções cirúrgicas. Ainda nesse contexto, já se sabe que o uso dos biomateriais têm se mostrado muito relevante no sentido de suprir a necessidade de regeneração, possibilitando o reparo e crescimento dos tecidos nas áreas afetadas por lesões ou doenças. Dentro da atividade médica podem-se destacar algumas intervenções como: o manejo das vias aéreas, o tratamento das doenças estenosantes do esôfago e as cirurgias arteriais. Desta forma, o presente trabalho possui como objetivo desenvolver dispositivos tubulares de quitosana para utilização como biomateriais e comparar com tubos comerciais não biodegradáveis utilizados na área médica. Os tubos foram obtidos utilizando o método de *dip-coating* com a coagulação da quitosana em solução de hidróxido de sódio, e foram caracterizados por Microscopia Óptica (MO); Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR); Ensaio Mecânico de Tração; Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato; Grau de Intumescimento (GI); Ensaio de Biodegradação *in vitro* e Citotoxicidade. Por meio da técnica de MO foi possível observar uniformidade nas paredes do tubo de quitosana obtido. Com a técnica de FTIR verificou-se que ocorreu interação entre a quitosana e o plastificante utilizado e que o tubo comercial estudado é de polidimetilsiloxano. O ensaio mecânico de tração demonstrou que o módulo elástico dos tubos comerciais foi superior ao dos tubos obtidos nesta pesquisa. Os resultados de Molhabilidade por ângulo de contato sugeriram que o tubo de quitosana apresenta um perfil hidrofílico, enquanto o tubo comercial é hidrofóbico e por esta razão o Grau de Intumescimento foi maior nos tubos de quitosana. Quanto ao ensaio de Biodegradação, observou-se que as amostras em lisozima apresentaram uma maior perda de massa. O ensaio de Citotoxicidade confirmou a biocompatibilidade do material. Baseado nos resultados pode-se concluir que é possível obter tubos biodegradáveis de quitosana para serem aplicados como biomaterial.

Palavras – Chaves: Quitosana. Polímeros biodegradáveis. Aplicações Médicas.

ABSTRACT

The substitution of synthetic polymers by natural, biodegradable, non-toxic and biocompatible polymers, such as chitosan, may result in the production of a product that attenuates the immune response, is biodegradable, bioabsorbable and serves the purpose it has been proposed. the need for surgical reintervention. Also in this context, it is already known that the use of biomaterials have been very relevant in the sense of supplying the need for regeneration, repair and growth of the tissues in the areas affected by injuries or diseases. Within the medical activity can be highlighted some interventions such as: management of the airways, treatment of stenotic diseases of the esophagus and arterial surgeries. Thus, the present work aims to develop tubular chitosan devices for use as biomaterials and to compare with non-biodegradable commercial tubes used in the medical area. The tubes were obtained using the dip-coating method with the coagulation of chitosan in sodium hydroxide solution and were characterized by Optical Microscopy (MO); Spectroscopy in the Infrared Region with Fourier Transform (FTIR); Mechanical Traction Test; Wettability by Contact Angle Measurement; Degree of Swelling (GI); In vitro Biodegradation and Cytotoxicity Assay. By means of the MO technique it was possible to observe uniformity in the walls of the obtained chitosan tube. With the FTIR technique it was verified that interaction occurred between the chitosan and the plasticiser used and that the commercial tube studied is polydimethylsiloxane. The mechanical tensile test demonstrated that the elastic modulus of the commercial tubes is superior to the tubes obtained in this research. The results of Wettability by contact angle suggested that the chitosan tube presents a hydrophilic profile, while the commercial tube is hydrophobic and for this reason the degree of swelling was higher in the chitosan tubes. As for the Biodegradation test, it was observed that the samples in lysozyme presented a greater loss of mass. The Cytotoxicity assay confirmed the biocompatibility of the material. Based on the results it can be concluded that it is possible to obtain biodegradable chitosan tubes to be applied as biomaterial.

Keywords: Chitosan. Biomaterials. Medical Applications.

PUBLICAÇÕES

LUCENA, B. M.; SOUSA, W. J. B.; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L.; BEZERRA JUNIOR, A. G.; CARDOSO, M. J. B.; PEDROSA, T. C. DISPOSITIVO TUBULAR DE QUITOSANA PARA USO COMO PRÓTESE TRAQUEOBRÔNQUICA, 2017. Categoria: Produto. Instituição onde foi depositada: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. País: Brasil. Natureza: Patente de Invenção. Número do registro: BR10201702377. Número do depósito PCT: 2940916170985348. Data de depósito: 06/11/2017. Depositante/Titular: Universidade Federal de Campina Grande.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da fórmula química da quitina e da quitosana	20
Figura 2 - Vias aéreas superiores	22
Figura 3 - Vias aéreas inferiores.	24
Figura 4 - Representação esquemática da utilização de Via Aérea Artificial (VAA) conectado ao paciente.	28
Figura 5 - Tubo endotraqueal (TOT).	29
Figura 6 - Traqueostomia.	31
Figura 7 - Estrutura anatômica do esôfago.	34
Figura 8 - Tubo Celestin.	35
Figura 9 - Fluxograma simplificado da elaboração dos tubos de quitosana	40
Figura 10 - Amostras.	41
Figura 11 - Aparelho goniômetro.	44
Figura 12 - Tubos de quitosana sem plastificante. A) Após o processamento; B) Após 48 hs	46
Figura 13 - Tubos obtidos inicialmente.	47
Figura 14 - Microscopia Ótica da superfície dos tubos. A) Magnificação de 50x; B) Magnificação de 200x.	47
Figura 15 – Imagens de Microscopia Ótica dos tubos de quitosana com magnificação de 20x, com as respectivas medidas da espessura da parede do tubo. A) Vista superior do tubo; B) Corte transversal.	48
Figura 16 - Imagens de Microscopia Ótica do tubo comercial com magnificação de 20x, com as respectivas medidas da espessura da parede do tubo.	49
Figura 17 - Espectro de FTIR da Quitosana em Pó.	50
Figura 18 - Espectro de FTIR da Glicerina	51
Figura 19 - Espectro de FTIR do Tubo de quitosana	52
Figura 20 - Espectro de FTIR do Tubo de quitosana	53
Figura 21 - Imagem representativa da análise na formação da gota no aparelho goniômetro, para a amostra (T).	55
Figura 22 - Imagem representativa da análise na formação da gota no aparelho goniômetro, para as amostras do tubo comercial	56
Figura 23 - Grau de Intumescimento do tubo de quitosana e do tubo comercial	58

Figura 24 - Biodegradação em solução de PBS do tubo de quitosana nos intervalos 7, 14, 21 dias	59
Figura 25 - Biodegradação em solução de lisozima do tubo de quitosana nos intervalos 7, 14, 21 dias	59
Figura 26 - Viabilidade celular do tubo de quitosana	60

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Codificação das amostras.	41
Tabela 2 - Teste de Homogeneidade de Variância.	49
Tabela 3 - Bandas de Absorção referentes aos grupos funcionais presentes na norma NF S99-401:199.....	53
Tabela 4 - Resistência à tração em relação ao tubo de quitosana e o tubo comercial.	54
Tabela 5 - Análise da Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFMG - Universidade Federal de Campina Grande

CERTBIO - Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste

MO - Microscopia Óptica

MEV- Microscopia Eletrônica de Varredura

EDS - Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X

FTIR - Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier

GI - Grau de Intumescimento

IOT - Intubação Endotraqueal

TOT - Tubo Endotraqueal ou Orotraqueal

VAS - Vias Aéreas Superiores

VAI - Vias Aéreas Inferiores

O₂ - Oxigênio

CO₂ - Gás Carbônico

VAA - Via Aérea Artificial

VM - Ventilação Mecânica

TQT - Tubo de Traqueostomia

CH₃COOH - Ácido Acético

NaOH - Hidróxido de Sódio

PBS - Phosphate Buffered Saline

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	Biomateriais	19
2.2	Quitosana	18
2.2.1	Aplicação na área médica dos Biomateriais	21
2.3	Anatomia do sistema respiratório	21
2.3.1	Vias Aéreas Superiores	22
2.3.2	Vias Aéreas Inferiores.....	24
2.3.3	Mecânica ventilatória	25
2.3.4	Via aérea artificial	27
2.3.5	Intubação endotraqueal ou orotraqueal (IOT)	28
2.3.6	Traqueostomia.....	30
2.3.7	Endopróteses	32
2.4	Sistema Digestório	33
2.5	Vasos Sanguíneos	36
3.1	Local da Pesquisa	38
3.2	Materiais.....	38
3.2.1	Reagentes	38
3.3	Métodos.....	38
3.3.1	Obtenção da solução de quitosana.....	38
3.3.2	Preparação da solução coagulante.....	39
3.3.3	Obtenção dos tubos de quitosana	39
4.4	Amostra	41
3.5	Caracterizações.....	41
3.5.1	Microscopia Ótica (MO)	42
3.5.2	Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	42
3.5.3	Ensaio Mecânico de Tração	42
3.5.4	Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato.....	43
3.5.5	Grau de Intumescimento.....	44
3.5.6	Biodegradação Enzimática	45
3.6.7	Citotoxicidade	45

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
4.1	Fase Exploratória	46
4.2	Microscopia Ótica (MO)	47
4.3	Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	50
4.4	Ensaio Mecânico de Tração	54
4.5	Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato.....	55
4.6	Intumescimento	57
4.7	Biodegradação Enzimática	58
4.8	Citotoxicidade	60
5	CONCLUSÃO	62
6	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	63
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1 INTRODUÇÃO

A quitosana é um biopolímero, de baixo custo, renovável e biodegradável, que possui importância econômica e ambiental por ser obtido a partir da desacetilação parcial da quitina, material este, existente principalmente nas carapaças de crustáceos, representando o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza. Um detalhe importante é que a quitosana pode ser moldada em diversas formas como membranas, blocos, arcabouços, fibras, microesferas e tubos e que a mesma pode ser aplicada em diversas áreas da saúde (Nwe, Furuike e Tamura, 2009; Lizardi-Mendonza, Monal e Valencia, 2016; Bedian *et al.*, 2017; Verlee, Mincke, Stevens, 2017).

Neste campo de estudos, dependendo da aplicação, se faz necessário o desenvolvimento de dispositivos que sejam biocompatíveis para que favoreçam a redução da resposta imunológica e biodegradáveis para que não haja necessidade de reintervenções cirúrgicas para reposicionamentos ou retirada do dispositivo implantado. Ainda nesse contexto, já se sabe que o uso dos biomateriais tem se mostrado muito relevante também no sentido de suprir a necessidade de regeneração, reparo e crescimento dos tecidos nas áreas afetadas por lesões ou doenças, possibilitando a formação de novos tecidos a fim de serem incorporados ao sistema biológico (Anjos *et al.*, 2007; Ratner *et al.*, 2012; Sessegolo, 2013).

Dentro da atividade médica podem-se destacar algumas intervenções como: o manejo das vias aéreas; o tratamento das doenças estenosantes do esôfago e as cirurgias arteriais como sendo importantes intervenções médicas onde ocorre a necessidade de dispositivos tubulares específicos que são implantados, ora na luz do órgão afetado visando manter sua forma, ora em substituição a estes órgãos.

A intubação endotraqueal (IOT), por exemplo, é uma das intervenções de vias aéreas mais executadas, sendo um procedimento no qual se posiciona uma prótese denominada “cânula endotraqueal” no interior do aparelho respiratório com o auxílio de instrumentos ópticos específicos, a fim de se manter a perviedade das vias aéreas e oferecer uma assistência ventilatória naqueles indivíduos que se encontram impossibilitados de respirar espontaneamente (Meco *et al.*, 2015; Borges, 2016).

No caso do esôfago pode-se relatar que o câncer nesse órgão está entre os 10 mais incidentes no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

O diagnóstico é geralmente tardio, uma vez que a disfagia, que é seu principal sintoma, manifesta-se apenas quando já há comprometimento de dois terços da luz do órgão (Konigsrainer *et al.*, 2000).

Dentre as principais opções de palição nessa patologia encontra-se a necessidade de controle da disfagia, onde a colocação de uma prótese esofágica plástica ou metálica (auto-expansível) é uma das principais medidas realizadas com o intuito de manutenção da perviedade do órgão e preservação da capacidade do indivíduo acometido se alimentar.

Outros problemas em estruturas tubulares, ocorre na aorta, que por sua vez, é a maior artéria do corpo humano. Origina-se no coração e percorre todo o tórax de cima para baixo, indo até o abdômen onde se divide para fornecer sangue para as pernas. Um Aneurisma da Aorta Abdominal (AAA) é uma dilatação desse vaso que tende a crescer no decorrer do tempo, havendo assim um enfraquecimento de sua parede, onde a força da pressão arterial normal pode fazer com que ocorra a ruptura do aneurisma produzindo dor intensa e hemorragia interna maciça, com alto índice de mortalidade.

O tratamento cirúrgico por técnica convencional consiste na ressecção parcial do segmento da aorta onde se encontra o aneurisma, seguida da sua substituição por uma prótese vascular que é suturada nas extremidades livres e saudáveis do vaso, sendo uma das maiores e temíveis complicações desse procedimento, a possibilidade de vazamentos e hemorragias nas anastomoses.

Já estão disponíveis hoje no mercado algumas colas e selantes biológicos com efeito exclusivamente hemostático, desta forma se propõe o uso do tubo de quitosana para ser posicionado em forma de uma calha por fora das anastomoses e suturas vasculares, exercendo assim um efeito hemostático duplo (químico e mecânico).

Visando aproveitar as potencialidades dos biomateriais, o presente trabalho objetivou o desenvolvimento de dispositivos tubulares de quitosana para uso em diversas áreas de intervenção médica onde, dentre elas, considera-se como foco de ação as vias aéreas, o aparelho digestório e o sistema vascular.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Biomateriais

Os biomateriais podem ser compreendidos como uma substância natural ou sintética, que foi projetada e conformada para que possa ser utilizada por um período de tempo, de modo que sozinha ou como parte de um sistema, direcione e controle interações com componentes dos sistemas vivos, em procedimentos terapêuticos ou de diagnóstico, em medicina humana ou veterinária. Tem como objetivo fundamental melhorar a saúde humana, restaurando a função dos tecidos vivos naturais e órgãos do corpo (Park e Lakes, 2007; Williams, 2009; Keane e Badylak, 2014).

O campo da ciência dos biomateriais abrange quatro classes principais do ponto de vista da Engenharia de Materiais: poliméricos, cerâmicos, metálicos e compósitos. Estes materiais são amplamente utilizados na ginecologia, obstetrícia, odontologia, oftalmologia, ortopedia, ou seja, em diversas aplicações médicas. Além das considerações acerca das classes dos materiais, um fator considerado primordial na utilização ou combinação desses, para que possam atuar em sistemas *in vivo* de forma eficiente e/ou reparadora em determinada perda ou patologia, é a biocompatibilidade (Ratner *et al.*, 2012; Oréfice, Pereira e Mansur, 2012).

A biocompatibilidade é definida como a capacidade de um material apresentar resposta apropriada, quando aplicado, não causando reação inflamatória crônica, reação de corpo estranho ou mesmo toxicidade. Ela gira em torno da interação celular com o biomaterial. Além da biocompatibilidade, a biodegradabilidade e a bioabsorção, são outras características importantes na utilização dos mesmos (Santos Júnior e Wada, 2007; Attaf, 2011).

Sabendo disso, os biomateriais poliméricos estão dentre os mais empregados no âmbito médico. Dentre as principais vantagens em comparação aos materiais cerâmicos ou metálicos, destacam-se a facilidade de fabricação para produzir formas variadas (partículas, filmes, fios, tubos, dentre outros), o processamento secundário, custo razoável, boas propriedades reológicas e mecânicas e, sobretudo, sua biointeração (Heath, Cooper, 2013).

Os biomateriais poliméricos, sobretudo os biopolímeros à base de quitosana, constituem uma classe de materiais com diversas aplicações, dentre elas, a

regeneração tecidual. Têm sido aplicados em vários campos, desde a liberação controlada de fármacos até a engenharia de tecido. Além do mais, esses polímeros possuem grupos funcionais, como grupamentos amino, grupos carboxílicos e hidroxilas, que os torna passíveis de modificações químicas e enzimáticas, aspecto esse que também influencia na interação deste com outras moléculas, o que permite a obtenção de uma variedade de produtos com propriedades adaptáveis (Spin-Neto *et al.*, 2008; Laranjeira e Fávere, 2009; Ebnesajjad *et al.*, 2013).

2.2 Quitosana

A quitosana é um biopolímero linear obtido geralmente pela desacetilação alcalina da quitina, que é um polissacarídeo constituído de unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose, ligadas através de ligação β -(1 \rightarrow 4). Tem grande importância econômica e ambiental por ser obtida a partir da quitina (Spin -Neto *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2012).

A desacetilação da quitina leva à obtenção de quitosana, seu mais importante derivado, cuja estrutura primária é idêntica à da quitina a não ser pelo fato que em quitosana predominam as unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose. De fato, a completa desacetilação da quitina raramente é realizada, pois são necessárias muitas reações consecutivas, que também favorecem a sua progressiva despolimerização. Assim, o termo quitosana abrange o conjunto de copolímeros que contém ao menos 50-60% de unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose, como pode ser visualizada na estrutura química (Figura 1) da quitina e quitosana (Abram e Higuera, 2004; Zvezdova, 2010; Weber, 2016).

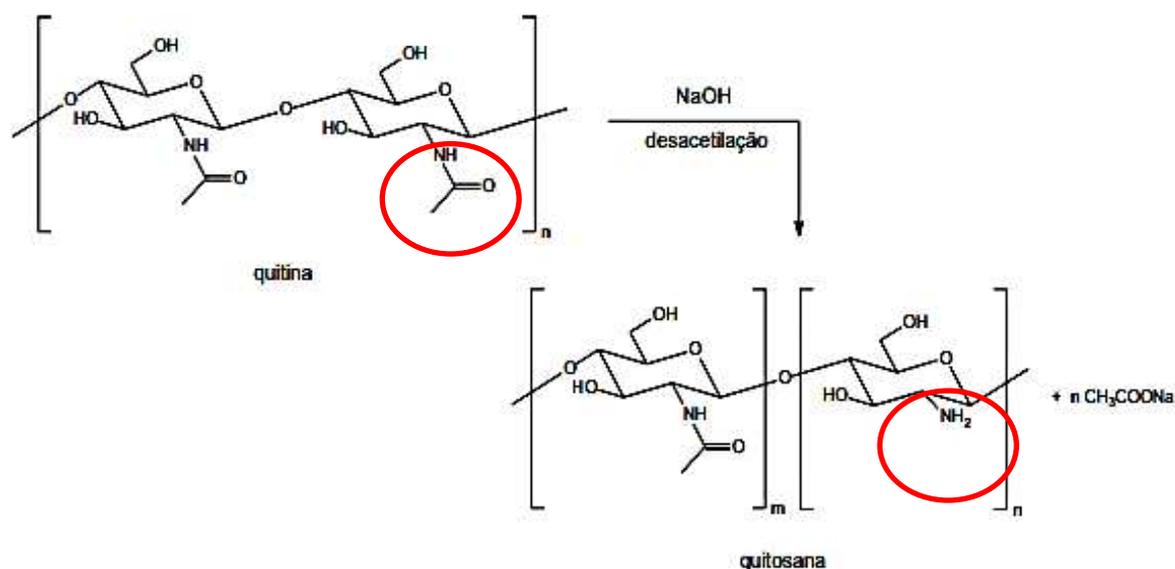


Figura 1 - Representação da estrutura química da quitina e da quitosana (Fonte: Weber, 2016).

A quitosana apresenta propriedades interessantes por ser um biopolímero versátil, possuindo propriedades intrínsecas tais como biocompatibilidade, não toxicidade, biodegradabilidade e bioadesividade. Essas características despertam interesse de inúmeros pesquisadores que visam o desenvolvimento de novos produtos, baseados em suas aplicações tecnológicas e biomédicas (Lourenço, 2006; Ávila *et al.*, 2012; Fráguas *et al.*, 2015)

No campo médico, a quitosana vem sendo amplamente estudada devido a suas interações específicas com componentes do sistema biológico, o que tem levado ao aumento de sua utilização na área de engenharia tecidual, como no reparo da pele, ossos e cartilagens. Nesse contexto, vem sendo utilizada em diversas vertentes, como é o caso do seu emprego para a obtenção de produtos cosméticos como alternativa para o tratamento de lesões cutâneas a fim de permitir a permeabilidade de substâncias que são ativas através da pele humana; como importante constituinte de biomateriais úteis para o tratamento de feridas, uma vez que é capaz de acelerar a cicatrização de lesões e a síntese de colágeno pelos fibroblastos na fase inicial de cicatrização; na prevenção de infecções; no desenvolvimento de membranas para hemodiálise e no desenvolvimento de filmes com ação antimicrobiana para a conservação de carnes, frutas e cereais (Peter, 2012; Ávila *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2012).

2.2.1 Aplicação na área médica dos Biomateriais

O corpo humano é constituído por uma enorme quantidade de células que se diversificam em tecidos de tipos variados e se distinguem mediante as suas formas e finalidades específicas, formando tecidos e órgãos muito distintos entre si. Mesmo assim, apesar da diversidade, pode-se observar que os órgãos de formato tubular constituem-se em sua grande maioria por tecido muscular, tendo como a principal finalidade a condução de fluidos.

Os órgãos tubulares encontram-se dispostos nos diversos sistemas do corpo, sendo eles: digestório, respiratório, circulatório, urinário e reprodutor (Leopoldino *et al.*, 2012). O presente estudo evidencia o sistema respiratório com ênfase na traqueia, o sistema digestório com ênfase no esôfago e o sistema circulatório com ênfase na aorta.

2.3 Anatomia do sistema respiratório

O sistema respiratório é responsável pela condução do ar ambiente para os pulmões como também pela eliminação do ar dos pulmões para o exterior, permitindo assim que sejam realizadas as trocas gasosas entre o sangue e o ar respirado, trocas essas que são fundamentais para manutenção da vida. Essas trocas gasosas ocorrem através das membranas de milhões de pequenas unidades funcionais de dimensões microscópicas denominadas de alvéolos, contidas nos pulmões, por um fenômeno fisiológico conhecido como hematose (Guyton e Hall, 2016).

O sistema respiratório se constitui de uma unidade central formada por um par de pulmões e vários órgãos condutores de ar que se subdividem em vias áreas superiores (extratorácicas) e vias áreas inferiores (intratorácicas). As Vias Aéreas Superiores (VAS) são constituídas assim pelas fossas nasais, faringe e laringe, tendo como função a captação, filtração, umidificação e aquecimento do ar para que possa ser conduzido até os pulmões em condições adequadas para realização da hematose. Já as Vias Aéreas Inferiores (VAI) constituem-se pela traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos, onde estes últimos constituem as unidades funcionais primordiais deste sistema orgânico, permitindo as trocas gasosas através da permeabilidade de suas membranas. A cartilagem cricóide é, nesse sistema, um

ponto de referência anatômica de grande relevância pelo fato de delimitar a transição entre as VAS e VAI (West, 2013).

2.3.1 Vias aéreas superiores

As VAS são formadas por um conjunto de condutos que permitem a passagem do ar inspirado ou expirado desde a cavidade nasal até a glote, tendo como função exercer a captação do ar, bem como filtrar as impurezas oriundas do meio externo, umidificando e aquecendo este ar para que chegue ao meio interno em condições propícias para realização das trocas gasosas necessárias (SPPF, 2012). São compostas pelas cavidades nasais e cavidade orofacial, faringe e laringe, conforme ilustrada na Figura 2.

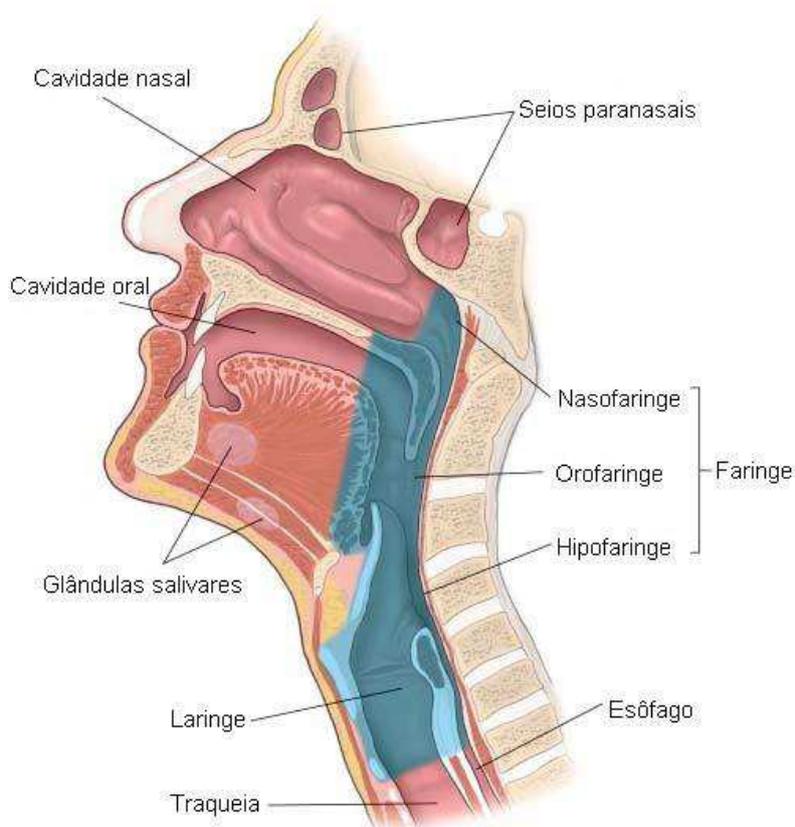


Figura 2 - Vias aéreas superiores (Fonte: Sobotta *et al.*, 2013).

A cavidade nasal localiza-se na parte média da face, acima da cavidade oral, comunicando-se posteriormente com a faringe por meio de dois orifícios amplos denominados de coanas. Essas cavidades nasais comunicam-se também, por meio

de pequenos orifícios, com os seios paranasais que são espaços ocos nos ossos da face que funcionam como caixa de ressonância para amplificação da fala. As cavidades nasais são assim delimitadas por ossos e cartilagens, dividindo-se em duas metades através do septo nasal. Em seu interior denota-se a presença de ossos laminares que se dobram para formar os chamados cornetos nasais ou conchas nasais, que favorecem um aumento da superfície de contato entre o ar circulante e a mucosa nasal, melhorando o aquecimento e a umidificação desse ar e facilitando a redução das impurezas. Sua superfície interna é também revestida por células produtoras de muco e por células ciliadas que facilitam a expulsão das impurezas. É uma região muito rica em vasos sanguíneos e muito bem innervada, destacando-se a presença dos nervos olfatórios que permitem a percepção dos aromas ou olfação (SPPF, 2012; Guyton e Hall, 2016).

A faringe refere-se a uma cavidade fibromuscular afunilada e em forma de calha ou telha, com cerca de 15 cm de comprimento, sendo este um canal comum aos sistemas digestório e respiratório. Sua estrutura subdivide-se em três regiões anatômicas e funcionalmente bem definidas que são a nasofaringe, a orofaringe e a laringofaringe, cada uma recebendo seu nome de acordo com o território anatômico da face ou do pescoço a que correspondem (SPPF, 2012).

A laringe refere-se a um tubo que se estende do nível da terceira vértebra cervical até a margem inferior da sexta vértebra cervical, comunicando-se cranialmente com a faringe e caudalmente com a traqueia, sendo a mesma sustentada por duas peças principais de cartilagens articuladas que são a cartilagem tireoide e a cartilagem cricóide, que juntamente com as cartilagens aritenóides e a epiglote formam o conjunto das grandes cartilagens da laringe. A cartilagem epiglote recebe um destaque especial por exercer uma importante função de válvula no momento da deglutição, obstruindo momentaneamente a entrada da laringe para que não haja a possibilidade de que nenhum resquício do bolo alimentar venha a penetrar acidentalmente na árvore respiratória provocando assim o engasgo. É no centro da laringe que se encontram as pregas vocais ou cordas vocais que são estruturas fibromusculares que se contraem e vibram durante a passagem do ar expirado, permitindo assim a produção da voz humana (West, 2013).

2.3.2 Vias aéreas inferiores

As VAI são formadas pelos condutos que permitem o trânsito do ar entre a traqueia e os bronquíolos terminais, sendo nos bronquíolos terminais onde serão realizadas as trocas gasosas, ou seja, onde finalmente o Oxigênio (O_2) do ar que penetra nos alvéolos segue até o sangue do capilar pulmonar por meio da membrana alvéolo-capilar, como também ao mesmo tempo o Gás Carbônico (CO_2) contido no sangue realiza o trajeto oposto em direção ao ar dos alvéolos para ser expelido para o meio ambiente (West, 2013). As VAI são compostas pelas seguintes estruturas: traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos, conforme ilustrado na Figura 3.

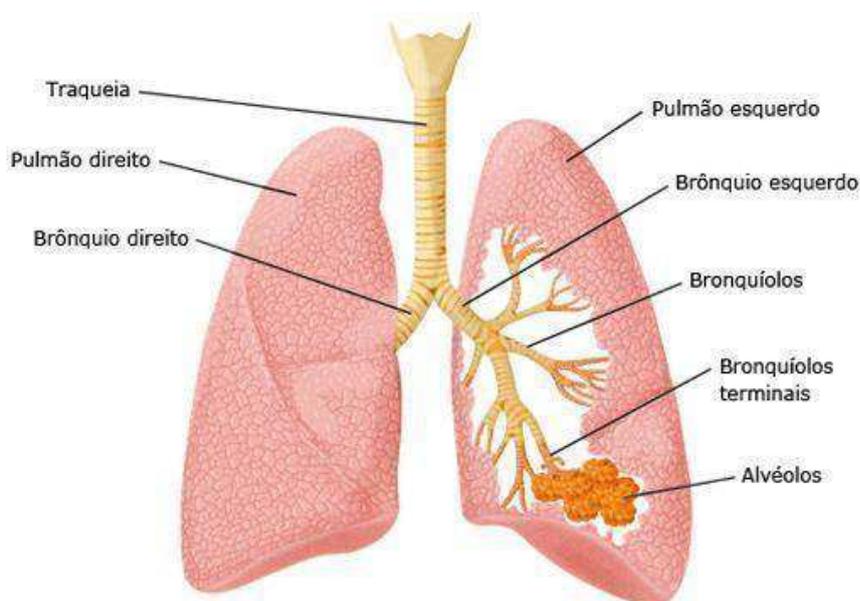


Figura 3 - Vias aéreas inferiores (Fonte: Sobotta *et al.*, 2013).

A traqueia possui a forma de um tubo com aproximadamente 1,5 cm de diâmetro por 10 a 12 cm de comprimento, cujas paredes são reforçadas por anéis cartiláginos incompletos e sobrepostos, unidos entre si pelos ligamentos anelares. Possui epitélio de revestimento muco-ciliar onde se aderem às partículas de poeira, bactérias ou outras impurezas presentes em suspensão no ar inalado, permitindo que posteriormente essas impurezas sejam “varridas” para fora do organismo ou engolidas (SPPF, 2012). Caudalmente, a traqueia bifurca-se, originando em seguida o brônquio principal direito e o brônquio principal esquerdo.

O brônquio principal direito caracteriza-se por ser mais espesso e curto, apresentando um sentido direcional praticamente contínuo com a traqueia. Já o brônquio principal esquerdo é caracterizado por possuir um menor diâmetro, sendo mais longo e oblíquo. No interior de cada pulmão, após atravessar o hilo pulmonar, os brônquios principais passam a se ramificar profusamente em tubos cada vez menores, onde cada ramo irá penetrar em um lobo correspondente do pulmão, estabelecendo-se assim a formação dos brônquios lobares. Daí por diante estes brônquios lobares continuam dicotomizando-se nos diversos brônquios segmentares e posteriormente nos chamados bronquíolos, formando assim a chamada árvore brônquica que termina em pequenas bolsas formadas por células epiteliais achatadas e recobertas por capilares sanguíneos, denominados de alvéolos (SPPF, 2012; West, 2013; Guyton e Hall, 2016).

Os alvéolos pulmonares, por sua vez, constituem-se por pequenas bolsas agrupadas em torno dos bronquíolos respiratórios terminais, sendo estas pequenas invaginações arredondadas com aproximadamente 250 micras de diâmetro, que proporcionam o aspecto esponjoso característico do tecido pulmonar. Cada alvéolo é composto por uma fina membrana de tecido pulmonar em formato de bolha contendo ar e envolvida por uma rica rede de capilares sanguíneos. Em seu interior encontra-se a chamada membrana alvéolo-capilar que é uma estrutura funcional que separa o ar inspirado rico em O_2 de um lado, do sangue rico em gás carbônico do outro, sendo através desta que ocorrem as trocas gasosas ou hematose (West, 2013).

2.3.3 Mecânica ventilatória

A mecânica respiratória é realizada pelos músculos acessórios da respiração e pelo diafragma, sendo que a inspiração é um movimento ativo e a expiração é passiva. É definida como a renovação espontânea do ar contido nos pulmões através da ação da musculatura respiratória, tendo como objetivo fornecer oxigênio aos tecidos e ao mesmo tempo remover o gás carbônico do organismo (Colman, Beraldo, 2010).

Naturalmente, a ventilação pulmonar envolve um conjunto de estruturas que realizam suas funções fisiológicas ao mesmo tempo. O centro da ventilação pulmonar, no tronco cerebral, controla involuntariamente a função respiratória

regulando as incursões torácicas, ativando e relaxando os músculos envolvidos na ventilação pulmonar, regulando a frequência respiratória, o tempo inspiratório e expiratório, o fluxo de gás na via condutora e no espaço alveolar, a complacência pulmonar, a retração elástica pulmonar e torácica e os volumes tanto corrente como minuto, mantendo assim um perfeito equilíbrio funcional para manutenção da homeostase orgânica (Guyton e Hall, 2016).

A respiração normal é efetuada por meio de dois mecanismos de natureza mecânica. O primeiro deles ocorre por ação do diafragma e é denominada respiração diafragmática. O segundo ocorre pela ação da musculatura intercostal e é denominada respiração torácica (West, 2013).

Na respiração diafragmática a contração do diafragma ativa a inspiração por tracionar as bases dos pulmões para baixo, aumentando assim a pressão negativa no interior da cavidade torácica, favorecendo a expansão pulmonar e a entrada de ar nas vias aéreas até os pulmões. A expiração ocorre de forma passiva quando o diafragma relaxa, permitindo assim a retração elástica dos pulmões e da parede torácica, além da elevação das estruturas abdominais que irão comprimir os pulmões, tudo isso favorecendo a expulsão do ar contido nos mesmos (Neto, 2011).

Na respiração torácica, são os movimentos diretos da caixa torácica que determinam a expansão dos pulmões. Durante a realização ativa da inspiração a caixa torácica se eleva, fazendo com que as costelas se projetem para frente e para os lados, permitindo que o esterno também passe a se mover para frente e para cima, levando a um aumento do diâmetro torácico que exerce assim uma pressão negativa nos pulmões, que se expandem aspirando o ar ambiente para o interior das vias aéreas. Os músculos abdominais contraem durante a inspiração, o que limita a capacidade espacial ventilatória do indivíduo. Para compensar, músculos acessórios têm uma maior participação sobre o movimento inspiratório (Crapo e Morris, 2010).

Os músculos que promovem esta expansão da caixa torácica são classificados como músculos inspiratórios, onde se destacam os músculos intercostais externos, os músculos esternocleidomastoideos, os serráteis anteriores e os escalenos. A expiração, nesse caso, também ocorre de forma passiva com o relaxamento de toda essa musculatura acima descrita, permitindo a retração espontânea da caixa torácica que comprime assim os pulmões, favorecendo a expulsão do ar, contudo, em algumas situações pode-se ocorrer uma expiração ativa onde as costelas inferiores são tracionadas para baixo por ação dos músculos reto

abdominal e intercostais internos, promovendo uma retração ativa da cavidade torácica e uma compressão do conteúdo abdominal contra o diafragma, levando a expulsão forçada do ar dos pulmões (Guyton e Hall, 2016).

Sabe-se assim que durante o trabalho respiratório normal ocorrem as contrações ativas dos músculos da respiração durante a inspiração, enquanto que na expiração o processo se efetua passivamente por meio da retração elástica dos pulmões e das estruturas da caixa torácica, por conseguinte, o trabalho da inspiração divide-se assim em três partes distintas: uma primeira que é denominada de trabalho da complacência, a segunda que é denominada de trabalho da resistência tecidual e pôr fim a terceira que é chamada de trabalho da resistência das vias aéreas. O trabalho de complacência é essencial para que os pulmões possam se expandir contra as forças elásticas existentes, enquanto que o trabalho de resistência tecidual se refere à necessidade de superar a viscosidade dos pulmões e das estruturas da parede torácica. O trabalho da resistência das vias aéreas, por sua vez, refere-se à necessidade de se superar as resistências das mesmas durante o movimento da entrada do ar (Sabiston e Junior, 1999; Guyton e Hall, 2016).

2.3.4 Via Aérea Artificial

A entrada do ar nos pulmões decorre das variações das diferentes pressões envolvidas no processo respiratório, destacando-se a pressão das vias aéreas, a pressão alveolar pulmonar e pressão negativa pleural. O outro fator indispensável para o trabalho respiratório é a perviedade das vias aéreas que é mantida devido a estrutura cartilaginosa que as compõe, conferindo-lhes ao mesmo tempo rigidez e elasticidade. Nesse contexto, a utilização de uma Via Aérea Artificial (VAA) (Figura 4), tem sido um recurso frequentemente demandado em pacientes que possuem diminuição importante do nível de consciência, trauma facial ou oral, tumores obstrutivos ou qualquer outra condição patológica que comprometa a respiração, seja por comprometimento funcional ou estrutural (Martins *et al.*, 2008; Pivoto *et al.*, 2010).

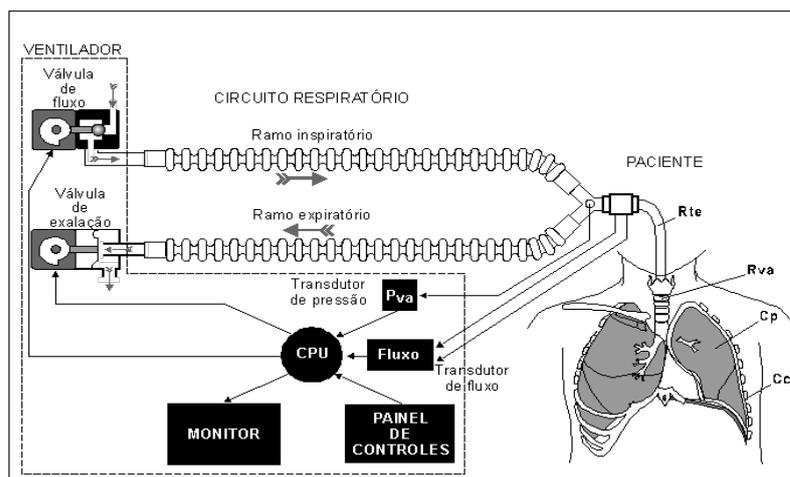


Figura 4 - Representação esquemática da utilização de VAA conectada ao paciente (Fonte: Bonassa, 2000).

Sendo assim, a VAA torna-se imprescindível para proteção do trato respiratório e para a manutenção da ventilação pulmonar em pacientes críticos que necessitem de uma Ventilação Mecânica (VM) de forma invasiva. As VAAs podem ser divididas em dois tipos: a VAA por intubação e a VAA cirúrgica (traqueostomia ou cricotireoidostomia), na qual sua escolha dependerá da necessidade do paciente, de seus agravos e sintomas, de sua condição clínica e do seu prognóstico (Mata e Moraes, 2017).

2.3.5 Intubação Endotraqueal ou Orotraqueal (IOT)

A Intubação Endotraqueal ou popularmente chamada de Orotraqueal refere-se à colocação de um tubo no interior da traqueia através da via oral. Tem por finalidade primária proporcionar a desobstrução e manutenção da perviedade desta via aérea, sendo realizada principalmente nas situações em que essa perviedade esteja reduzida ou ausente, com conseqüente comprometimento do trabalho respiratório, de modo a permitir a continuidade da oxigenação adequada do organismo, mas também tem o intuito de manter uma via de acesso à árvore respiratória, permitindo a realização de intervenções específicas como é o caso da aspiração das secreções pulmonares, retirada de corpos estranhos, broncoscopias e biopsias, além de ser uma via para administração de drogas inalatórias. Dependendo da circunstância pode ser necessária sua realização, tanto em situações programadas (eletivas), como em situações de urgência ou emergência, e

como qualquer outro procedimento médico está sujeito a alguns riscos e complicações, visto que se trata de um procedimento invasivo (Campos *et al.*, 2017).

As complicações da IOT podem ocorrer de forma precoce ou tardia, algumas delas vão depender do tempo de permanência do tubo endotraqueal ou orotraqueal (TOT) no interior da traqueia (Mekhemar *et al.*, 2016).

Os TOTs são produzidos tomando-se por matéria-prima polimérica geralmente o silicone (Polisiloxanos) ou materiais afins. Possuem diâmetros variados para que se adequem às particularidades anatômicas de indivíduos de diferentes estaturas e normalmente apresentam um balonete em sua extremidade distal que é denominado de *cuff*, podendo esse estar ausente em alguns tipos de TOT (Figura 5). Quando o paciente é adequadamente entubado o *cuff* é gentilmente inflado, formando-se assim um selamento entre o tubo e a mucosa traqueal, selamento esse que impede os possíveis escapes de ar permitindo uma ventilação pulmonar adequada. Os TOTs devem ser flexíveis, pois em muitas situações necessitam ser moldados para que apresentem curvas específicas que permitam sua implantação em pessoas com anatomia difícil. Para isso utiliza-se muito frequentemente o auxílio de um fio guia que é colocado no interior do tubo, no momento da intubação. Este fio guia é geralmente um instrumento de metal ou polímero resistente que pode ser moldado facilmente, conferindo ao tubo um formato e resistência adequados para facilitar o processo de colocação e posicionamento do mesmo (Costa, 2010).

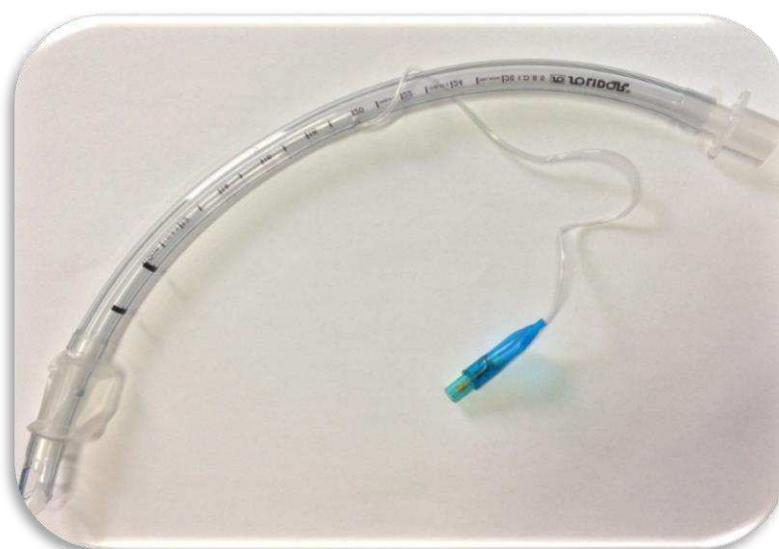


Figura 5 - Tubo endotraqueal (TOT) (Fonte: Própria).

Existem alguns diferentes métodos de IOT, porém a técnica mais comumente utilizada é realizada com o paciente deitado em decúbito dorsal seguida de uma elevação occipital com auxílio de um coxim, com posterior realização da abertura da boca e elevação da mandíbula para permitir a passagem do tubo endotraqueal através da cavidade oral. Com o auxílio de um instrumento mecânico e óptico denominado laringoscópio, introduzido inicialmente através do lado direito da boca, empurra-se a língua para o lado esquerdo, progredindo com sua lâmina para laringofaringe até a visualização da epiglote. Posiciona-se a extremidade distal da lâmina do laringoscópio em um recesso da região fronteira entre a base da língua com a epiglote, denominado de valécula. Com isso promove-se uma tração das estruturas laríngeas no sentido superior, com consequente exposição da fenda glótica, permitindo-se assim uma passagem segura do TOT nesse espaço. Neste momento evita-se o movimento de bascula do sistema e o apoio da lâmina do laringoscópio nos dentes ou lábio do paciente, para que não gere traumatismos (Neto *et al.*, 2008).

2.3.6 Traqueostomia

A traqueostomia (TQT) (Figura 6) refere-se a um procedimento cirúrgico realizado frequentemente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde insere-se uma cânula de plástico na traqueia, provisoriamente ou por tempo indeterminado, através de uma incisão no pescoço, abrindo uma comunicação com o ambiente externo, tornando-a uma via aérea pérvia. Já muito consolidado e comumente realizado, sendo sistematicamente aplicado aos pacientes críticos que necessitem de uma via aérea artificial por um período prolongado. Suas vantagens referem-se principalmente ao fato de que promovem uma menor interferência na resistência das vias aéreas inferiores, permitem uma diminuição do espaço morto fisiológico e um menor movimento do tubo no interior da traqueia, conferindo assim um maior conforto ao paciente e uma higienização mais eficiente dessa via aérea (Pinheiro *et al.*, 2010; Oliveira *et al.*, 2010; Gomes e Santos, 2016).



Figura 6 – Paciente submetido a Traqueostomia (Fonte: Própria).

Atualmente, as principais indicações para traqueostomia são as obstruções das VAS que podem ocorrer por malformações craniofaciais, estenoses laringotraqueais, hipoventilação associada a doenças neurológicas e principalmente nos casos de suporte ventilatório em longo prazo, principalmente nos pacientes com mais de 8 dias de IOT (Mata e Moraes, 2017).

O tubo de traqueostomia (TQT), também chamado de cânula de traqueostomia ou simplesmente de traqueóstomo é um dispositivo tubular estéril utilizado com a mesma finalidade do TOT. Sua implantação é um procedimento cirúrgico e, por conseguinte, deve ser realizado sempre num centro cirúrgico com acompanhamento de um médico anestesiológico. O paciente precisa estar inicialmente posicionado em decúbito dorsal e com o pescoço em situação de hiperextensão. Após a realização de uma anestesia local, segue-se procedendo a uma incisão ao nível da cartilagem do segundo anel traqueal, estendendo com a dissecação através do platisma, onde os feixes musculares são separados verticalmente da linha media com o mínimo sangramento, como também o tecido tireóideo que deve ser controlado por meio de uma sutura com pontos de colchoeiro. A abertura da traqueia deve ser feita de tal maneira que posteriormente não haja uma tendência para que o tubo possa vir a provocar erosão nos anéis de cartilagem adjacentes, entretanto, é preciso que o cirurgião tenha em mente que a abertura traqueal após alguns dias fica maior que o tubo (Ricz *et al.*, 2011).

2.3.7 Endopróteses

Com a utilização das endopróteses traqueobrônquicas internas tem-se a possibilidade de realizar a repermeabilização das vias aéreas da forma mais fisiológica possível nos dias atuais, possibilitando a manutenção do fluxo de ar translaríngeo, proporcionando também a manutenção da umidificação das vias aéreas e a preservação da voz. Tais próteses quando utilizadas produzem resultados mais duradouros, assim, elas têm sido largamente empregadas em casos de estenoses malignas irremediáveis, nas estenoses benignas causadas por compressões extrínsecas, nos casos de doença intraluminal ou por perda do suporte cartilaginoso. Sendo assim, esta técnica paliativa e minimamente invasiva, quando bem conduzida, produz bons resultados em 80 a 95% dos pacientes (Minamoto, Terra e Cardoso, 2011).

O implante destes dispositivos endotraqueais deve ser precedido por uma dilatação endoscópica até se alcançar na luz da traqueia um diâmetro interno similar ao diâmetro externo da endoprótese escolhida, sendo ela colocada em seguida para manter a luz da traqueia aberta. Essa colocação é realizada sob o controle de um endoscópio, da laringoscopia ou da broncoscopia rígida com vídeo (Anjos *et al.*, 2007).

Os avanços tecnológicos têm permitido a produção de dois diferentes modelos de endopróteses: as de polisiloxano e as metálicas autoexpansíveis, as quais possibilitam a correção de problemas anatômicos cada vez mais complexos. Atualmente os esforços dirigem-se para o desenvolvimento de próteses biocompatíveis, isto com a intenção de que se reduzam as respostas imunológicas e que não se necessitem de futuras intervenções para a sua retirada (Lanzillo, 2017).

As endopróteses de silicone rígido são compostas por tubos rígidos de silicone moldados ainda sob pressão, com disponibilidade em variados diâmetros (6 a 18 mm) e comprimentos (20 a 80 mm). Estas endopróteses tubulares evoluíram com a necessidade de uma bifurcação distal para se adaptar à bifurcação anatômica da traqueia. O tubo em T de silicone de Montgomery é o mais seguro e eficiente para o tratamento temporário da estenose traqueal, constituindo-se de um cilindro oco de silicone com um ramo em T. É produzido em diferentes tamanhos, desde 4,5 até 16 mm de diâmetro externo, onde geralmente os tamanhos de 4,5 a 9 mm são utilizados por crianças, de 10 a 14 mm por mulheres adultas e de 12 a 16 mm por

homens adultos. O seu ramo lateral externo tem a função de manter a fixação, mas também assegura a possibilidade de poder ser aberto nos casos de obstrução, reforçando a segurança referente à possibilidade de captação de ar pelo paciente e facilitando a limpeza.

Outro tipo de endoprótese traqueal de silicone é a de Dumon. Esta endoprótese apresenta em sua superfície externa quatro linhas de saliências separadas em 90 graus que tem como finalidade prevenir deslocamentos. Estas próteses possuem como vantagem a possibilidade de serem removíveis após a inserção, produzem pouca reação tecidual e por serem impermeáveis ao crescimento dos tumores (Anjos *et al.*, 2007).

As endopróteses metálicas autoexpansíveis, têm como característica principal a sua facilidade de implantação. São muito efetivas e apresentam também algumas vantagens específicas muito importantes, como é o caso do aumento da taxa de crescimento do tecido de granulação, por não apresentarem migração e por se acomodarem em diversos diâmetros traqueais, contudo, sendo estas constituídas por filamentos de metal ou por ligas metálicas trançadas em malha com formato cilíndrico, assemelhando-se aos stents usados em procedimentos cardiovasculares, podem permitir o crescimento tumoral através de sua malha metálica, sendo essa uma importante desvantagem em médio prazo (Minamoto, Terra e Cardoso, 2011).

2.4 Sistema Digestório

O sistema digestório humano abrange uma diversidade de órgãos com formato tubular que permitem o trânsito dos alimentos no interior dos mesmos, proporcionando as condições para que esses alimentos sejam digeridos e absorvidos. Dentre os órgãos presentes no sistema digestório encontram-se a cavidade oral, a faringe, o esôfago, o estômago, o intestino delgado e intestino grosso, o reto e o ânus (Guyton e Hall, 2016).

O esôfago é um órgão tubular constituído por um tecido fibromuscular estriado e com revestimento mucoso em todo o seu trajeto, cuja função refere-se à condução dos alimentos da boca até o estômago através dos seus movimentos peristálticos (Rocha Júnior *et al.*, 2013). Encontra-se localizado anteriormente a traqueia e apresenta um comprimento que varia entre 25 a 30 cm, iniciando ao nível da projeção da cartilagem cricóide, na altura de C6 e terminando em T11,

encontrando-se em situação mediana no tronco com uma leve inclinação para esquerda (Figura 7) (Hora e Kunen, 2014).

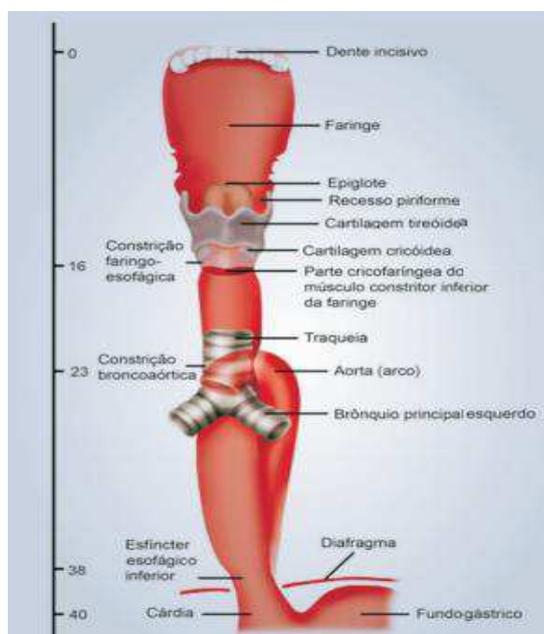


Figura 7 - Estrutura anatômica do esôfago (Hora e Kunen, 2014).

A fixação anatômica cranial do esôfago se dá através da sua junção com a faringe, enquanto que caudalmente o ponto de maior fixação do órgão se dá ao nível de sua passagem pelo hiato esofágico do diafragma, entretanto, entre esses dois pontos ocorre uma aderência bem mais frouxa do esôfago com suas estruturas adjacentes, permitindo uma mobilização relativamente fácil do órgão durante procedimentos cirúrgicos, sem conferir dificuldade excessiva aos procedimentos de intervenção (Mahadevan, 2017).

O esôfago possui, tanto na sua extremidade proximal quanto na distal, um mecanismo sofisticado de esfíncter. O esfíncter proximal atua regulando e controlando a entrada de alimentos e líquidos. Já o esfíncter distal não apresenta uma estrutura anatômica demonstrável, porém uma série de fatores atuam em conjunto fornecendo um mecanismo de esfíncter "fisiológico" que trabalha para evitar o refluxo do conteúdo ácido de estômago para o esôfago (Mahadevan, 2017).

Ao atravessar craniocaudalmente o pescoço, o tórax e o abdome, o esôfago subdividiu-se em três porções anatômicas bem definidas: um segmento cranial denominado de porção cervical, um segmento intermediário denominado de porção torácica e por último um segmento caudal ou terminal denominado de porção

abdominal do esôfago, sendo a porção torácica a mais longa dentre delas. A porção cervical faz conexão com a faringe e corresponde 1/5 do comprimento total do órgão. A porção torácica situa-se predominantemente em um segmento da cavidade torácica denominado de mediastino posterior, em situação cranial em relação ao músculo diafragma. A porção abdominal do esôfago une-se ao estômago através da zona de transição denominada de junção gastroesofágica localizada na cárdia do estômago (Moore e Dalley, 2007; Oezcelik e DeMeester, 2011).

O fato é que o esôfago é susceptível a uma série de patologias, tanto de natureza congênita quanto adquiridas, para as quais pode haver a necessidade de um manejo cirúrgico ou de intervenções endoscópicas. Pode-se destacar dentre elas algumas situações que se expressam clinicamente promovendo uma estenose deste órgão, como é o caso das atresias esofágicas congênitas, dos distúrbios funcionais como a atelectasia da cárdia, as hérnias de hiato, as estenoses corrosivas e o câncer esofágico (Mahadevan, 2014).

A junção gastroesofágica destaca-se como um território extremamente susceptível a danos e lesões, necessitando muitas vezes de procedimentos cirúrgico ou intervenções endoscópicas.

Dentre as principais opções de palição nessa patologia encontra-se a necessidade de controle da disfagia, onde a colocação de uma prótese esofágica plástica ou metálica (auto-expansível) atua como uma das principais medidas realizadas com o intuito de manutenção da perviedade do órgão e preservação da capacidade do indivíduo acometido de se alimentar. O tubo de Celestin é um dos exemplos de prótese esofágica plástica disponível hoje no mercado (Figura 8 - Sabiston Junior, 1999).

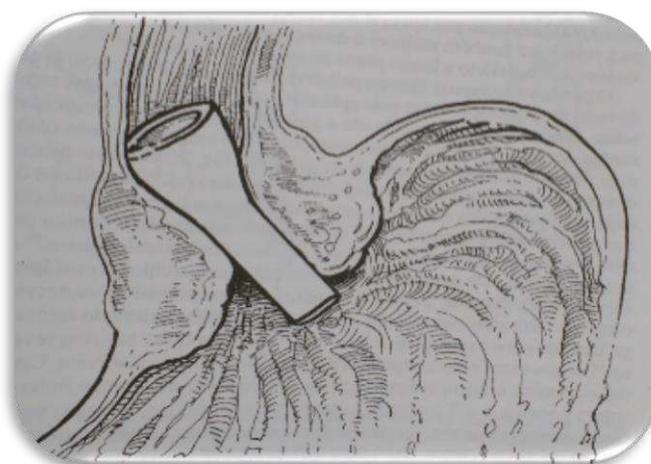


Figura 8 - Tubo Celestin (Fonte: Sabiston Junior, 1999).

Dentre as diversas situações clínicas destaca-se o fato de que o câncer de esôfago está entre os 10 mais incidentes no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Seu diagnóstico é geralmente tardio, uma vez que a disfagia, que é o seu principal sintoma, manifesta-se apenas quando já há comprometimento de dois terços da luz do órgão (Inca, 2017).

2.5 Vasos Sanguíneos

A estrutura tubular dos vasos sanguíneos é constituída por ductos musculares elásticos, os quais formam uma rede complexa com aproximadamente 160.000 quilômetros de comprimento. O mesmo é destinado à movimentação do sangue em direção as diversas estruturas do organismo, fornecendo o suprimento necessário (Guyton e Hall, 2011).

Os vasos sanguíneos são formados por capilares, vasos e artérias, onde cada um possui funções específicas. Contudo, o mesmo pode ser dividido em sistemas, dos quais o arterial, o venoso e o linfático. A artéria refere-se aos vasos que conduzem o sangue rico em oxigênio e nutrientes para fora do coração, de forma geral possuem paredes espessas duras e elásticas a fim de suportar a pressão que sai do coração (Moore e Dalley, 2007; Di Vito *et al.*, 2017).

Já os capilares são os vasos menores, os quais possuem permeabilidade seletiva ao realizar o intercâmbio de oxigênio, nutriente e resíduos do metabolismo entre o sangue e os tecidos. Entretanto, diferente das artérias, os capilares possuem uma única célula, correspondente a uma camada (Di Vito *et al.*, 2017).

Quanto a composição estrutural dos vasos, pode ser dividida em três camadas: a externa, a média e a íntima. A túnica externa constitui-se por tecido conjuntivo, correspondendo a estruturas encontradas nas grandes artérias. A túnica média é a camada intermediária, constituída por fibras musculares lisas e pequenas quantidades de tecido conjuntivo elástico, que compreende as artérias menores encontradas no organismo. Já a túnica íntima é constituída por células endoteliais, forrando internamente toda a estrutura (Guyton e Hall, 2011).

Nesse contexto, o Sistema Arterial pode ser entendido como o conjunto de vasos que saem do coração e se ramifica sucessivamente distribuindo-se para todo o organismo. Do coração saem o tronco pulmonar e a artéria aorta, sendo essa a maior e mais importante artéria do sistema circulatório do corpo humano e o principal

tronco das artérias sistêmicas, pois carrega sangue arterial para todo o organismo através de suas ramificações (Tortora, 2013).

No sistema arterial podem ocorrer algumas disfunções, como é o caso do aneurisma. O aneurisma é uma dilatação localizada e permanente em uma parede arterial, que, a princípio, pode ocorrer em qualquer vaso sanguíneo de maior calibre. Essa saliência geralmente ocorre na parte da aorta situada entre as artérias renais e sua bifurcação para as artérias ilíacas, acima da virilha, podendo causar várias complicações, sendo o rompimento da parede da aorta a mais temida, que resulta em sangramento intenso (Guyton e Hall, 2011).

No tratamento do aneurisma, diversas formas veem sendo estudadas a fim de manter a preservação da circulação por meio da manutenção do fluxo, tendo como principal objetivo a revascularização. Dentre as técnicas utilizadas, pode-se destacar a revascularização por ponte/by-pass; a utilização de endopróteses com ramos ilíacos; e a utilização de técnica de endopróteses em paralelo. Portanto, dependendo da complexidade do caso exige-se a seleção da técnica adequada, que possa permitir a exclusão do aneurisma oferecendo menor risco e melhor resultado em longo prazo (Massière *et al.*, 2016; Oliveira *et al.*, 2017).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local da Pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste – CERTBIO, que se encontra localizado no Bloco CJ3, na Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

3.2 Materiais

- Quitosana – CERTBIO.
- Tubo de traqueostomia comercial – Lamedid.

3.2.1 Reagentes

- Ácido acético glacial P.A. (CH_3COOH) - Vetec.
- Hidróxido de sódio P.A. (NaOH) - Vetec.
- Água destilada.
- Propanotriol (Glicerina) - $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ – Vetec.
- PBS: *Phosphate Buffered Saline* (PBS) –Sigma Aldrich®, pH = 7,4.
- Lisozima - Sigma Aldrich®.

3.3 Métodos

3.3.1 Obtenção da solução de quitosana

A solução foi preparada pela dissolução do polímero em uma solução aquosa de ácido acético (1% v/v), para uma concentração final de solução polimérica (5% m/v), sob agitação magnética por um período de 2h a aproximadamente 40° C. Em seguida, a solução permaneceu em repouso por 24hs com o objetivo de retirar as bolhas.

3.3.2 Preparação da Solução Coagulante

Para a obtenção do banho coagulante foi utilizada uma solução aquosa de NaOH a 1 mol/l.

3.3.3 Obtenção dos tubos de quitosana

A solução de quitosana foi colocada em um béquer no qual foi feito o processo de *dip-coating* com um molde cilíndrico de 6.0 mm de diâmetro, que foi imerso na solução de quitosana por 1 minuto e em seguida o molde foi imerso na solução coagulante por 3 horas. Após os tubos terem sido retirados do banho de coagulação, foi realizado o processo de lavagem com água destilada, onde permaneceram imersos por aproximadamente 90 minutos. Depois de lavados os tubos foram imersos em Glicerina por 24 horas. Durante o processo de secagem os tubos foram colocados em placas de petri, onde permaneceram em temperatura ambiente por 24h. A Figura 9 ilustra o fluxograma simplificado dos dispositivos tubulares de quitosana.

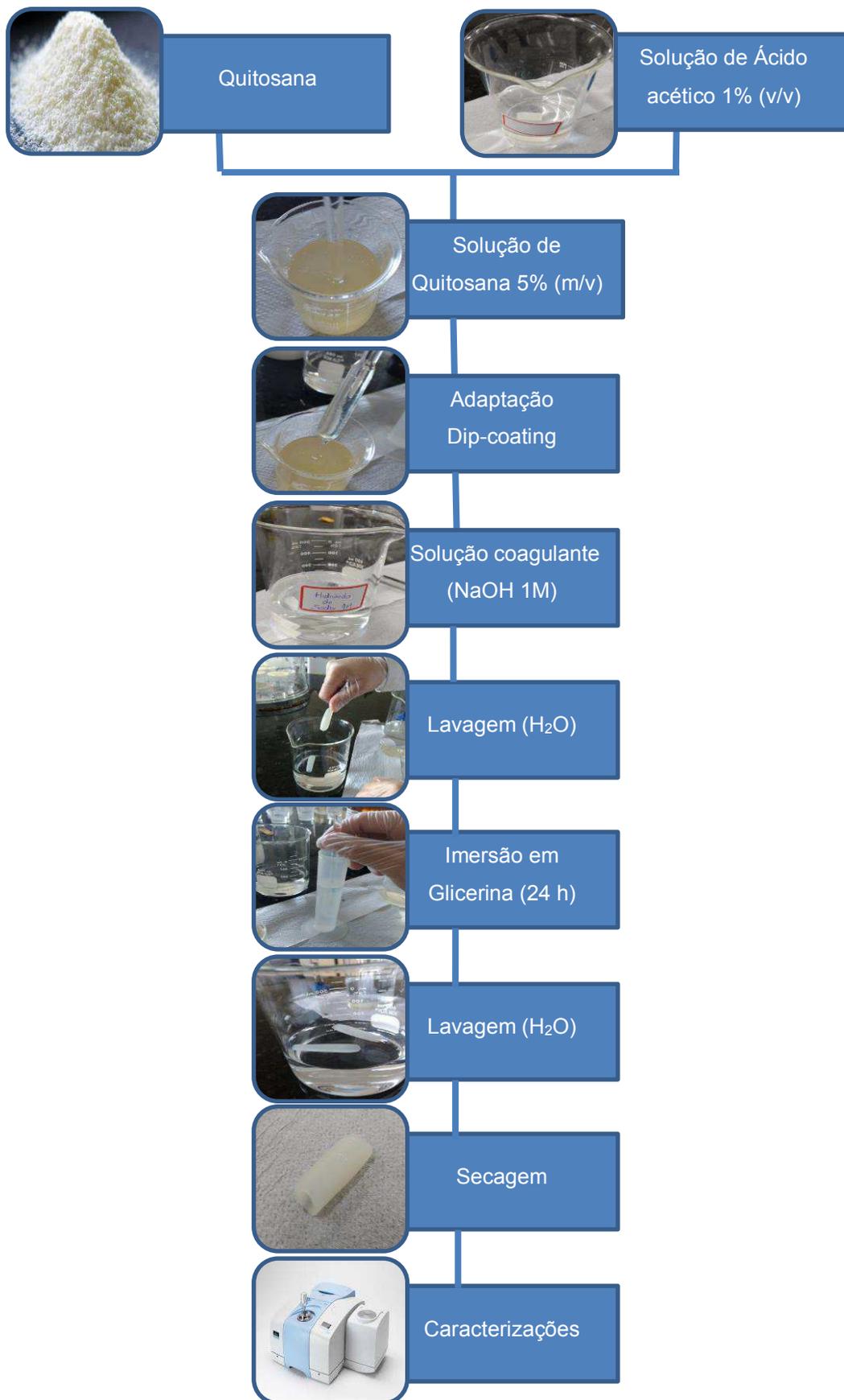


Figura 9 - Fluxograma simplificado da elaboração dos tubos de quitosana (Fonte: Própria).

4.4 Amostra

A Figura 10 ilustra os dispositivos tubulares de quitosana confeccionados e a Tabela 1 a codificação das amostras e matéria prima.



Figura 10 - Amostras (Fonte: Própria).

Tabela 1 – Codificação das amostras.

CÓDIGO	AMOSTRAS
Q	Quitosana
T	Tubo de quitosana
TC	Tubo comercial

Fonte: Própria

3.5 Caracterizações

O pó da quitosana foi analisado quimicamente por meio da Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), e os tubos foram caracterizados através da Microscopia Óptica (MO), Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Ensaio Mecânico de Tração, Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato, Grau de Intumescimento, Ensaio de Biodegradação *in vitro* e Citotoxicidade.

3.5.1 Microscopia Ótica (MO)

Neste trabalho, a caracterização através do ensaio de MO foi utilizada para avaliar a morfologia e dimensionar os tubos de quitosana. A análise foi realizada em um Microscópio Óptico Hirox de reflexão e transmissão com acessórios 2D, além de promover uma variação de 50X-400X, onde o mesmo é acoplado a uma estação de Análise de Imagens que possui magnitude de 160x.

3.5.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

O FTIR permite identificar a presença dos grupos funcionais presentes no material através de um espectro vibracional e rotacional característicos dos mesmos, denominados de bandas de absorção e correspondentes aos níveis de energia.

O equipamento utilizado foi um Spectrum 400 da Perkin Elmer, com faixa de varredura de 4000 a 650 cm^{-1} . Tal técnica foi utilizada para identificar as bandas características dos grupos funcionais presentes nas matérias-primas, que foram utilizadas nesta pesquisa.

3.5.3 Ensaio Mecânico de Tração

O ensaio de tensão-deformação possui como objetivo fornecer uma indicação da resistência, como também da tenacidade do material em teste. Em geral, os resultados do ensaio de tensão-deformação foram apresentados por meio da tensão *versus* deformação de engenharia. A curva típica foi obtida a partir das medições de carga (F) e da alongação (ΔL). A tensão nominal ou de engenharia (σ_N) determinou-se através da divisão da carga aplicada (F) pela área da seção transversal inicial do corpo de prova (A_0). A deformação nominal ou de engenharia (ϵ) foi obtida na leitura do extensômetro, ou seja, dividiu-se a variação do comprimento de referência (ΔL) pelo comprimento de referência inicial, L_0 , que representa a área útil do corpo de prova (Silva *et al.*, 2015).

A tensão de engenharia foi definida como a força por unidade de área da amostra não deformada enquanto que a tensão verdadeira é a força por unidade de área mínima da amostra sob carregamento. Como a seção transversal da amostra

diminui com o aumento da carga, de acordo com a razão de Poisson, a área efetiva sob a carga sempre diminui com o aumento da carga. Portanto, a tensão verdadeira (σ_V) é sempre igual ou maior que a tensão de engenharia (σ_N), podendo ser representada por $\sigma_V = \sigma_N(\epsilon_N + 1)$. Analogamente, a deformação de engenharia (ϵ_N) é dada pelo aumento do comprimento em relação ao comprimento inicial da amostra enquanto que a deformação verdadeira (ϵ_V) é a variação instantânea da deformação em um instante qualquer em relação ao comprimento inicial, e pode ser dada pelo logaritmo natural da razão do comprimento total pelo inicial da amostra, podendo ser expressa por $\epsilon_V = \ln(\epsilon_N + 1)$ (Lotti, 2004).

O ensaio de tração foi realizado através da Máquina Universal Instron sob o modelo 3366, onde este teve como base a norma ASTM D 3039/D 3039M-08 e com ensaios de 5 corpos de prova. Neste ensaio, os corpos de prova de geometria cilíndrica foram submetidos a um esforço crescente na direção axial do corpo de prova, levando-o a sua ruptura.

3.5.4 Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato

A técnica consiste na medida do ângulo de contato da superfície da amostra na análise do formato da gota. O ângulo de molhabilidade entre a água com tensão superficial conhecida e a superfície sólida depende da relação entre as forças coesivas e adesivas da água com os tubos obtidos, de modo que as gotas se espalhem sobre a superfície.

As análises de ângulo de contato foram efetuadas no goniômetro (Figura 11), após o gotejamento de água destilada sobre a superfície dos corpos de prova. Onde se utilizou uma câmera digital para capturar a imagem. Posteriormente essas imagens foram remetidas a um computador que possui um programa específico para ser feita a medida do ângulo. Foram realizadas três gotas sobre diferentes áreas para cada amostra e feito cinco medias de cada gota para obtenção da média.

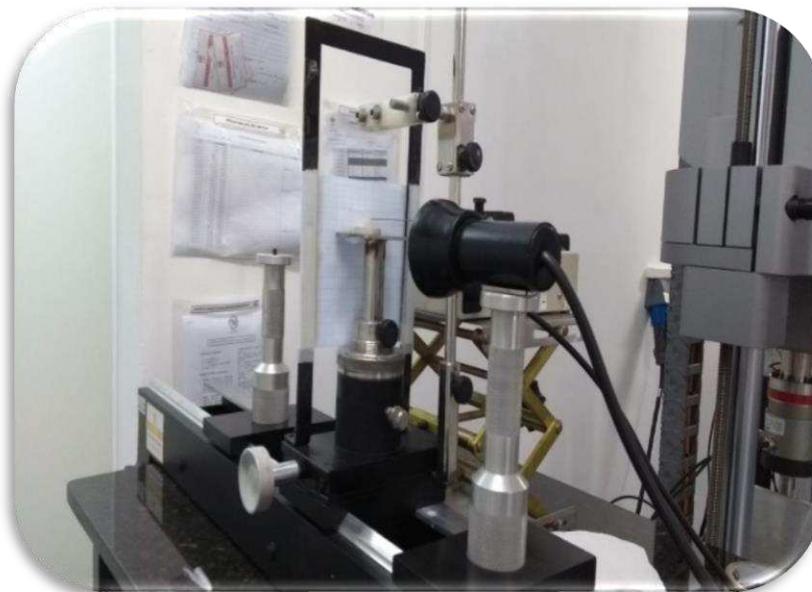


Figura 11 - Aparelho goniômetro (Fonte: Própria).

3.5.5 Grau de Intumescimento

Este ensaio foi realizado com o objetivo de avaliar o grau de intumescimento dos tubos obtidos. Os mesmos, inicialmente, passaram 15 dias em temperatura ambiente (22° C), posteriormente foram pesados e imersos em soro fisiológico por 24 h, em seguida, colocados sobre um papel filtro para retirada do excesso da solução, e pesados em balança analítica. Os percentuais de grau de intumescimento de cada amostra no tempo t, foram calculados de acordo com a Equação 1.

Todas as amostras foram pesadas antes e após o seu intumescimento, para verificar o quanto a mesma conseguiu aumentar a sua massa.

$$GI = \frac{WT - W_0}{W_0} \times 100$$

Equação 1

Onde:

Wt: é o peso da amostra no tempo t

Wo: é o peso inicial da amostra

3.5.6 Biodegradação Enzimática

O ensaio de biodegradação foi realizado para observar a degradação dos tubos durante os períodos de 7, 15 e 21 dias.

Este ensaio foi obtido com base na norma ASTM F1635-11 Standard test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants (2011).

Os tubos obtidos foram pesados em balança analítica antes e após a realização do procedimento, para verificar a perda de massa dos mesmos. As amostras foram divididas em dois grupos, onde um continha uma solução de Phosphate Buffered Saline (PBS) sob a concentração de 1mg/ml como controle (pH próximo de 7) e o outro grupo imerso em uma solução de PBS com lisozima na concentração de 1,5 mg/mL. O pH da solução foi verificado no início e término do ensaio para avaliação das possíveis variações de pH.

Com isso, utilizaram-se cinco amostras para ambas as soluções, as quais foram incubadas em estufa microbiológica sob uma temperatura de 37° C. Após o período de 7, 15 e 21 dias as amostras foram retiradas da estufa, em seguida lavadas com água destilada, sendo posteriormente realizada a secagem por 24 horas em estufa a 50° C, para que assim pudessem ser pesadas em balança analítica.

Os resultados da biodegradação foram obtidos a partir da razão entre o peso final (Mf) e o peso inicial (Mi), como apresentando na Equação 2.

$$MR = \frac{Mf}{Mi} \times 100\% \quad \text{Equação 2}$$

3.6.7 Citotoxicidade

A avaliação da citotoxicidade *in vitro* dos tubos foi realizada pelo teste de avaliação da viabilidade celular utilizando fibroblastos por MTT [brometo de 3-(4,5dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio] de acordo com a ISO 10993-5:2009. Foi utilizado o método direto de contato entre o substrato do material e as células. A linhagem celular foi de L929 fibroblastos adquiridos do Banco de Células do Rio de Janeiro.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Fase Exploratória

Durante a pesquisa ocorreu o ajuste da metodologia utilizada, de modo a adequar as propriedades desejadas para o estudo.

Inicialmente obtiveram-se tubos de quitosana sem plastificante e após 48 horas os mesmos enrijeceram, apresentando-se assim fora de conformidade com os objetivos dessa pesquisa, como observado na Figura 12. Percebeu-se que os mesmos tornaram-se quebradiços. Para tanto, ajustou-se a metodologia através da utilização de um plastificante, a fim de se obter tubos flexíveis de quitosana mesmo após a desidratação.

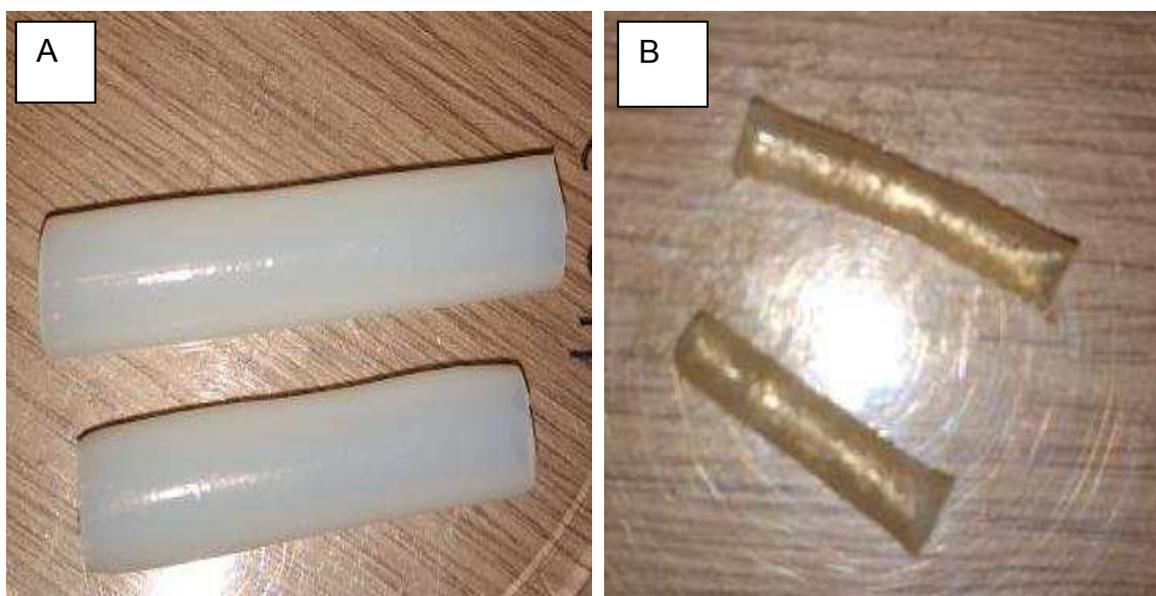


Figura 12 - Tubos de quitosana sem plastificante. A) Logo após o processamento; B) 48h Após (Fonte: Própria)

Após a utilização do plastificante foi possível obter tubos flexíveis, como observado na Figura 13. Foram realizadas as medições da espessura das paredes dos tubos com a finalidade de observar se os mesmos apresentavam-se uniforme. Nota-se que o tubo apresenta uma parede irregular, sem uniformidade, com diferentes valores de espessura ao longo do tubo. Essa diferença é proveniente da etapa de processamento, a qual foi ajustada ao longo da pesquisa.

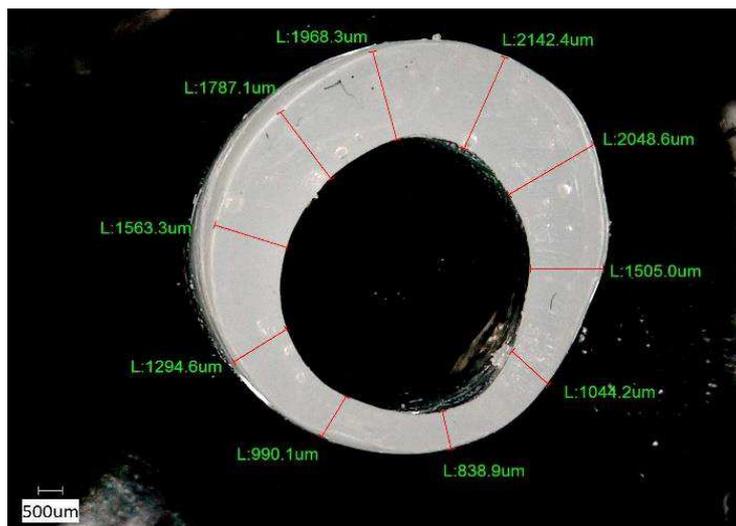


Figura 13 - Tubos obtidos inicialmente apresentando não conformidade quanto a espessura (Fonte: Própria)

Foi possível constatar que os primeiros tubos apresentaram uma diferença de mais de 100% nos valores da espessura de sua parede em diversos pontos (2124,4 um e 838,9 um). Esse problema foi corrigido através do ajuste dos parâmetros de modo a obter tubos que apresentassem uniformidade na espessura e no diâmetro. Após os ajustes os tubos obtidos foram submetidos ao processo de caracterização.

4.2 Microscopia Ótica (MO)

A partir das imagens obtidas do tubo de quitosana (Figura 14), observou-se uma superfície densa, aparentemente rugosa e sem poros, com a presença de sulcos provenientes da etapa de processamento das amostras.

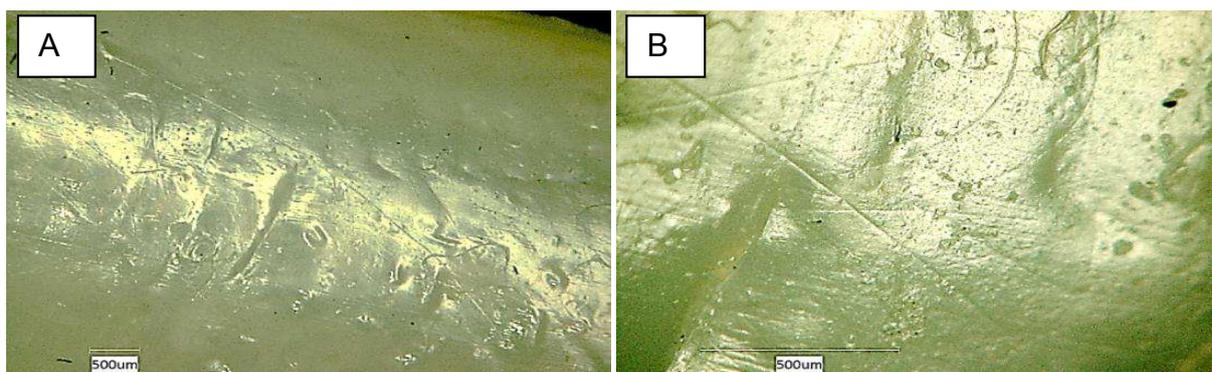


Figura 14 – Imagens da Microscopia Ótica da superfície externa dos tubos. A) Magnificação de 50x; B) Magnificação de 200x (Fonte: Própria).

Nos estudos de Soares (2012), com membranas de quitosana adicionadas do plastificante polietilenoglicol (PEG), o mesmo observou que sem o polietilenoglicol obteve uma superfície lisa e homogênea, e com a adição de PEG uma superfície menos homogênea e com algumas falhas provenientes da etapa de processamento do material. Já as membranas com maior teor de PEG apresentaram superfícies porosas, aparentemente mais rugosas. A partir desse estudo, foi possível inferir que além do método de processamento dos tubos, outro fator importante que influencia na rugosidade e na formação dos sulcos observados nas amostras, pode ser explicado pela quantidade de plastificante utilizado no processamento das mesmas.

Na Figura 15 observa-se a superfície superior e a de corte transversal da parede do tubo, onde foram feitas medidas da espessura e do diâmetro do tubo, para analisar a uniformidade das amostras, após o ajuste do método de processamento.

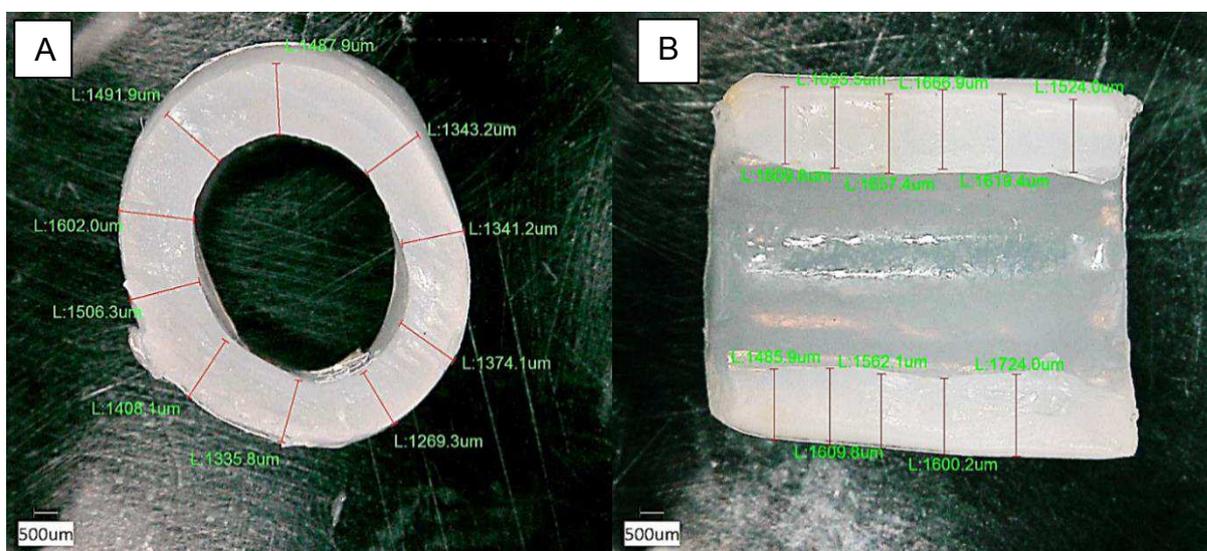


Figura 15 – Imagens de Microscopia Ótica dos tubos de quitosana com magnificação de 20x, com as respectivas medidas da espessura da parede do tubo. A) Vista superior do tubo; B) Corte transversal (Fonte: Própria).

Analisando a Figura 15 nota-se que a parede do tubo tem uma espessura média de $1415,98 \mu\text{m} \pm 87,01$ o que demonstrou que após ajustes dos parâmetros as paredes do tubo de quitosana se mostraram regulares.

Por meio do teste de homogeneidade de variância realizado no programa ORIGIN foi expresso o resultado na Tabela (Tabela 2), onde constatou-se que as amostras evidenciaram ser homogêneas quanto a espessura do tubo, desta forma

acredita-se que o meio de processamento demonstrou ser adequado quanto a uniformidade na espessura dos tubos, abrindo assim um campo de possibilidades de ajustes quanto a obtenção de diferentes diâmetros dos mesmos.

Tabela 2 - Teste de Homogeneidade de Variância (Teste de Levene's).

	DF	Soma dos quadrados	Média dos quadrados	Valor de F	Prob>F
Modelo	2	3925,36461	1962,6823	1,06244	0,35962
Erro	27	49878,07513	1847,33612		

*Até 0,05 de probabilidade, a população não apresenta variância significativa.

Fonte: Própria

Na imagem (Figura 16) é possível observar uma homogeneidade na parede do tubo comercial, onde a mesma teve uma espessura média de 722,18 $\mu\text{m} \pm 68,61$. Quando comparado ao tubo de quitosana verifica-se que a parede é menos espessa, porém pode ser adequada para espessura desejada, dependendo da aplicação. Também é possível constatar que os mesmos tiveram um desvio abaixo de 10% na espessura, e que o tubo de quitosana teve um desvio de aproximadamente 7% enquanto no industrial foi de 9 %.

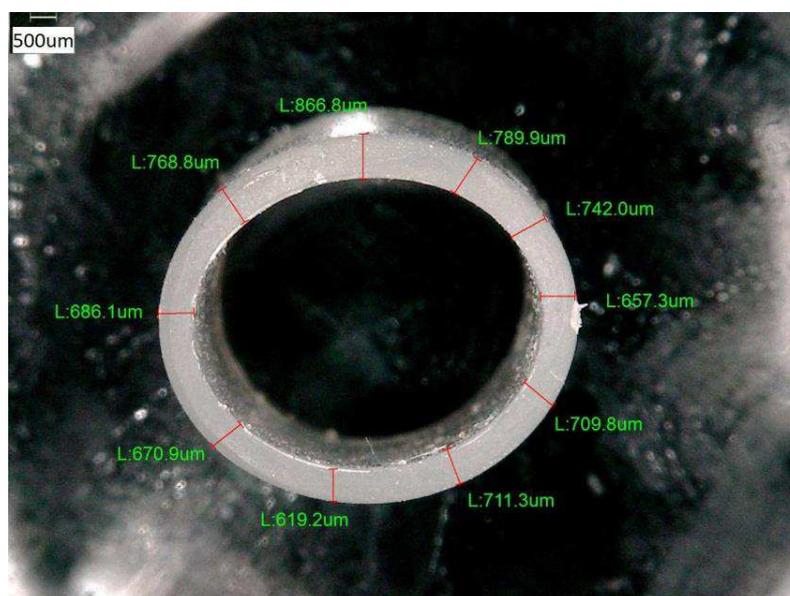


Figura 16 - Imagens de Microscopia Ótica do tubo comercial com magnificação de 20x, com as respectivas medidas da espessura da parede do tubo.

4.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de infravermelho obtido da amostra do pó da quitosana está ilustrado na Figura 17. Pode-se observar a presença das bandas características de absorção em 3353, 2933, 2873 cm^{-1} atribuídas sob as vibrações de estiramento dos grupos funcionais -OH, -CH₂ e -CH₃ (Martínez-Camacho *et al.*, 2010).

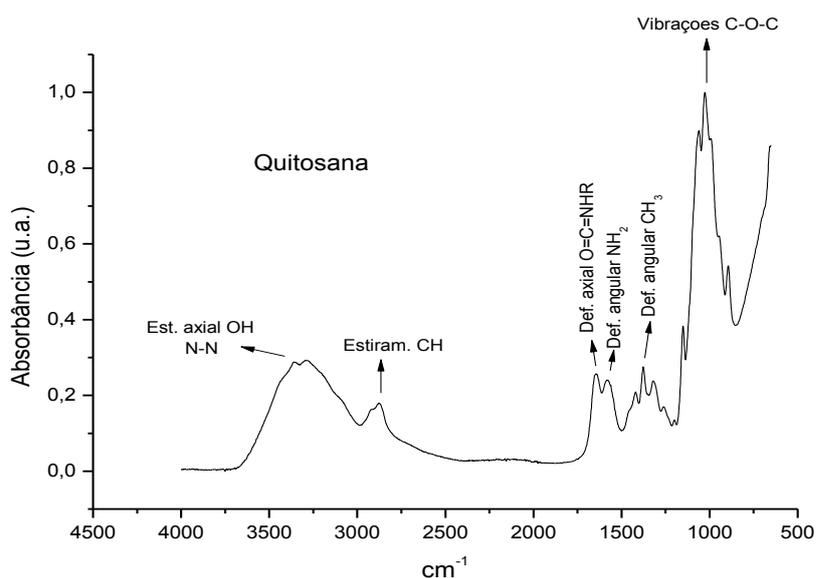


Figura 17 - Espectro de FTIR da Quitosana em Pó (Fonte: Própria).

O grupo amino possui uma banda de absorção característica da região de 3400-3500 cm^{-1} , a qual também está sobreposta pela banda de absorção devido ao grupo -OH. Além disso, apresenta uma banda característica sob a deformação angular do CH₂ na qual aparece na região de 1421 cm^{-1} . As bandas características de 1650 cm^{-1} e 1575 cm^{-1} correspondem ao modo de vibração por estiramento através da ligação de -C=O da amida I com a deformação da ligação N-H, conjuntamente com o estiramento da ligação C-N da amida II, respectivamente. As bandas de absorção da região de 1151 e 896 cm^{-1} (estiramento de ligações C-O-C), 1060 e 1025 cm^{-1} (vibrações de estiramento do grupo C-O) são características de estrutura sacarídea da quitosana. Já em relação à presença do pico em 1650 cm^{-1} (devido ao grupo CH₃-C=O denotando a presença do grupo acetil) e em 3353 cm^{-1} (representando a presença do grupo -OH), confirma-se que a quitosana é um

produto parcialmente desacetilado (Shanmugasundaram, Ravikumar e Babu, 2004; Wang, 2013).

O espectro característico da quitosana encontra-se de acordo com Silva *et al.* (2015), pois a mesma apresenta todas as absorções relativas à quitosana como também o espectro da sua amostra.

Na Figura 18 estão ilustradas as vibrações dos grupos característicos referentes a molécula de glicerina, que foi utilizado como plastificante do tubo, onde observou-se vibrações do tipo deformação axial em torno de $3200 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ do grupo OH associado, resultante da associação polimérica. Na faixa de $2850 - 2960 \text{ cm}^{-1}$ nota-se vibrações de deformação axial no grupo CH de compostos alifáticos. Em 1420 cm^{-1} e $1200 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ observa-se vibrações do tipo deformação angular no plano da ligação O-H e a deformação axial de C-O, referente aos grupos C-O de ácidos carboxílicos. Na região de $1050 - 1100 \text{ cm}^{-1}$ é possível verificar vibrações características do grupo C-O de álcoois primário e secundário. Em 920 cm^{-1} e 840 cm^{-1} identifica-se respectivamente deformação angular fora do plano da C=O de ácidos carboxílicos e deformação angular de C-H fora do plano. Esses resultados obtidos estão de acordo com os encontrados por Silva (2014) em seus estudos.

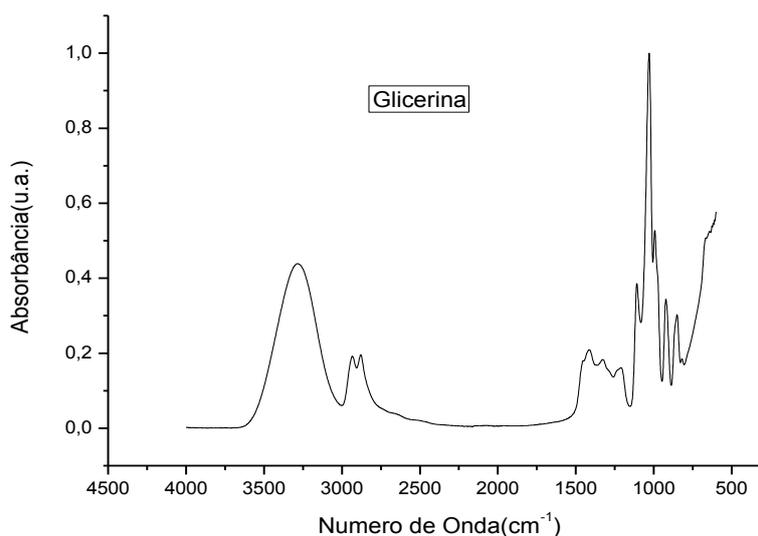


Figura 18 - Espectro de FTIR da Glicerina (Fonte: Própria)

Esses resultados corroboram com os de Rocha (2016) que constatou o aparecimento das bandas características nas mesmas regiões, dos grupos C-O em

1037 cm^{-1} e estiramento OH em 3320 cm^{-1} , referentes aos grupos álcool presentes na estrutura da glicerina.

A Figura 19 ilustra o espectrograma do tubo de quitosana, no qual pode-se observar sobreposições das bandas referente as moléculas de glicerina. Em torno 3300 cm^{-1} nota-se um aumento na intensidade da banda referente ao grupo OH associado, referente a vibrações do tipo deformação axial. Em 1600 cm^{-1} ocorreu um deslocamento e redução na intensidade da banda referente ao estiramento da ligação C-N da amida II. Na região 1430 – 1450 cm^{-1} observa-se uma sobreposição e aumento na intensidade na região referente as vibrações do tipo deformação angular no plano da ligação O-H. Em 1230 – 1330 cm^{-1} foi possível identificar deslocamento e aumento na intensidade da banda deformação axial de C-O, referente as vibrações do grupo C-O de ácidos carboxílicos. Na banda 1037 cm^{-1} observa-se uma redução na intensidade das vibrações características do grupo C-O de álcoois primário e secundário.

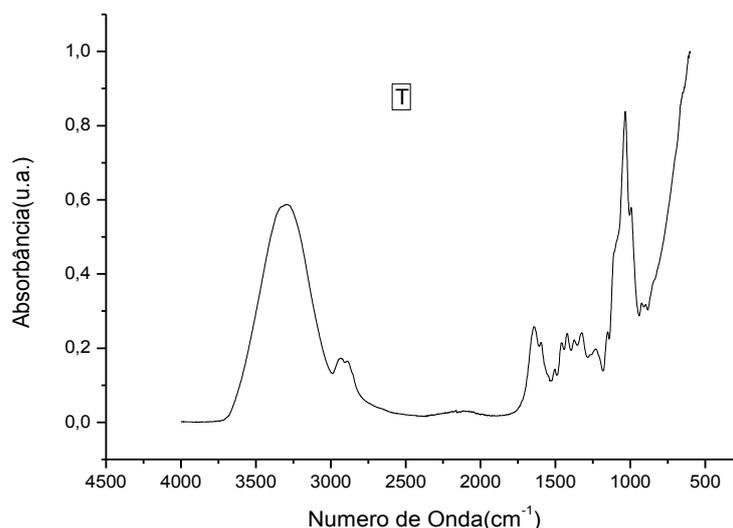


Figura 19 - Espectro de FTIR do Tubo de quitosana (Fonte: Própria).

Segundo Chagas (2017), os deslocamentos nos espectros sugerem uma maior facilidade dos movimentos vibracionais do grupo $-\text{CH}$, de modo que os espaçamentos resultantes da plastificação aumentam a mobilidade e consequentemente reduzem as interações hidrofóbicas. Liu e colaboradores ressaltam que pequenos deslocamentos de bandas podem indicar a incorporação da

glicerina ao polímero, resultando na formação de ligações hidrogênio como os grupos hidrofílicos presentes na cadeia da quitosana (-NH₂ e -OH).

Observa-se na Figura 20 o resultado de Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier da superfície do tubo comercial.

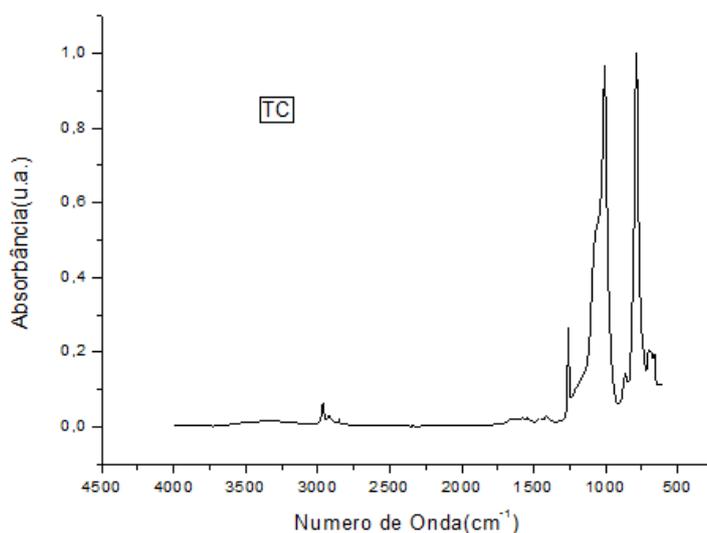


Figura 20 - Espectro de FTIR do Tubo comercial (Fonte: Própria).

Os valores característicos de absorção dos grupos funcionais encontrados no material estudado estão de acordo com o descrito pelas normas ABNT NBR ISO 14949:2011 e a Francesa NF S99-401, como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Bandas de Absorção referentes aos grupos funcionais presentes na norma NF S99-401:199.

Grupo	Número de Onda (cm ⁻¹)
-Si(CH ₃) ₂ -O-Si(CH ₃) ₂ -	2905-2960; 1020; 1090
-Si(CH ₃) ₃	2905-2960; 1250; 840; 765
-Si(CH ₃) ₂	2905-2960; 1260; 855; 805
Si-CH ₃	2905-2960; 1245-1275; 760-845
Si-H	2100-2300; 760-910
Si-OH	3695; 3200-3400; 810-960
Si-CH=CH ₂	1590-1610; 1410; 990-1020; 940-980

Fonte: Própria

Observa-se também a presença do grupo fenil, confirmada pela absorção dos picos $700 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, $720 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ e $740 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$. Esses resultados confirmam que a matriz polimérica utilizada na produção do tubo comercial é o polidimetilsiloxano.

Comparando o TC com T, constatou-se que o tubo comercial tem como matéria prima o polidimetilsiloxano, que segundo a literatura o mesmo é hidrofóbico e não biodegradável, enquanto o tubo de quitosana é hidrofílico e biodegradável (Chen *et al*, 2012; Moreira, 2013),

4.4 Ensaio Mecânico de Tração

O ensaio mecânico de tração foi realizado com o propósito de avaliar o módulo elástico, deformação e tensão dos tubos. Para tanto, em conformidade com a norma ASTM D 3039/D 3039M-08, foram preparados e ensaiados 5 corpos de prova para cada composição.

Analisando-se os valores médios do módulo de elasticidade, tensão e deformação dos materiais ensaiados (Tabela 4), pode-se observar que a amostra comercial apresenta maior tensão e deformação quando comparada ao tubo de quitosana. Esta diferença está relacionada ao tipo de polímero e ficou evidente que o tubo comercial é mais resistente.

Tabela 4 - Resistência à tração em relação ao tubo de quitosana e o tubo comercial.

	Módulo de Elasticidade (MPa/mm)	Deformação Máxima (%)	Tensão (MPa)
TC	0,894	198,67	1,77
T	0,104	122,45	0,08

Fonte: Própria

Constata-se que o tubo comercial possui um módulo elástico superior quando comparando com o tubo de quitosana, logo ele é mais rígido visto que o módulo elástico é uma medida de rigidez. João e colaboradores (2017) enfatizam que embora os materiais à base de quitosana apresentem grande número de aplicações industriais em diferentes áreas, frequentemente estes demonstram propriedades

mecânicas inferiores quando comparados a materiais poliméricos produzidos a partir de polímeros sintéticos.

Quando Silva (2017) analisou em seus estudos o módulo de elasticidade e a tensão de ruptura dos filmes de quitosana, observou um valor de 2,4 MPa e 3,7 MPa respectivamente. Esse resultado é superior ao encontrado nesse trabalho, entretanto isso pode ser explicado pelo método de processamento, e pela adição do plastificante nos tubos, parâmetros esses que influenciam nas propriedades mecânicas dos mesmos. Segundo Fiori e colaboradores (2014), a adição de plastificante em filmes de quitosana influencia na redução do módulo de elasticidade dos filmes.

4.5 Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato

A partir das análises, constatou-se que as amostras (T) apresentaram ângulo igual 0° , sendo assim caracterizadas como material de caráter hidrofílico, como pode ser observado na Figura 21. Para tanto, as amostras obtidas nesse trabalho foram comparadas com um tubo de silicone utilizado como prótese traqueobrônquica, a fim de obter e estimar parâmetros quanto a sua utilização *in vivo*.

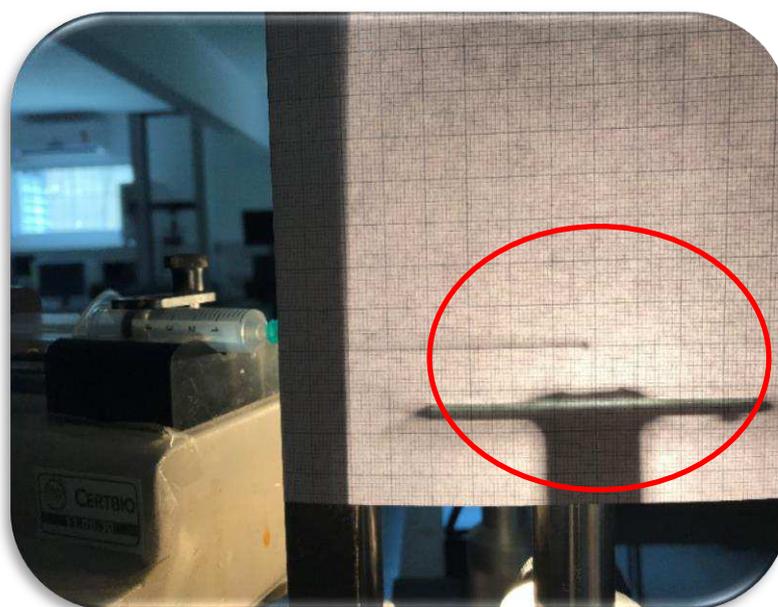


Figura 21 - Imagem representativa da análise na formação da gota no aparelho goniômetro, para a amostra (T). (Fonte: Própria)

Esses resultados corroboram com os encontrados no ensaio de FTIR, reforçando a ideia de que houve a incorporação da glicerina ao polímero, pela formação de ligações de hidrogênio como os grupos hidrofílicos presentes na cadeia da quitosana, e que os espaçamentos intermoleculares resultantes da adição do plastificante aumentaram a molhabilidade. Segundo Macêdo e colaboradores (2012), a molhabilidade é afetada pela presença de grupos polares e não polares na superfície. De acordo com Shenvi (2013), em relação a reatividade química, a quitosana apresenta propriedades hidrofílicas devido à presença de grupos amino e hidroxila na sua estrutura. Segundo Pinto (2013), os valores de ângulos de contato para membranas de quitosana são influenciados de acordo com às diferenças no grau de desacetilação da quitosana utilizada.

A Figura 22 ilustra o perfil da gota para o tubo comercial (TC) e a Tabela 5 evidenciou um ângulo de contato de $77,97^\circ$ em média, sendo assim menor que 90° caracterizado como material que apresenta perfil hidrofílico.



Figura 22 - Imagem representativa da análise na formação da gota no aparelho goniômetro, para as amostras do tubo comercial (Fonte: Própria).

Tabela 5 - Análise da Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato.

Medidas	Média
Ângulo (θ)	77,97 \pm 3,42

Fonte: Própria.

Sousa (2011) ressalta que o caráter hidrofílico ou hidrofóbico da superfície do silicone (PDMS) é uma característica muito importante na maioria das aplicações e como tal torna-se necessário medir o ângulo de contato da superfície. Em seus estudos quando avaliou o silicone (PDMS) na sua forma nativa, observou que o mesmo apresentou um ângulo de contato de 114,8°, diferente dos encontrados nesse trabalho.

Notadamente observa-se grandes diferenças entre os tubos de quitosana em relação à prótese de silicone, diante disso pode-se destacar que para próteses biodegradáveis este resultado é considerado adequado para utilização *in vivo*.

4.6 Intumescimento

O grau de intumescimento de um material pode ser definido como a quantidade de solvente absorvida por este. Essa propriedade está relacionada à estrutura da rede formada nas ligações cruzadas no processo de polimerização e reticulação do polímero, observada através da sua densidade de reticulação (Batista, 2015).

A Figura 23 ilustra o grau de intumescimento do tubo de quitosana e do tubo comercial de silicone, onde observa-se que os tubos de quitosana intumesceram em torno de 8% comprovando sua característica hidrofílica, a qual foi confirmada pelo ensaio de molhabilidade por medida de ângulo de contato. Já em relação aos tubos de silicone, nota-se que o mesmo não intumescceu devido às características já conhecidas, intrínsecas deste polímero.

Segundo Bona (2017) o índice de intumescimento está diretamente relacionado à solubilidade em água, sendo um parâmetro importante para o conhecimento das características gerais de um material, principalmente com relação à resistência deste material a água, isso pode ser confirmado por ele quando afirma que a solubilidade é determinada pela estrutura química do material.

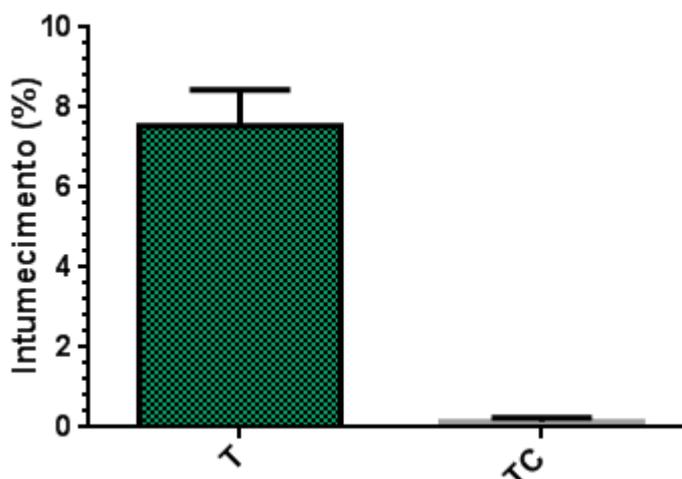


Figura 23 - Grau de Intumescimento do tubo de quitosana e do tubo comercial (Fonte: Própria).

Os resultados de hidrofiliçidade dos tubos de quitosana também são atribuídos à presença dos grupos polares presentes no material. O percentual não expressivo de intumescimento obtido nessa pesquisa foi em decorrência da adição da glicerina, já que a quitosana apresenta percentual de intumescimento acima de 100 %. Em temperatura ambiente, os tubos de quitosana com glicerina mesmo após terem sido submetidos a um período prolongado de desidratação, não se visualizou a total desidratação da estrutura. Entretanto, este achado está em acordo com o objetivo pretendido, pois o material não sofrerá alterações significativas após seu contato com fluido biológico.

Gomes (2016) confeccionou óvulos de quitosana e constatou um intumescimento de aproximadamente 1200 %. Já Trigueiro (2015) confeccionou membranas de quitosana e obteve um intumescimento acima de 1000%. Bispo (2009) apresentou valores de grau de intumescimento para os suportes de quitosana pura, de aproximadamente 780%, entretanto nenhum dos autores citados utilizou plastificante.

4.7 Biodegradação Enzimática

A hidrólise enzimática de um polímero vai depender da hidrofiliçidade da cadeia polimérica, a qual deve ocorrer sempre na superfície do polímero, e esta

pode ser facilitada pelo aumento da hidrofiliidade superficial do mesmo (Paoli, 2009).

Segundo Dallan (2005), a avaliação da degradação de um biomaterial no meio biológico é de suma importância, visto que esta caracterização está diretamente relacionada ao tempo em que o material será absorvido pelo organismo após sua inserção ou utilização no corpo.

Nas Figuras 24 e 25 observa-se os resultados de biodegradação do material em solução tampão fosfato (PBS) sem e com lisozima.

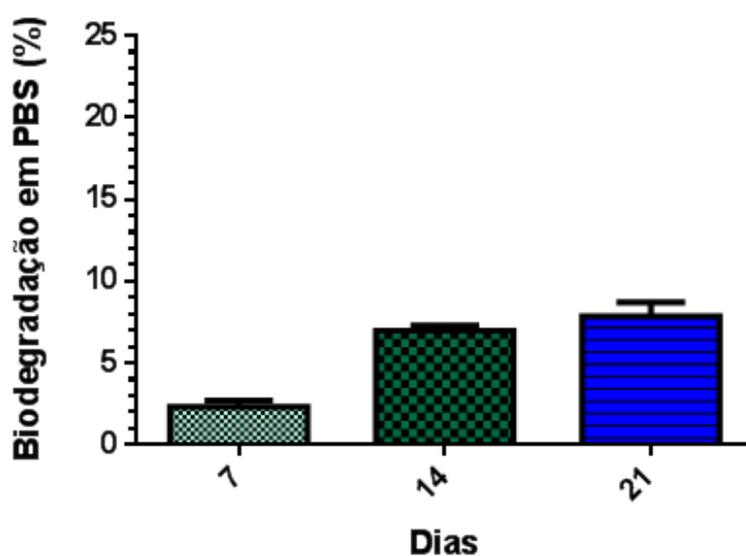


Figura 24 - Biodegradação em solução de PBS do tubo de quitosana nos intervalos 7, 14, 21 dias (Fonte: Própria).

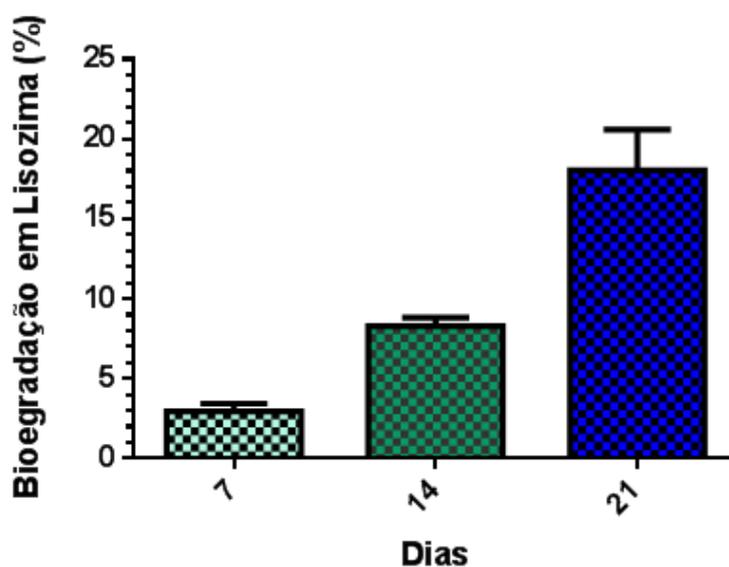


Figura 25 - Biodegradação em solução de lisozima do tubo de quitosana nos intervalos 7, 14, 21 dias (Fonte: Própria).

Analisando os valores obtidos com a degradação dos tubos expostos em PBS e lisozima/PBS no período de 7, 15 e 21 dias, observou-se que, em todas as amostras, a degradação foi mais acentuada sob a ação da lisozima, o que demonstra a eficiência desta enzima na degradação da quitosana e corrobora com os resultados encontrados por Holanda (2011).

A quitosana também é degradada pela lisozima e essa degradação depende, dentre outros fatores, do grau de desacetilação da quitosana, uma vez que a lisozima se liga aos grupamentos N-acetilglicosamina presentes na estrutura deste polissacarídeo. Estes grupamentos são de fundamental importância no reconhecimento da quitosana como substrato para a lisozima (Kurita *et al.*, 2000; Suh e Matthew, 2000).

De acordo com Flamingo (2012), o processo de biodegradação enzimática é altamente influenciado pela dissolução do polímero, desta forma como a amostra do tubo de quitosana é insolúvel em $\text{pH} \geq 6,5$, observa-se uma baixa taxa de hidratação do mesmo, corroborando com os resultados obtidos na análise de intumescimento dos tubos. Para tanto, a ação da lisozima sobre a matriz polimérica não é favorecida, resultando em baixa taxa de hidrólise enzimática.

4.8 Citotoxicidade

Os resultados de citotoxicidade do tubo está ilustrado na Figura 16.

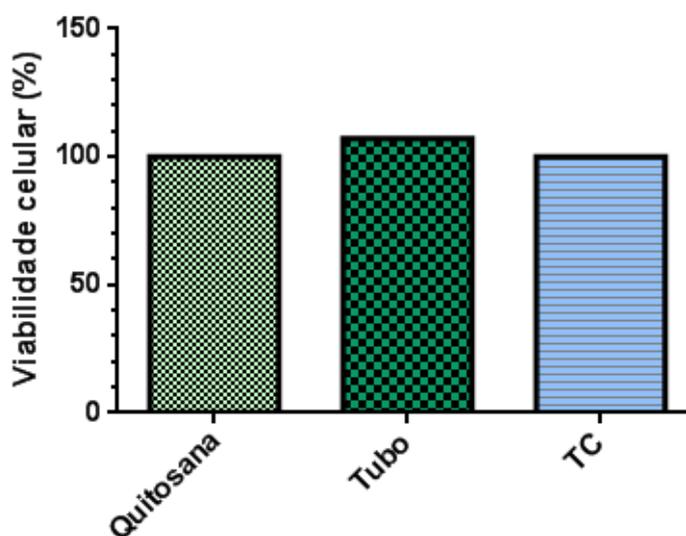


Figura 26 - Viabilidade celular do tubo de quitosana, quitosana e tubo comercial (Fonte: Própria).

Quando analisado o percentual de citotoxicidade do tubo em estudo e o comercial, com o valor mínimo determinado por Bispo (2009) de 50% e pela norma ISO 10993-5:2009, que é de 70%, pode-se afirmar que o mesmo apresenta-se viável, visto encontrar-se com percentual de viabilidade acima de 100%.

Filho (2015) realizou ensaios de viabilidade celular para o polidimetilsiloxano e, similarmente ao encontrado nesta dissertação, comprovou sua viabilidade. Gomes (2015) demonstrou que todas as suas amostras de membrana e de gel de polidimetilsiloxano apresentaram viabilidade celular acima da especificação exigida na norma.

Sousa (2012) e Barbosa (2011) confeccionaram membranas de quitosana e, da mesma forma constataram que a quitosana não é citotóxica. Estes resultados corroboram com os encontrados nesta dissertação e indicaram que a glicerina não alterou a viabilidade celular.

5 CONCLUSÃO

- Os tubos apresentaram uniformidade em toda sua extensão identificada no ensaio de MO;
- De acordo com o ensaio de FTIR foi possível observar interação entre os constituintes;
- Houve formação de tubos biodegradáveis, com propriedades morfológicas e biológicas que podem atender aos objetivos propostos nesta pesquisa. Quanto às propriedades mecânicas, essas precisam de ajustes de acordo com a sua aplicação;
- Desta forma, considerando os resultados alcançados, conclui-se que o material obtido nesta pesquisa apresenta perspectiva de aplicação em diversas disfunções patológicas.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Produzir tubos variando o tempo de imersão em glicerina, o diâmetro e o tempo de biodegradação, além da avaliação pré-clínica para confirmar a efetividade dos mesmos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAM, A. P.; HIGUERA, I. Quitina y quitosano: obtencion, caracterizacion y aplicaciones; Abram, A. P., ed.; Programa Cyted 2004, - PontificiaUniversidadCatolicadel Peru/Fondo Editorial: Lima, cap 1. 2004.

ANJOS, D. M.; JUNQUEIRA, J. J. M.; GOMES, D. B. D.; TERRA, R. M.; MINAMOTO, H.; JATENE, F. B. Endopróteses: opção terapêutica para estenose traqueobrônquicas adquiridas. **Rev. Med.** v. 3, n. 86, pp. 174-184, 2007.

ASTM, AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. D 3039/D 3039M - 08: Standard Test Method for Tensile Properties of Polymer Matrix Composite Materials. Pennsylvania, 2008.

ASTM International: F1635-04 Standard Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants, 2011.

ATTAF, B. Advances in composite materials for medicine and nanotechnology. Croatia: InTech, 2011.

ÁVILA, A.; BIERBRAUER, K.; PUCCI, G.; LÓPEZ-GONZÁLEZ, M.; STRUMIA, M.; J. **Food Eng.** 2012, 109, 752

BATISTA, J. G. S. Desenvolvimento de matrizes poliméricas biodegradáveis à base de quitosana e possíveis blendas como sistemas de liberação controlada de fármacos. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Materiais. São Paulo, SP, 2015.

BEDIAN, L.; VILLALVA-RODRÍGUEZ, A.M.; HERNÁNDEZ-VARGAS, G.; PARRA-SALDIVAR, R.; IQBAL, H.M.N., Bio-based materials with novel characteristics for tissue engineering applications – a review, *Int. Journal Biol. Macromol.* 98 (2017) 837–846

BISPO, V. M. **Estudo do efeito da reticulação por Genipin em suportes biocompatíveis de Quitosana-PVA.** 2009. 140p. Tese (Doutorado em Engenharia Metalúrgica e de Minas), Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2009.

BONA, J. C. **Preparação e Caracterização de Filmes Biodegradáveis a partir de Blendas de Amido com Polietileno.** Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos. Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

BONASSA, J. Princípios básicos dos ventiladores artificiais. In: Carvalho, Carlos R. R. *Ventilação Mecânica: básico.* São Paulo: Atheneu, 2000. p. 69-124.

BORGES, J. B. **Uso de tubos endotraqueais com ou sem cuff em pediatria. Tese. Pós graduação em fisioterapia pediátrica e neonatal.** Pontificia da Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2016.

CAMPOS, N. F.; BOUGO, G. C.; GAMA, A. C. C.; VICENTE, L. C. C. Efeitos da intubação orotraqueal na voz e na deglutição de adultos e idosos. **Disturb comum.** v. 4, n. 28, pp. 59-608, 2017.

CARDOSO, L.; SIMONETI, F. S.; CAMACHO, E. C.; LUCENA, R. V.; GUERRA, A. F.; RODRIGUES, J. M. S. Intubação endotraqueal prolongada e a indicação de traqueostomia. **Rev. Fac. Ciênc. Méd.** Sorocaba. v. 16, n. 4, pp. 170-173, 2014.

CARVALHO, I. R. B. Preparação de filmes a base de quitosana para imobilização de lipase visando a catálise de reações de esterificação. Relatório apresentado ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

CHAGAS, J. A. O. Membranas de quitosana com glicerol para aplicação em tratamento de águas residuais. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, 2017.

CHEN, J. P.; KUO, C. Y.; LEE, WEE. L.; **Appl. Surf. Sci.** 2012, 262, 95.

COLMAN; M. L.; BERALDO, P. C. Estudo das variações de pressão inspiratória máxima em tetraplégicos, tratados por meio de incentivador respiratório, em regime ambulatorial. **Fisioter. Mov.**, Curitiba, v. 23, n. 3, p. 439-449, jul./set. 2010

COSTA, M. A. S. C. **Estenose traqueal pós intubação: Aprendendo e mudando de comportamento.** Tese. Pós graduação em terapia intensiva. Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, Cuiabá: Mato Grosso, 2010.

CRAPO, R. O.; MORRIS, A. H. G. R. **Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations.** In: Dis R, ed. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations.: 123; 2010: 659-664.

DALLAN, P. R. M. Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração da pele. Universidade Estadual de Campinas, Campinas. (Tese). 194f, 2005.

DIVITO, K. A.; DANIELE, M. A.; ROBERTS, S. A.; LIGLER, F. S.; ADAMS, A. A. Data characterizing microfabricated human blood vessels created via hydrodynamic focusing Data in Brief. v. 14, pp. 156-162, out., 2017.

FILHO, P. V. S. Avaliação Das Propriedades Física, Química E Biológicas De Próteses Mamárias De Silicone Explantadas. 2015, 51f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais), Programa de Pós Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG. 2015.

FIORI, A. P. S. M.; GUABIRABA, G. P.; PRAXEDES, A. P. P.; NUNES, M. R. S. BALLIANO, T. L.; SILVA, R. C.; TONHOLO, J.; RIBEIRO, A. S. Preparação e Caracterização de Nanocompósitos Poliméricos Baseados em Quitosana e Argilo Minerais. **Polímeros**, vol. 24, n. 5, p. 628-635, 2014.

FLAMINGO, A. **Membranas Porosas de N,O-Carboximetilquitosana/Quitosana Para Aplicação na Prevenção de Adesões Pericárdicas Pós-Cirúrgicas**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2012

FOOK, A. C. B. M. Produção e Caracterização de Arcabouços Compósitos HA/Biopolímero para Engenharia de Tecidos. 2012. 139 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2012.

FRÁGUAS, R. M.; ROCHA, D. A.; QUEIROZ, E. R.; ABREU, C. M. P.; SOUSA, R. V.; OLIVEIRA, Ê. N. Caracterização química e efeito cicatrizante de quitosana, com baixos valores de massa molar e grau de acetilação, em lesões cutâneas. **Polímeros**, 25(2), 205-211, 2015.

FREITAS, R. L. M. **Efeito da temperatura de resfriamento sobre as propriedades de polímeros amorfos e semicristalinos**. 2014. 65f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Engenharia de Materiais) Escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

EBNESAJJAD, S.; GOMES, M.; AZEVEDO, H.; MALAFAYA, P.; SILVA, S.; OLIVEIRA, J.; SILVA, G.; MANO, R. S. J.; REIS, R. Natural Polymers in Tissue Engineering Applications. **Elsevier: Kidlington**, 2013, cap. 16.

GOMES, R. H. S.; SANTOS, R. S. Avaliação da capacidade e comprometimento funcional em pacientes traqueotomizados de um hospital público de Curitiba. *Rev CEFAC* 2016;18(1):120- 128.

GUYTON, J. HALL, E. Tratado de fisiologia médica. 13 ed. **Elsevier**. Rio de Janeiro Guanabara Koogan 2016.

HEATH, D. E.; COOPER, S. L. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds.; Academic Press: Oxford, 2013, cap. I.2.2. **Polymers**: Basic Principles

HOLANDA, A. L. **Membranas de quitosana para uso em sistema de liberação controlada de insulina: síntese e caracterização**. Tese (Doutorado). Pós-Graduação em Engenharia de Processos, Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande, 2011, 113 p.

HORA, J. A. B.; KUNEN, L. C. B. Gastroenterologia: Principais temas para provas de residência médica. **Medcel**, v. 1, 2014.

INCA. Câncer de esôfago. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); c1996-2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>. Acesso em novembro 2017.

JOÃO, C. F. C.; ECHEVERRIA, C.; VELHINHO, A. ; SILVA, J. C.; GODINHO, M. H.; BORGES, J. P. Bio-inspired production of chitosan/chitin films from liquid crystalline suspension. **Carbohydrate Polymers**, v.155, p. 372-381, 2017.

KEANE, T. J.; BADYLAK, S. F. Biomaterials for tissue engineering applications. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 23, n. 3, 2014.

KONIGSRAINER A, RIEDMANN B, DE VRIES A, OFNER D, SPECHTENHAUSER B, AIGNER F, FRITSCH E, MARGREITER R. Expandable metal stents versus laser combined with radiotherapy for palliation of unresectable esophageal cancer: a prospective randomized trial. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:724-7.

KURITA ,K.; KAJI, Y.; MORI, T.; NISHIYAMA, Y. Enzymatic degradation of b-chitin: susceptibility and the influence of deacetylation. **Carbohydrate Polymers**, v.42, p.19-21, 2000.

LANZILLO, L. Diferenças entre tubo endotraqueal e tubo de traqueostomia e quando utiliza los. Labo. Import. Disponível em: <http://laborimport.com.br/blog/hospitalar/saiba-quais-sao-as-diferencas-entre-tubo-endotraqueal-e-tubo-de-traqueostomia-e-quando-utiliza-los/>, acesso em 19, de Abr., 2017.

LARANJEIRA,M.C.; FAVÉRE,V.T. Quitosana: Biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, v. 32, pp. 672-678, 2009.

LEOPOLDINO, D. C. C.; CORTE, G. C.; DIAS, L. G. G. G.; PEREIRA, D. M.; DIAS, F. G. G.; Técnicas cirúrgica de esofagotomia e esofagostomia em pequenos animais. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 18, jan., 2012.

LI, J. J.; KAPLAN, D. L.; ZREIQAT, H. Scaffold-based regeneration of skeletal tissues to meet clinical challenges. **J Mater Chem B**. 2014;2(42):7272–306.

LIU, H.; ADHIKARI, R.; GUO, Q.; ADHIKARIA, B. Preparation and characterization of glycerol plasticized (high-amylose) starch–chitosan films. **Journal of Food Engineering**. V. 116, Issue 2, 2013, Pages 588-597.

LIZARDI-MENDOZA, J.; MONAL, W.M.A.; VALENCIA, F.M.G. Chemical characteristics and functional properties of chitosan, in: S. Bautista-Banos, G. Romanazzi, A. Jiménez-Aparicio (Eds.), *Chitosan in the Preservation of Agricultural Commodities*, Academic Press, Elsevier Inc., Cambridge, 2016, pp. 3–31.

LOTTI, C., **Influência das condições de processamento na morfologia e nas propriedades mecânicas de sistemas poliméricos moldados por injeção e sua predição através de redes neurais artificiais**. 2004. Tese de Doutorado, UFSCAR, São Carlos.

LOURENÇO, V.A. Desenvolvimento e avaliação de micropartículas de quitosana para veiculação de dimetilaminoetanol (DMAE) na pele. Dissertação, 118f. Pós graduação em ciências farmacêuticas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Rio Preto, 2006.

MACÊDO, M. O. C.; MACÊDO, H. R. A.; SILVA, G. C. SILVA, M. A. M.; JUNIOR, C. A. Estudo comparativo da modificação superficial de membranas de quitosana tratadas por plasma de oxigênio, nitrogênio e hidrogênio. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, v.7.2 (2012) 95 – 103.

MAHADEVAN, V. Anatomy of the oesophagus. **Surgery: Oxford**, v. 32, n. 11, pp. 565-570, nov., 2014.

MAHADEVAN, V. Anatomy of the oesophagus. **Surgery: Oxford**, v. 35, n. 11, pp. 603-607, nov., 2017.

MARTÍNEZ-CAMACHO, A. P.; CORTEZ-ROCHA, M. O.; EZQUERRA BRAUER, J. M.; GRACIANO-VERDUGO, A. Z.; RODRIGUEZ-FÉLIX, F.; CASTILLO-ORTEGA, M. M.; YÉPIZ-GÓMEZ, M. S.; PLASCENCIA-JATOMEA, M. Chitosan composite films: Thermal, structural, mechanical and antifungal properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, pp. 305–315, 2010.

MARTINS, J. J.; MAESTRI, E.; DOGENSKI, D.; NASCIMENTO, E. R. P.; SILVA, R. M.; GAMA, F. O. Necessidade de aspiração de secreção endotraqueal: Critérios utilizados por uma equipe de enfermagem de uma unidade de terapia intensiva. **Cienc. Cuid. Saude**. v. 7, n. 4, pp. 517-522, 2008.

MASSIÈRE, B.; VON-RISTOW, A.; VESCOVI, A.; LEAL, D.; FONSECA, L. M. B. Opções terapêuticas endovasculares para o tratamento dos aneurismas aortoilíacos. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2016; 43(6): 480-485.

MATA, G. R. B. V. e MORAES, N. H. L. Influência da via aera artificial nos parâmetros respiratórios de pacientes submetidos ao teste de respiração espontânea. **Interfisio**. Mar., 2017.

MECO, B. C.; ALANOGLU, Z.; YILMAZ, A. A.; BASARAN, C.; ALKIS, N.; DEMIRER, S.; CUHURUK, H. Existe correlação entre o volume ultrassonográfico da glândula tireoide e intubação difícil? Um estudo observacional. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 65, n. 3, pp. 230-234, 2015.

MEKHEMAR, N. A.; EL-AGWANY, A. S.; RADI, W. K.; EL-HADY, S. M. Estudo comparativo entre gel de cloridato de benzidamina, lidocaína 5% e lidocaína 10% pulverização do braço do tubo endotraqueal no que diz respeito a dor de garante pós operatória. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 66, n. 3, 2016.

MINAMOTO, H.; TERRA, R. M.; CARDOSO, P. F. G. Estenoses benignas da via aérea: Tratamento endoscópico. **Pulmão RJ**, v. 2, n. 20, pp. 48-53, 2011.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F. **Anatomia orientada para a clínica**. 5^o edição. Editora Guanabara Koogan, 2007.

MOREIRA, N. R. P. **Estudo de varias propriedades mecânicas do polidimetilsiloxano (PDMS) usado em dispositivos biomédicos**. Dissertação. Pós graduação em tecnologia biomédica. Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Bragança, Bragança Paulista, 2013.

NETO, A. R. N. Técnicas de respiração para a redução do estresse em terapia cognitivo-comportamental. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**. 2011;56(3):158-68.

NETO, PARTRICIO et al. Uso da intubação submental em cirurgia bucomaxilo-facial. **Acta Odontol. Venez.** v. 46, n. 1, 2008.

NWE, N.; FURUIKE, T.; TAMURA, H. The Mechanical and Biological Properties of Chitosan Scaffolds. **Materials**. v. 2, pp. 374-398, 2009.

O'BRIEN, F. J. Biomaterials & scaffolds for Tissue Engineering. **Mater Today**. 2011;14(3):88–95.

OEZCELIK, A.; DEMEESTER, S. R. General Anatomy of the Esophagus. **Thoracic Surgery Clinics**. v. 21, n. 2, pp. 289-297, maio, 2011.

OLIVEIRA, F. A. C.; AMORELLI, C. E. C.; CAMPEDELLI, F. L.; HECKMANN, D.; BARRETO, J. C.; AMORELLI, M. C. R.; CAMPEDELLI, A. F. G.; SILVA, P. M. Tratamento endovascular do aneurisma aortoiliaco: relato do primeiro caso utilizando endoprótese brasileira com ramo ilíaco. **J Vasc Bras**. 2017 Jan.-Mar.; 16(1):63-67.

OLIVEIRA, C. D.; PEIXOTO, L. C.; NANGINO, G. O.; CORREIA, P. C.; ISONI, C. A. Aspectos epidemiológicos de pacientes traqueostomizados em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital de referência ao Sistema Único de Saúde em Belo Horizonte. **Rev Bras Ter Intensiva** 2010;22(1):47- 52.

ORÉFICE, R.L., PEREIRA, M.M., MANSUR, H.S. **Biomateriais** – fundamentos e aplicações. Rio de Janeiro: **Editores Cultura Médica**, 2012.

PARK, J.; LAKES, R. S. Biomaterials: an Introduction. 3th Edition. New York: Springer. pp. 561, 2007.

PAOLI, M. A. Degradação e estabilização de polímeros. Editora: Artliber Editora. 1 ed. 286p., 2009. PETER, M. G. Chitin and chitosan from animal sources. In A. Steinbüchel (Ed.), **Biopolymers: Polysaccharides II: Polysaccharides from Eukaryotes** (Vol. 6, pp. 481-574). Weinheim: Wiley-VCH. 2012.

PINHEIRO, B. V.; TOSTES, R. O.; BRUM, C. I.; CARVALHO, E. V.; PINTO, S. P. S.; OLIVEIRA, J. C. A. Traqueostomia precoce versus traqueostomia tardia em pacientes com lesão cerebral aguda grave. **J bras Pneumol** 2010;36(1):84-91

PINTO, F. R. V. Citocompatibilidade de matrizes de quitosano/ fosfato de cálcio. Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro. 2013.

PIVOTO, F. L.; FILHO, W. D. L.; SANTOS, S. S. C.; ALMEIDA, M. A.; SILVEIRA, R. S. Diagnósticos de enfermagem em pacientes no período pós-operatório de cirurgias cardíacas. **Acta Paul Enferm** 2010;23(5):665-70.

RATNER, B.D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN F.J.; LEMONS, J.E.: An introduction to materials in medicine. **Academic Press**, San Diego, 2012.

RICZ, H. M. A.; MELLO-FILHO, F. V.; CONTI DE FREITAS, L. C.; MAMEDE, R. C. M. Traqueostomia. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2011;44(1): 63-9

ROCHA, E. D. **Síntese e caracterização de novos produtos a partir de glicerina para uso na agricultura**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Biocombustíveis da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina – MG, 2016.

ROCHA JÚNIOR, J. R.; BARBOSA, A.; BANDEIRA, A. R.; TAVARES, C.; BARBOSA, M. O sistema digestório e as emoções. **Ciências Biológicas e da Saúde Fits**, v. 1, n. 2, pp. 97-110, maio, 2013.

RODRIGUES, M. A. V. **Biomateriais de quitosana/gelatina com resina de jatobá: influência do grau de acetilação da quitosana e da inclusão da resina**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência do Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo. 2016

SABISTON, D. C. e JR., M. D. Tratado de cirurgia. As bases biológicas da prática cirúrgica moderna. 10 ed. **Guanabara**: Rio de Janeiro. v. 2, 1999.

SANTOS JÚNIOR, A. R.; WADA, M. L. F. Polímeros Biorreabsorvíveis como Substrato para Cultura de Células e Engenharia Tecidual. São Paulo – Campinas. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 17, p. 308-317, 2007.

SESSEGOLO, G. M. Endoprótese (STENT) intraluminal autoexpansiva, adaptada por traqueoscopia, em cães com colapso de traqueia. Tese. Pós graduação em ciências veterinárias. Faculdade de Veterinária pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SHANMUGASUNDARAM N, RAVIKUMAR T, BABU M. Comparative physico-chemical and in vitro properties of fibrillated collagen scaffolds from different sources. **J Biomater Appl**. v. 18, pp. 247–264, 2004.

SHENVI, S. S. Preparation and characterization of PPEES/chitosan composite nanofiltration membrane. *Desalination*, 2013. 315(0): p. 135-141.

SILVA, A. P. P. **Desenvolvimento e Caracterização de filmes de quitosana reforçados com whiskers de beta-quitina**. Monografia apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2017.

SILVA, M. G.; SILVA, S. B.; SILVA, J.; SANTIN, C. K.; SOUZA, D.; FROTA JR, M.; "CARACTERIZAÇÃO DE FILMES À BASE DE QUITOSANA", p. 1710-1715 . In: **Anais do XI Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação**

Científica [Blucher Chemical Engineering Proceedings, v. 1, n.3]. ISSN Impresso: 2446-8711. São Paulo: Blucher, 2015

SILVA, T. R. H. R. Obtenção de polímeros a partir da glicerina e sua aplicação em componentes veiculares. Monografia submetida ao curso de graduação em Engenharia Automotiva da Universidade de Brasília. 2014

SOARES, A. C. Caracterização e modificação de membranas de quitosana-PEG com filmes automontados de jacalina e concanavalina A. Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação Interunidades em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade de São Paulo. São Carlos-SP, 2012.

SOBOTTA, J. et al.. **Sobotta atlas de anatomia humana.** 23. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1, 2 e 3 v.

SOUSA, W. J. B., **Desenvolvimento de Filmes Híbridos de Quitosana/Fosfato de Cálcio com Incorporação de Vitamina E.** 2012, 100f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais), Programa de Pós Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG. 2012.

SUH, J.K.F.; MATTHEW, H.W.T. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review, **Biomaterials**, v.21, p.2589-2598, 2000.

SPIN-NETO, R.; PAVONE, C.; FREITAS, R. M.; MARCANTONIO, R. A. C.; MARCANTONIO JR., E. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. **Revista de Odontologia** da UNESP, v.37, pp. 155-161, 2008.

SPPF - SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMONIA E FISILOGIA. Conhecendo o seus Pulmões: Vias aéreas superiores. 2012.

TORTORA, G. J. Princípios de Anatomia Humana . Editora Guanabara Koogan, ed. 12, 2013.

VERLEE, A.; MINCKE, S.; STEVENS, C.V. Recent developments in antibacterial and antifungal chitosan and its derivatives, *Carbohydr. Polym.* 164 (2017) 268–283.

ZVEZDOVA, D. Synthesis and characterization of chitosan from marine sources in Black Sea. Annual Proceedings," Angel Kanchev" University of Ruse, v. 49, n. 9.1, p. 65-69, 2010.

WANG, M. et al. Preparation of polycaprolactone microspheres-aggregated scaffold with ultra big pores and fuzzy sphere surface by a one-step phase separation method. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 101, n. 11, p. 3219–3227, 2013.

WEBER, D. Suportes poliméricos à base de quitosana: preparação, caracterização e aplicações biocatalíticas na síntese de ésteres terpênicos. Relatório apresentado ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.

WEST, J. B. Fisiologia Respiratória: Princípios Básicos. 9 ed. **Artmed**. 2013.

WILLIAMS, D. F.; On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**. v. 29. pp. 2941–2953. 2009.

WILLIAMS, D. F.; On the nature of biomaterials. **Biomaterials**. v. 30. pp. 5897–5909. 2008.