

Efeito da quitosana e alginato na cicatrização de feridas: revisão integrativa

Effect of chitosan and alginate on wound healing: integrative review

DOI: <http://dx.doi.org/10.31011/1519-339X.2018a18n84.10>

Jéssica da Silva Pereira¹ • Priscila Peruzzo Apolinario² • Jéssica da Silva Cunha Breder² •
Juliana Bastoni da Silva³ • Maria Helena de Melo Lima⁴

RESUMO

Objetiva-se identificar e analisar a produção de conhecimento sobre o efeito do alginato e da quitosana na cicatrização de feridas. Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/Medline, Web of Science e CINAHL, no período de 01 de janeiro 2011 a 31 de dezembro de 2016. Foram utilizados os seguintes descritores associados: “wound healing” OR “regeneration” OR “granulation tissue” AND “chitin” OR “chitosan” AND “alginate” AND “membrane” OR “wound dressing”. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos de revisão, artigos que não respondiam à pergunta de pesquisa ou que referenciavam o uso separado dos polímeros, sendo incluídos 10 artigos. As membranas com quitosana e alginato aceleraram o processo de cicatrização em suas fases mais precoces, com a promoção da proliferação de fibroblastos e de capilares, síntese de colágeno, avanço na formação de tecido de granulação, absorção de água, além de atividade antimicrobiana. Conclui-se que o uso do complexo quitosana-alginato apresenta potencial para acelerar o processo de cicatrização com melhora da fase inflamatória, como também a ação antimicrobiana, indicando seu uso em coberturas para acelerar a cura de feridas.

Palavras-chave: Cicatrização; Alginato; Quitosana.

ABSTRACT

The aim is to identify and analyze a production of knowledge about the effect of alginate and chitosan on wound healing. This is an integrative revision in the electronic databases PubMed / Medline, Web of Science and CINAHL, in period from 1 January 2011 to 31 December 2016. The following associated descriptors were used: “wound healing” OR “regeneration” OR “granulation tissue” AND “chitin” OR “chitosan” AND “alginate” AND “membrane” OR “wound dressing”. Exclusion criteria: duplicate articles, review articles, articles that do not answer research questions, or refer to the single use of polymers, included 10 articles. The membranes with chitosan and alginate accelerated the healing process in its earliest stages, with a promotion of fibroblast and capillary proliferation, collagen synthesis, advancement in granulation tissue formation, water absorption, and antimicrobial activity. It concludes that the use of the chitosan and alginate complex has the potential to accelerate the healing process with improvement of the inflammatory phase, as well as the antimicrobial action, which indicates its use in coatings to accelerate a wound healing.

Keywords: Wound Healing; Alginate; Chitosan.

NOTA

¹Graduanda da Faculdade de Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp. E-mail: jessica_enf@outlook.com.

²Doutoranda do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Enfermagem da Unicamp. E-mail: priscilapolinario@gmail.com.

²Doutoranda do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Enfermagem da Unicamp. E-mail: jecunha.silva@gmail.com. Autor correspondente.

³Professora doutora da Faculdade de Enfermagem da Unicamp. E-mail: jbastoni@unicamp.br.

³Professora livre-docente da Faculdade de Enfermagem da Unicamp. E-mail: mhmelolima@gmail.com.

INTRODUÇÃO

No mundo, aproximadamente, 6 milhões de pessoas sofrem com distúrbios de cicatrização e feridas, os quais contribuem para reduzir sua qualidade de vida. Este fato tem estimulado estudos a respeito de terapias naturais para a cicatrização, que sejam de fácil acesso à população. Almejando assim, a redução de custos no tratamento de feridas⁽¹⁾.

O avanço na tecnologia permitiu o uso de curativos com biomateriais, que melhoram o reparo tecidual da ferida por: oferecer proteção contra colonização/infecção, proporcionar um ambiente úmido, permitir menor número de trocas, reduzir a dor, proporcionar maior conforto, evitar traumas, além de possibilitar a liberação de substâncias bioativas⁽²⁻³⁾.

Embora não haja compreensão plena do processo de cicatrização, sabe-se que um curativo ideal é aquele impermeável a microorganismos, não aderente, de modo que sua remoção seja indolor e não cause trauma à ferida, biocompatível, capaz de manter a umidade, de permitir a troca gasosa e de absorver excesso de exsudato, com o intuito de acelerar a regeneração dos tecidos⁽⁴⁾. Dentro deste contexto, o uso de polímeros biorreabsorvíveis de origem natural, como quitosana e o alginato combinado ou separado, representam uma alternativa de tratamento para feridas⁽⁵⁾.

Quitosana é um polissacarídeo catiônico obtido a partir da desacetilação da quitina. A quitina é um polímero linear encontrado largamente na natureza, e é um componente estrutural de mariscos, insetos e parede celular de bactérias e fungos⁽⁶⁾. O termo quitosana tem sido utilizado para descrever vários polímeros de quitosana com distintos pesos moleculares, índice de cristalinidade e grau de desacetilação. Estes indicadores são capazes de influenciar sobre a solubilidade, viscosidade e capacidade de reter água⁽⁶⁾. É insolúvel em pH alcalino e neutro⁽⁷⁾, mas mudanças na sua estrutura química podem torná-la solúvel em água, como por exemplo N,O-carboximetilquitosana (NOCC), o qual adapta-se bem ao ambiente do corpo humano e tem eficácia antimicrobiana quando usada contra determinadas cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*⁽⁸⁾, além de minimizar a formação de biofilme, através da redução da adesão dos microorganismos à superfície da célula⁽⁹⁾.

A quitosana é biodegradável, biocompatível e tem baixa toxicidade⁽⁶⁾. Dentre suas propriedades, pode-se citar: atividade antimicrobiana, anticoagulante, imunoestimulante, promove rápida regeneração dérmica e acelera o processo de cicatrização⁽⁷⁾. Sua ação antimicrobiana acontece devido à interação de sua carga positiva com a carga negativa de resíduos celulares de fungos e bactérias, alterando a permeabilidade da parede celular, culminando com a inibição do metabolismo microbiano normal e morte celular⁽¹⁰⁾.

O alginato é um polissacarídeo extraído de algas marinhas e de algumas bactérias e, assim como a quitosana,

é biocompatível, biodegradável e tem baixa toxicidade⁽⁷⁾. É capaz de absorver o exsudato da ferida através da troca de íons cálcio da cobertura e os íons sódio do exsudato, o que resulta na formação de um gel na superfície da ferida. Este gel, por sua vez, absorve a umidade excessiva e o odor, além de manter um ambiente úmido adequado para a cicatrização⁽⁶⁾, favorecendo a rápida granulação e reepitelização do tecido⁽⁸⁾.

Dentre as características do alginato, pode-se citar: hemostasia, analgesia, redução da necessidade de troca do curativo, inibição do crescimento de bactérias gram-positivas e negativas com ligeira inibição do crescimento de *Candida albicans*⁽⁶⁾.

Estudo⁽¹¹⁾ observou que curativo com a quitosana e alginato melhora a cicatrização de feridas por meio de suas propriedades antibacterianas, estímulo de deposição de colágeno e promoção da epitelização. Pesquisa recente⁽¹⁾ demonstrou que a membrana de quitosana e alginato modulou a fase inflamatória, outras fases do processo de cicatrização, bem como estimulou a proliferação de fibroblastos melhorando a qualidade do tecido da cicatriz em animais saudáveis.

A associação de quitosana e alginato oferece os benefícios de ambos materiais, formando um complexo de polieletrólitos (PEC), sendo úteis como curativos, uma vez que permite a migração, a proliferação celular, aumento da taxa de síntese de colágeno e contração da ferida, estimulando e regulando beneficemente todas as fases de cicatrização⁽¹⁾.

O PEC é uma alternativa de tratamento para feridas, entretanto, a disponibilidade destes produtos ainda é restrita na prática clínica, pela necessidade de maior compreensão do seu efeito no reparo tecidual. Com isto, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão integrativa para identificar e analisar a produção de conhecimento sobre o uso do alginato e quitosana na cicatrização de feridas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, que permite definir conceitos, revisar teorias e evidências. Este tipo de estudo tem o potencial de contribuir para a apresentação de diferentes perspectivas sobre um fenômeno, além de indicar uma prática de enfermagem baseada em evidências⁽¹¹⁾.

O estudo teve início a partir da seguinte pergunta de pesquisa: Existem evidências na literatura sobre quitosana e alginato na aceleração do processo de cicatrização de feridas?

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *Web of Science e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL). Os critérios de inclusão dos estudos foram: o idioma (inglês, português e espanhol), a disponibilidade dos artigos na íntegra nas

bases de dados eletrônicas, no período de 01 de janeiro 2011 a 31 de dezembro de 2016. Foram excluídos os artigos de revisão, em duplicata, desenvolvidos *in vitro* ou que referenciavam o uso separado dos polímeros.

Os estudos foram selecionados de modo independente por dois dos autores desta revisão. Em caso de desacordo, um terceiro autor realizou a avaliação. A busca foi realizada utilizando-se os seguintes descritores e conectores booleanos: “wound healing” OR “regeneration” OR “granulation tissue” AND “chitin” OR “chitosan” AND “alginate” AND “membrane” OR “wound dressing”. Considerados os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos dez artigos nesta revisão, conforme fluxograma (Figura 1).

Foram acrescentados outros produtos à quitosana e ao alginato, sendo eles, poli ácido glutâmico γ (PGA) com cálcio⁽¹²⁾, fucoidano⁽¹³⁾, curcumina⁽¹⁴⁾, nano-curcumina⁽¹⁵⁾, ácido manurônico com peptídeo Ac2-26⁽¹⁶⁾. Além da associação do alginato com NOCC⁽¹⁷⁾ e fibras de quitina⁽¹⁸⁾. Em geral, estes possuem ação bactericida, antioxidante e de proliferação celular com objetivo de favorecer o reparo tecidual.

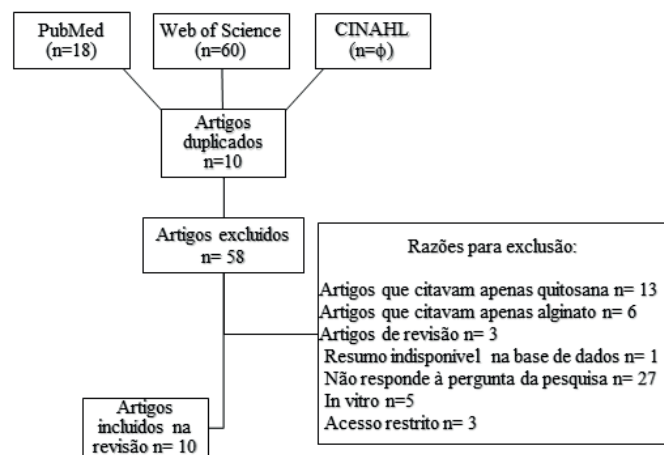


Figura 1. Artigos incluídos conforme os critérios de inclusão e exclusão. Campinas, SP, Brasil, 2017.

Fonte: dados da pesquisa.

Dos artigos incluídos, foram extraídos os seguintes dados: autor, ano, procedência, objetivo, apresentação do produto utilizado, método e principais resultados. Os estudos foram avaliados quanto à qualidade metodológica de acordo com duas ferramentas: *Animal Research – Reporting In Vivo Experiments (the Arrive guidelines)*⁽¹⁹⁾ e *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI)* do Joanna Briggs Institute (JBI)⁽²⁰⁾.

The Arrive guidelines é composto por 20 itens que podem ser seguidos para preparar ou revisar um manuscrito, com o intuito de melhorar a qualidade das pesquisas com animais; sendo um guia para os autores quanto às informações essenciais que devem ser incluídas no manuscrito, entretanto, não deve ser absolutamente prescritivo. Nove estudos foram classificados na avaliação da qualidade

metodológica quanto aos 20 itens do instrumento *ARRIVE*. Deste modo, os estudos foram classificados quanto aos itens que estavam de acordo com o *ARRIVE Guideline*, recebendo uma pontuação (do pior para o melhor) de acordo com a variação possível: de 0 itens do estudo em consonância com *Arrive guidelines* dentre os 20 itens possíveis (0/20) até 20 itens do estudo em consonância com *Arrive guidelines* dentre os 20 itens possíveis (20/20)⁽¹⁹⁾.

O instrumento MASTARI foi utilizado para avaliar um Estudo Clínico Controlado Randomizado (ECCR), cuja pontuação varia de 0 a 10, sendo que, quanto maior a pontuação melhor a qualidade metodológica.

RESULTADOS

Um total de dez estudos foram incluídos na revisão. Os resultados da associação entre quitosana e alginato com outros produtos, foram descritos no Quadro 1, assim como, ano/país, objetivo do estudo, método e a qualidade metodológica.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi identificar e analisar a produção de conhecimento sobre o uso do alginato e quitosana na cicatrização de feridas. Neste contexto, 9 estudos experimentais *in vivo* e 1 estudo clínico controlado randomizado foram analisados. As associações de alginato e quitosana apresentadas, possibilitaram diversas formulações como o PEC, hidrogel, hidrocoloide, gaze enriquecida, fibras e esponja. Além destas diferentes possibilidades de apresentações do alginato e quitosana, observou-se que estes dois componentes combinados favorecem a presença de micropartículas lípidas sólidas, que tem o objetivo de liberação lenta de substâncias ativas, como por exemplo, o hialuronato de sódio e a curcumina, que também atuam favorecendo o reparo tecidual^(14, 15). As várias formulações e a possibilidade de adição de substâncias estão relacionadas com as características de estabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, assim como, biodegradabilidade do alginato e da quitosana⁽²³⁾.

O complexo de quitosana e alginato demonstrou ainda melhor resolução da fase inflamatória, proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno, contribuindo para melhor resolução da ferida quando comparado ao grupo controle de dois estudos experimentais^(1, 22). Outra ação observada foi a reepitelização de áreas doadoras de enxerto⁽¹⁷⁾, a liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento básico de fibroblastos (FGF-2)⁽¹³⁾. Feridas que não cicatrizam dentro do período fisiológico tornam-se suscetíveis ao crescimento de bactérias, o que gera retardo no tempo de recuperação da integridade funcional e estrutural da pele. Coberturas com a capacidade de modular fatores de crescimento são fundamentais para a fase proliferativa, que é caracterizada pela neovascularização, formação de

Quadro 1. Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa. Campinas, SP, Brasil, 2017.

Ano/País	Método	Apresentação da Quitosana e Alginato	Objetivo do estudo	Principais resultados	Avaliação Qualidade Metodológica
2011/ Tailândia ⁽¹⁷⁾ Web of Science	Estudo clínico controlado randomizado (ECCR)	Alginato e esponja de carboximetilquitosana.	Avaliar o desempenho do Alginato e esponja de carboximetilquitosana e compará-lo a utilização da gaze e do alginato comercial em regiões doadoras de enxerto.	Os grupos tratados com carboximetilquitosana e alginato tiveram uma cicatrização mais rápida que o grupo tratado com gaze ($p<0,001$). O estudo demonstrou que a carboximetilquitosana pode ser tão eficaz na epitelização quanto o alginato comercial.	5/10 (50%)*
2011/ Taiwan ⁽¹²⁾ Web of Science	Estudo experimental/ In vivo	Hidrogel composto por quitosana, alginato e poli ácido glutâmico γ (PGA) com cálcio nas seguintes formulações: alginato-CaCl ₂ , alginato-PGA e alginato-quitosana-PGA.	Investigar a viabilidade de utilização de hidrogel de quitosana, alginato e PGA com cálcio como curativo na cicatrização de feridas.	Quitosana, alginato e PGA com cálcio mostrou promoção da cascata de coagulação, da hemostasia, migração de células e síntese de colágeno e reepitelização. Depois de 3,7,9,14 e 21 dias houve um aumento significativo ($p<0,05$) na taxa de cicatrização no grupo tratado com alginato-quitosana-PGA, exibindo a mais rápida cicatrização entre os grupos.	18/20 (90%)**
2012/ Japão ⁽¹³⁾ PubMed	Estudo experimental/ In vivo	Placa de hidrocolóide composta de alginato, quitina/quitosana e fucoidano (ACF-HS).	Avaliar o efeito da placa ACF-HS na cicatrização de feridas de ratos diabéticos. E, comparar seus resultados com coberturas de hidrocolóide comercial e grupo controle.	Demonstrou absorção de exsudato sem maceração, estímulo na formação de tecido de granulação, capilares sanguíneos e fibroblastos. O fechamento da ferida ocorreu entre o 4º e 9º dia. O fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento de fibroblastos foram observados nas feridas tratadas com ACF-HS, sendo muito menor no grupo controle e no grupo hidrocolóide comercial.	18/20 (90%)**
2012/ China ⁽¹⁵⁾ PubMed	Estudo experimental/ In vivo	Hidrogel de N,O-carboximetil-quitosana (NOCC) e alginato oxidado (CCS-OA) com nano-curcumina	Investigar a capacidade de cicatrização do hidrogel NOCC e CCS-OA com nano-curcumina.	Houve diferença significativa no 7º dia pós-lesão entre o grupo tratado com hidrogel de N,O-carboximetil-quitosana e alginato oxidado e nano-curcumina e os demais grupos ($p<0,05$). Nano-curcumina, carboximetil-quitosana e alginato estimulou proliferação de fibroblastos, capilares e colágeno favorecendo a cicatrização.	18/20 (90%)**
2012/Índia e Coréia do Sul ⁽¹⁴⁾ PubMed	Estudo experimental/ In vivo	Hidrogel de quitosana, alginato de sódio e curcumina.	Avaliar o hidrogel de quitosana, alginato de sódio e curcumina como cobertura para cicatrização de feridas.	Quitosana e alginato de sódio com curcumina mostrou uma cicatrização mais rápida quando comparado a quitosana-alginato e solução salina.	17/20 (85%)**
2013/ Índia ⁽²¹⁾ PubMed	Estudo experimental/ In vivo	N,O-carboximetil-quitosana (NOCC) e alginato de cálcio foram revestidos com fibras de algodão.	Analisar o efeito do NOCC e do alginato de cálcio na cicatrização de feridas.	Demonstrou resistência a forças abrasivas e atividade antimicrobiana contra <i>S. aureus</i> . O grupo tratado apresentou uma redução na ferida de 4 mm entre 5º a 15º ($p<0,001$). A associação de alginato com N,O-carboximetil-quitosana garantiu a absorção de exsudato e evitou interferência microbiana.	17/20 (85%)**
2014/ Brasil ⁽¹⁾ PubMed	Estudo experimental/ In vivo	Complexo de polieletrólitos (PEC) de quitosana e alginato.	Avaliar a eficácia da membrana quitosana e alginato em feridas cutâneas de ratos Wistar.	Modulou a fase inflamatória, estimulou a proliferação de fibroblastos e do colágeno, acelerando a cicatrização precocemente e melhorando a qualidade da cicatriz. Além disso, a membrana não aderiu a ferida, evitando trocas diárias e danos secundários.	17/20 (85%)**
2014/ EUA ⁽¹⁸⁾ Web of Science	Estudo experimental/ In vivo	Fibras de quitina e alginato de cálcio	Utilizar líquido iônico para dissolver e preparar fibras de alginato quitina-cálcio para curativo.	Não foi necessária troca durante 14 dias. Cobertura de quitina e alginato de cálcio favoreceu hiperplasia epidérmica enquanto que a da quitina foi melhor para a contração da borda da ferida. Na cobertura de quitina e alginato de cálcio foi observada uma cobertura de fibrose dérmica com hiperplásica epidérmica completa.	17/20 (85%)**
2015/ Itália ⁽¹⁶⁾ PubMed	Estudo experimental/ In vivo	Hidrogel contendo ácido manurônico com alginato ou quitosana de baixo peso molecular ambos carregados com peptídeo Ac2-26.	Obter uma formulação tópica capaz de melhorar a atividade de cicatrização.	Alginato com Ac2-26 exibiu a mais rápida taxa de permeação alcançando a máxima liberação de 4 a 8 horas aumentando de acordo com a concentração do peptídeo. O grupo tratado com a formulação de hidrogel com alginato Ac2-26 1 μ M alcançou 97% da cicatrização em 14 dias após a lesão.	17/20 (85%)**
2015/ Egito ⁽²²⁾ PubMed	Estudo experimental/ In vivo	Complexo de polieletrólitos (PEC) de quitosana e alginato.	Usar o mínimo de produtos químicos na mistura de dois polímeros para produzir um PEC de alta qualidade.	O grupo tratado com a PEC de quitosana e alginato apresentou proliferação de fibroblastos e deposição massiva de fibras de colágeno nos primeiros dias de cicatrização. Neste grupo, a cicatrização da ferida ocorreu de forma mais rápida ($p<0,05$).	18/20 (90%)**

Fonte: dados da pesquisa.

tecido de granulação, depósito de colágeno⁽²⁴⁾, fibroblastos, células epiteliais e células endoteliais. Além disso, células progenitoras circulantes ou locais, são atraídas para o leito da lesão para iniciar a fase proliferativa⁽²⁵⁾.

As diferentes concentrações de cálcio ou a alquilação da quitosana tornando-a carboximetilquitosana, apresentaram boa ação antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*⁽²¹⁾. Produtos com ação antimicrobiana são de grande interesse para o tratamento de feridas, tendo em vista que 60% das feridas crônicas apresentam bactéria, o que causa impacto negativo para o reparo da ferida, com atraso no reparo tecidual, na formação do tecido de granulação, na migração das células epiteliais e persistência da fase inflamatória, fornecendo um meio favorável para infecção no leito da ferida^(26, 27).

Em animais diabéticos, o tratamento com hidrogel composto por quitosana, alginato e poli ácido glutâmico γ (PGA) com cálcio, apresentou menor infiltrado inflamatório, com melhora na migração celular, assim como, na síntese de colágeno e fibroblastos⁽¹²⁾.

Enquanto o reparo das feridas agudas, ocorre dentro do tempo esperado, com as fases do processo de cicatrização bem definidas, em pacientes diabéticos, o progresso do reparo tecidual torna-se estacionado resultando em ferida crônica, com prolongamento da resposta inflamatória, atraso na ativação dos monócitos/macrófagos, menor taxa de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e de fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) e outros, como fator de crescimento de transformação beta (TGF- β) e VEGF, com elevado nível de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6⁽²⁸⁻³⁰⁾. Terapias tópicas que promovam um ambiente favorável para o reparo tecidual com ação sobre a modulação dos mecanismos moleculares e celulares na presença do diabetes, são necessárias a fim de facilitar o processo de cicatrização e prevenir as complicações locais e sistêmicas⁽²⁴⁾.

Considerando ainda que dos 09 estudos experimentais avaliados pelo *ARRIVE guideline*, 05 atenderam 85% e 04 atenderam 90% das solicitações do instrumento; e que o estudo clínico controlado randomizado avaliado pelo JBI MAStARI recebeu pontuação 5 de 10; temos então nesta revisão, boas evidências científicas, com rigor metodológico, que contribuem com o conhecimento sobre o uso do alginato e quitosana na cicatrização de feridas.

CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que quitosana e alginato associados, modulam o processo de cicatrização atuando nas fases inflamatória, proliferativa e de remodelação, com maior destaque para a fase proliferativa, atuando na proliferação de fibroblastos, collagenases e fator de crescimento epidermal, com ação antimicrobiana contra cepas de *Staphylococcus aureus*. A associação de quitosana e alginato com ácido gama poliglutâmico (PGA) favoreceu a hemostasia.

O mecanismo pelo qual a associação de quitosana e alginato modula o processo de cicatrização não está totalmente esclarecido, mas os resultados apresentados demonstraram sucesso no uso das substâncias para o reparo tecidual. Estudos em humanos são escassos, portanto, outras investigações são necessárias para garantir seu uso seguro em humanos, a fim de proporcionar a translação do conhecimento.

REFERÊNCIAS

1. Caetano GF, Frade MAC, Andrade TAM, Leite MN, Bueno CZ, Moraes AM, et al. Chitosan-alginate membranes accelerate wound healing. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. 2015; 103(5): 1013-22.
2. Lima JA, Montana RA. Use of cerium nitrate associated with collagen and calcium alginate in burns treatment: case series. *Revista Enfermagem Atual In Derme*. 2016; 78: 72-8.
3. Friedman SJ, Su WP. Management of leg ulcers with hydrocolloid occlusive dressing. *Arch Dermatol*. 1984; 120(10): 1329-36.
4. Purna S, Babu M. Collagen based dressings-a review. *Burns*. 2000; 26(1): 54-62.
5. Meng X, Tian F, Yang J, He C, Xing N, Li F. Chitosan and alginate polyelectrolyte complex membranes and their properties for wound dressing application. *J Mater Sci Mater Med*. 2010; 21(5): 1751-9.
6. Wiegand C, Hipler U-C. Polymer-based Biomaterials as Dressings for Chronic Stagnating Wounds. *Macromol Symp*. 2010; 294(2): 1-13.
7. Smelcerovic A, Knezevic-Jugovic Z, Petronijevic Z. Microbial Polysaccharides and their Derivatives as Current and Prospective Pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Design*. 2008; 14(29): 3168-95.
8. Venkatrajah B, Malathy VV, Elayarajah B, Rajendran R, Rammohan R. Synthesis of carboxymethyl chitosan and coating on wound dressing gauze for wound healing. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2013; 16(22): 1438-48.
9. Tan Y, Leonhard M, Moser D, Ma S, Schneider-Stickler B. Inhibition of mixed fungal and bacterial biofilms on silicone by carboxymethyl chitosan. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016; 148: 193-99.
10. Venkatrajah B, Vanitha Malathy V, Elayarajah B, Mohan, Rajendran R, Rammohan R. Biopolymer and Bletilla Striata herbal extract coated cotton gauze preparation for wound healing. *Journal of Medical Sciences*. 2012; 12(6): 148-60.
11. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005; 52(5): 546-53.
12. Lee Y-H, Chang J-J, Yang M-C, Chien C-T, Lai W-F. Acceleration of wound healing in diabetic rats by layered hydrogel dressing. *Carbohydrate Polymers*. 2012; 88(3): 809-19.
13. Yanagibayashi S, Kishimoto S, Ishihara M, Murakami K, Aoki H, Takikawa M, et al. Novel hydrocolloid-sheet as wound dressing to stimulate healing-impaired wound healing in diabetic db/db mice. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2012; 22(5): 301-10.
14. Yuvarani I, Kumar SS, Venkatesan J, Kim S-K, Sudha PN. Preparation and Characterization of Curcumin Coated

- Chitosan-Alginate Blend for Wound Dressing Application. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 2012; 2(1): 54-60.
15. Li X, Chen S, Zhang B, Li M, Diao K, Zhang Z, et al. In situ injectable nano-composite hydrogel composed of curcumin, N,O-carboxymethyl chitosan and oxidized alginate for wound healing application. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012; 437(1-2): 110-9.
16. Del Gaudio P, De Cicco F, Aquino RP, Picerno P, Russo P, Dal Piaz F, et al. Evaluation of in situ injectable hydrogels as controlled release device for ANXA1 derived peptide in wound healing. *Carbohydrate Polymers*. 2015; 115: 629-35.
17. Angspatt A, Taweerattanasil B, Janvikul W, Chokrungrvaranont P, Sirimaharaj W. Carboxymethylchitosan, alginate and tulle gauze wound dressings: a comparative study in the treatment of partial-thickness wounds. *Asian Biomedicine*. 2011; 5(3): 413-6.
18. Shamshina JL, Gurau G, Block LE, Hansen LK, Dingee C, Walters A, et al. Chitin-calcium alginate composite fibers for wound care dressings spun from ionic liquid solution. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014; 2(25): 3924-36.
19. Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 160(7): 1577-9.
20. Joana Brings Institute Reviewers' Manual: 2011 edition. [acesso em 04 de jan 2017]. Disponível em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/reviewersmanual-2011.pdf>.
21. Venkatrajah B, Malathy VV, Elayarajah B, Rajendran R, Rammohan R. Synthesis of carboxymethyl chitosan and coating on wound dressing gauze for wound healing. *Pak J Biol Sci*. 2013; 16(22): 1438-48.
22. Alsharabasy AM, Moghannem SA, El-Mazny WN. Physical preparation of alginate/chitosan polyelectrolyte complexes for biomedical applications. *J Biomater Appl*. 2016; 30(7): 1071-9.
23. Saether HV, Holme HK, Maurstad G, Smidsrød O, Stokke BT. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydrate Polymers*. 2008; 74: 813-21.
24. Moura J, da Silva L, Cruz M, Carvalho E. Molecular and cellular mechanisms of bone morphogenetic proteins and activins in the skin: potential benefits for wound healing. *Arch Dermatol Res*. 2013; 305(7): 557-69.
25. Greaves N, Ashcroft K, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci*. 2013; 72(3): 206-17.
26. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen P, Madsen K, Phipps R, Krogfelt K, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration*. 2008; 16(1): 2-10.
27. Nguyen K, Seth A, Hong S, Geringer M, Xie P, Leung K, et al. Deficient cytokine expression and neutrophil oxidative burst contribute to impaired cutaneous wound healing in diabetic, biofilm-containing chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2013; 21: 833-41.
28. Tellechea A, Leal E, Veves A, Carvalho E. Inflammatory and Angiogenic Abnormalities in Diabetic Wound Healing: Role of Neuropeptides and Therapeutic Perspectives. *The Open Circulation and Vascular Journal*. 2010; 3: 43-55.
29. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*. 2001; 2; 69(4): 513-21.
30. Moura LI, Dias AM, Carvalho E, Sousa HC. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment-a review. *Acta Biomater*. 2013; 9(7): 7094-114.

Effect of chitosan and alginate on wound healing: integrative review

Efeito da quitosana e alginato na cicatrização de feridas: revisão integrativa

Jéssica da Silva Pereira¹ • Priscila Peruzzo Apolinario² • Jéssica da Silva Cunha Breder³ • Juliana Bastoni da Silva⁴ • Maria Helena de Melo Lima⁵

ABSTRACT

The aim is to identify and analyze a production of knowledge about the effect of alginate and chitosan on wound healing. This is an integrative revision in the electronic databases PubMed / Medline, Web of Science and CINAHL, in period from 1 January 2011 to 31 December 2016. The following associated descriptors were used: "wound healing" OR "regeneration" OR "granulation tissue" AND "chitin" OR "chitosan" AND "alginate" AND "membrane" OR "wound dressing". Exclusion criteria: duplicate articles, review articles, articles that do not answer research questions, or refer to the single use of polymers, included 10 articles. The membranes with chitosan and alginate accelerated the healing process in its earliest stages, with a promotion of fibroblast and capillary proliferation, collagen synthesis, advancement in granulation tissue formation, water absorption, and antimicrobial activity. It concludes that the use of the chitosan and alginate complex has the potential to accelerate the healing process with improvement of the inflammatory phase, as well as the antimicrobial action, which indicates its use in coatings to accelerate a wound healing.

Keywords: Wound Healing; Alginate; Chitosan.

RESUMO

Objetiva-se identificar e analisar a produção de conhecimento sobre o efeito do alginato e da quitosana na cicatrização de feridas. Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/Medline, Web of Science e CINAHL, no período de 01 de janeiro 2011 a 31 de dezembro de 2016. Foram utilizados os seguintes descritores associados: "wound healing" OR "regeneration" OR "granulation tissue" AND "chitin" OR "chitosan" AND "alginate" AND "membrane" OR "wound dressing". Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos de revisão, artigos que não respondiam à pergunta de pesquisa ou que referenciavam o uso separado dos polímeros, sendo incluídos 10 artigos. As membranas com quitosana e alginato aceleraram o processo de cicatrização em suas fases mais precoces, com a promoção da proliferação de fibroblastos e de capilares, síntese de colágeno, avanço na formação de tecido de granulação, absorção de água, além de atividade antimicrobiana. Conclui-se que o uso do complexo quitosana-alginato apresenta potencial para acelerar o processo de cicatrização com melhora da fase inflamatória, como também a ação antimicrobiana, indicando seu uso em coberturas para acelerar a cura de feridas.

Palavras-chave: Cicatrização; Alginato; Quitosana.

NOTE

¹Student of Nursing School, State University of Campinas - Unicamp. E-mail: jessica_enf@outlook.com.

²PhD Student of Nursing School at Unicamp. E-mail: priscilapolinario@gmail.com.

³PhD Student of Nursing School at Unicamp. Address: Tessália Vieira de Camargo Street, 126 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-887. E-mail: jecunha.silva@gmail.com. Corresponding author.

⁴Professor of Nursing School at Unicamp. E-mail: jbastoni@unicamp.br.

⁵Professor of Nursing School at Unicamp. E-mail: mhmelolima@gmail.com.

INTRODUCTION

Approximately 6 million people in the world suffer with healing disorders and wounds, which contribute to reduce their quality of life. This fact has stimulated studies on natural therapies for healing that are easily accessible to the population. Aiming the reduction of costs in the treatment of wounds⁽¹⁾.

The treatment of wounds has developed in the last three decades from simple occlusive dressings⁽²⁾. Advances in technology allowed the use of biomaterial dressings, which improve wound tissue repair by: providing protection against colonization/infection, providing a humid environment, avoiding trauma, and enabling the release of bioactive substances⁽³⁾.

Although there is no full understanding of the healing process, it is known that an ideal dressing is that which is impermeable to microorganisms, non-adherent, so that its removal is painless and does not cause trauma to the wound, biocompatible, able to maintain moisture, to allow gas exchange and to absorb excess exudate, in order to accelerate tissue regeneration⁽⁴⁾. Within this context, the use of the natural bioresorbable polymers, such as chitosan and combined or separated alginate, represent an treatment alternative for wounds⁽⁵⁾.

Chitosan is a cationic polysaccharide obtained from the deacetylation of chitin. Chitin is a linear polymer found in abundance in nature, and is a structural component of shellfish, insects and cell walls of bacteria and fungi⁽⁶⁾. The term chitosan has been used to describe various chitosan polymers with different molecular weights, crystallinity index and degree of deacetylation. These indicators are capable of influencing the solubility, viscosity and capacity to retain water⁽⁶⁾. It is insoluble in alkaline and neutral pH⁽⁷⁾, but changes in its chemical structure can make it soluble in water, such as N,O-carboxymethyl chitosan (NOCC), which is well adapted to the environment of the human body and has antimicrobial efficacy when used against certain strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*⁽⁸⁾, in addition to minimizing biofilm formation, by reducing the adhesion of microorganisms to the surface of the cell⁽⁹⁾.

Chitosan is biodegradable, biocompatible and has low toxicity⁽⁶⁾. Among its properties, we can mention: antimicrobial activity, anticoagulant, immunostimulant, promotes fast dermal regeneration and accelerates the healing process⁽⁷⁾. Its antimicrobial action occurs due to the interaction of its positive charge with the negative charge of cellular residues of fungi and bacteria, altering the permeability of the cell wall, culminating with the inhibition of normal microbial metabolism and cell death⁽¹⁰⁾.

Alginate is a polysaccharide extracted from seaweed and some bacteria and, like chitosan, is biocompatible, biodegradable and has low toxicity⁽⁷⁾. It is able to absorb the exudate from the wound through the exchange of calcium ions from the covering and the sodium ions from

the exudate, which results in the formation of a gel on the surface of the wound. This gel absorbs excessive moisture and smell, in addition to maintaining a moist environment suitable for healing⁽⁶⁾, favoring fast tissue granulation and re-epithelization⁽⁸⁾.

Among the characteristics of alginate, we can mention: hemostasis, analgesia, reduced need for dressing change, inhibition of growth of gram-positive and negative bacteria with slight inhibition of the *Candida albicans*' growth⁽⁶⁾.

Study⁽¹¹⁾ observed that dressing with chitosan and alginate improves wound healing through its antibacterial properties, stimulation of collagen deposition and promotion of epithelization. Recent research⁽¹⁾ has shown that the chitosan and alginate membrane modulated the inflammatory phase, other stages of the healing process, as well as stimulated the proliferation of fibroblasts by improving the quality of scar tissue in healthy animals.

The association of chitosan and alginate offers the benefits of both materials, forming a complex of polyelectrolytes (CPE), being useful as dressings, since it allows the migration, the cellular proliferation, increase of the rate of collagen synthesis and contraction of the wound, stimulating and regulating beneficially all phases of healing⁽¹⁾.

CPE is an alternative treatment for wounds, however, the availability of these products is still restricted in clinical practice, due to the need for a better understanding of its effect on tissue repair. With this, the objective of the study was to perform an integrative review to identify and analyze the production of knowledge about the use of alginate and chitosan in wound healing.

METHOD

It is an integrative review study that allows defining concepts, revising theories and evidence. This type of study has the potential to contribute to the presentation of different perspectives on a phenomenon, besides indicating an evidence-based nursing practice⁽¹²⁾.

The study started from the following research question: Is there evidence in the literature about chitosan and alginate in the acceleration of the wound healing process?

The research was conducted in the following electronic databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Web of Science and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL). The inclusion criteria of the studies were: the language (English, Portuguese and Spanish), the availability of articles in full in the electronic databases, from January 1, 2011 to December 31, 2016. Review articles were excluded, in duplicate, developed in vitro or referred to the separate use of the polymers.

The studies were independently selected by two of the authors of this review. In case of disagreement, a third author carried out the evaluation. The search was performed using

the following descriptors and Boolean connectors: “wound healing” OR “regeneration” OR “granulation tissue” AND “chitin” OR “chitosan” AND “alginate” AND “membrane” OR “wound dressing”. Considering the inclusion and exclusion criteria, ten articles were included in this review, according to the flowchart (Figure 1).

Other products were added to chitosan and alginate, such as glutamic poly acid γ (GPA) with calcium⁽¹¹⁾, fucoidan⁽¹³⁾, curcumin⁽¹⁴⁾, nano-curcumin⁽¹⁵⁾, mannonic acid with peptide Ac2-26⁽¹⁶⁾. In addition to the association of alginate with NOCC⁽¹⁷⁾ and chitin fibers⁽¹⁸⁾. In general, these have a bactericidal, antioxidant and cell proliferation action aiming to favor tissue repair.

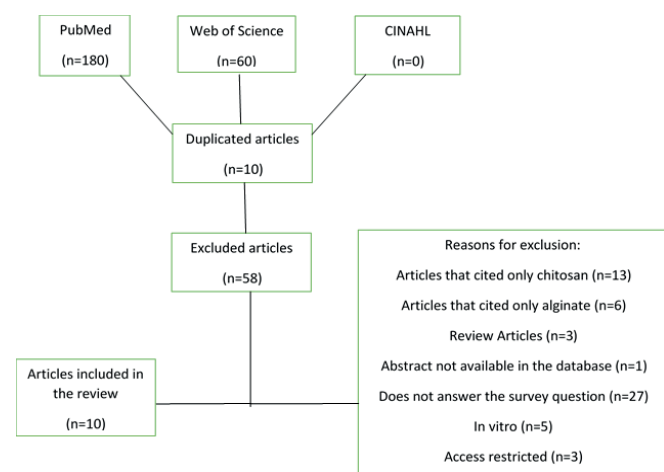


Figure 1. Articles included according to the inclusion and exclusion criteria. Campinas, SP, Brazil, 2017.

Source: survey data.

Of the articles included, the following data were extracted: author, year, source, objective, presentation of the product used, method and main results. The studies were evaluated for methodological quality according to two tools: Animal Research - Reporting In Vivo Experiments⁽¹⁹⁾ and the Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI) of the Joanna Briggs Institute (JBI)⁽²⁰⁾.

The Arrive guidelines consists of 20 items that can be followed to prepare or revise a manuscript to improve the quality of animal research; being a guide to authors regarding the essential information that should be included in the manuscript, however, should not be absolutely prescriptive. Nine studies were classified in the methodological quality evaluation for the 20 items of the ARRIVE instrument. Thus, the studies were classified for items that were in agreement with the ARRIVE Guideline, receiving a score (from the worst to the best) according to the possible variation: from 0 items of the study in line with Arrive guidelines out of the 20 items possible (0/20) up to 20 study items in line with Arrive guidelines out of 20 possible items (20/20)⁽¹⁹⁾.

The MAStARI instrument was used to evaluate a Randomized Controlled Clinical Study (RCCS), whose score varies from 0 to 10, and the higher the score the better the methodological quality.

RESULTS

A total of ten studies were included in the review. The results of the association between chitosan and alginate with other products were described in Table 1, as well as, year/country, study objective, method and methodological quality.

DISCUSSION

The aim of this study was to identify and analyze the production of knowledge about the use of alginate and chitosan in wound healing. In this context, 9 in vivo experimental studies and 1 randomized controlled clinical study were analyzed. The alginate and chitosan associations presented allowed various formulations such as CPE, hydrogel, hydrocolloid, enriched gauze, fibers and sponge. In addition to these different possibilities of alginate and chitosan presentations, it was observed that these two components combined favor the presence of solid lipid microparticles, which has the objective of slow release of active substances, such as sodium hyaluronate and curcumin, which also act favoring the tissue repair⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. The various formulations and the possibility of addition of substances are related to the characteristics of stability, biocompatibility, low toxicity, as well as, biodegradability of alginate and chitosan⁽²¹⁾.

The chitosan and alginate complex demonstrated even better resolution of the inflammatory phase, proliferation of fibroblasts and collagen synthesis, contributing to a better resolution of the wound when compared to the control group of two experimental studies⁽¹⁻²²⁾. Another action was the re-epithelization of graft-donor sites⁽¹⁷⁾, the release of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF-2)⁽¹⁵⁾. Wounds that do not heal within the physiological period become susceptible to the growth of bacteria, which generates delay in the recovery time of the functional and structural integrity of the skin. Coverages with the ability to modulate growth factors are critical for the proliferative phase, which is characterized by neovascularization, formation of granulation tissue, deposition of collagen⁽²³⁾, fibroblasts, epithelial cells and endothelial cells. In addition, circulating or local progenitor cells are attracted to the lesion bed to initiate the proliferative phase⁽²⁴⁾.

The different concentrations of calcium or the alkylation of chitosan making it carboxymethylchitosan, presented good antimicrobial action against *Staphylococcus aureus*⁽²⁵⁾. Products with antimicrobial action are of great interest for the treatment of wounds, considering that 60% of the chronic wounds present bacteria, which causes negative impact to wound repair, delayed tissue repair, formation of granulation tissue, on the migration of epithelial cells and persistence of the inflammatory phase, providing a favorable environment for infection in the wound bed⁽²⁶⁻²⁷⁾.

In diabetic animals, the treatment with a hydrogel composed of chitosan, alginate and γ poly glutamic acid

Table 1. Distribution of studies included in the integrative review. Campinas, SP, Brazil, 2017.

Year/ Country	Method	Presentation of Chitosan and Alginate	Study Objective	Main Results	Evaluation Methodological Quality
2011/ Tailândia ⁽¹⁷⁾ Web of Science	Randomized controlled clinical study (RCCS)	Alginate and carboxymethylchitosan sponge.	To evaluate the performance of alginate and carboxymethylchitosan sponge and to compare it with the use of gauze and commercial alginate in graft donor regions.	The groups treated with carboxymethylchitosan and alginate had a faster healing than the gaze treated group ($p < 0.001$). The study demonstrated that carboxymethylchitosan can be as effective in epithelization as commercial alginate.	5/10
2011/ Taiwan ⁽¹²⁾ Web of Science	Experimental study/In vivo	Hydrogel composed of chitosan, alginate and poly glutamic acid (GPA) with calcium in the following formulations: alginate-CaCl ₂ , alginate-GPA and alginate-chitosan-GPA.	To investigate the feasibility of using chitosan, alginate and GPA hydrogel with calcium as a healing agent in wound healing.	Chitosan, alginate and GPA with calcium showed promotion of the coagulation cascade, hemostasis, cell migration and collagen synthesis and reepithelialization.	18/20 (90%)**
2012/ Japão ⁽¹³⁾ PubMed	Experimental study/In vivo	Hydrocolloid plate composed of alginate, chitin/chitosan and fucoidan (ACF-HS).	To evaluate the effect of ACF-HS plaque on wound healing in diabetic rats. And, compare their results with commercial hydrocolloid and control group coverages.	It showed absorption of exudate without maceration, stimulus in the formation of granulation tissue, blood capillaries and fibroblasts. The wound closure occurred between the 4th and 9th day. Vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor were observed in wounds treated with ACF-HS, being much lower in the control group and in the commercial hydrocolloid group.	18/20 (90%)**
2012/ China ⁽¹⁵⁾ PubMed	Experimental study/In vivo	N, O-carboxymethyl chitosan (NOCC) and oxidized alginate (CCS-OA) hydrogel with nano-curcumin	Investigate the healing capacity of NOCC and CCS-OA hydrogels with nano-curcumin.	There was a significant difference on the 7th post-injury day between the group treated with N, O-carboxymethyl chitosan hydrogel and oxidized alginate and nano-curcumin and the other groups ($p < 0.05$).	18/20 (90%)**
2012/Índia e Coreia do Sul ⁽¹⁴⁾ PubMed	Experimental study/In vivo	Chitosan hydrogel, sodium alginate and curcumin.	Evaluate the chitosan hydrogel, sodium alginate and curcumin as a cover for wound healing.	Chitosan and sodium alginate with curcumin showed faster healing when compared to chitosan-alginate and saline solution.	17/20 (85%)**
2013/ Índia ⁽²¹⁾ PubMed	Experimental study/In vivo	N, O-carboxymethyl-chitosan (NOCC) and calcium alginate were coated with cotton fibers.	To analyze the effect of NOCC and calcium alginate on wound healing.	It demonstrated resistance to abrasive forces and antimicrobial activity against <i>S. aureus</i> . The treated group presented a reduction in the wound of 4 mm between 5° and 15° ($p < 0.001$). The association of alginate with N, O-carboxymethyl-chitosan ensured the absorption of exudate and avoided microbial interference.	17/20 (85%)**
2014/ Brasil ⁽¹⁾ PubMed	Experimental study/In vivo	Polyelectrolyte complex (CPE) of chitosan and alginate.	To evaluate the efficacy of chitosan membrane and alginate in skin wounds of Wistar rats.	It modulated the inflammatory phase, stimulated the proliferation of fibroblasts and collagen, accelerating healing early and improving the quality of the scar. In addition, the membrane did not adhere to the wound, avoiding daily changes and minor damage.	17/20 (85%)**
2014/ EUA ⁽¹⁸⁾ Web of Science	Experimental study/In vivo	Chitin and calcium alginate fibers.	Use ionic liquid to dissolve and prepare chitin-calcium alginate fibers for dressing.	No exchange required for 14 days. Coverage of chitin and calcium alginate favored epidermal hyperplasia while that of chitin was better for contraction of the wound border.	17/20 (85%)**
2015/ Itália ⁽¹⁶⁾ PubMed	Experimental study/In vivo	Hydrogel containing manuronic acid with low molecular weight alginate or chitosan both loaded with Ac2-26 peptide.	Obtain a topical formulation capable of improving healing activity.	Alginate with Ac2-26 showed the fastest rate of permeation reaching the maximum release of 4 to 8 hours increasing according to the concentration of the peptide. The group treated with the hydrogel formulation with 1 μ M Ac2-26 alginate achieved 97% of healing in 14 days after injury.	17/20 (85%)**
2015/ Egito ⁽²²⁾ PubMed	Experimental study/In vivo	Polyelectrolyte complex (CPE) of chitosan and alginate.	Use the minimum of chemicals in the two polymer blend to produce a high quality CPE.	The group treated with chitosan and alginate CPE showed proliferation of fibroblasts and massive deposition of collagen fibers in the first days of healing. In this group, wound healing occurred more rapidly ($p < 0.05$).	18/20 (90%)**

Source: survey data.

(PGA) with calcium presented a lower inflammatory infiltrate, with an improvement in the cellular migration, as well as in the synthesis of collagen and fibroblasts⁽¹¹⁾.

While repair of acute wounds occurs within the expected time, with well-defined healing stages in diabetic patients, progress of tissue repair becomes parted resulting in chronic wound with prolonged inflammatory response, delayed activation of monocytes / macrophages, a lower rate of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and platelet-derived growth factors (PDGF) and others, such as TGF- β and VEGF, with a high level of cytokines pro-inflammatory effects of TNF- α and IL-6⁽²⁸⁻³⁰⁾. Topical therapies that promote a favorable environment for tissue repair with action on the modulation of molecular and cellular mechanisms in the presence of diabetes are necessary in order to facilitate the healing process and prevent local and systemic complications⁽²³⁾.

Considering also that of the 09 experimental studies evaluated by ARRIVE guideline, 05 answered 85% and 04 answered 90% of the requests of the instrument; and that the randomized controlled clinical trial evaluated by JBI MASTARI received score 5 out of 10; we have in this review, good scientific evidence, with methodological rigor, that contribute with the knowledge about the use of alginate and chitosan in wound healing.

CONCLUSION

The results suggest that chitosan and alginate associated modulate the healing process acting in the inflammatory, proliferative and remodeling phases, with greater emphasis on the proliferative phase, acting on the proliferation of fibroblasts, collagenases and epidermal growth factor, with antimicrobial action against strains of *Staphylococcus aureus*. The association of chitosan and alginate with gamma polyglutamic acid (GPA) favored hemostasis.

The mechanism by which the association of chitosan and alginate modulates the healing process has not been fully elucidated, but the results presented have demonstrated success in the use of substances for tissue repair. Studies in humans are scarce, therefore further investigations are necessary to ensure their safe use in humans in order to provide the translation of knowledge.

REFERENCES

- Caetano GF, Frade MAC, Andrade TAM, Leite MN, Bueno CZ, Moraes AM, et al. Chitosan-alginate membranes accelerate wound healing. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. 2015;103(5):1013-22.
- Mulder G, Albert S, Grimwood R. Clinical evaluation of a new occlusive hydrocolloid dressing. *Cutis*. 1985;35(4):396-7.
- Friedman S, Su W. Management of leg ulcers with hydrocolloid occlusive dressing. *Arch Dermatol*. 1984;120(10):1329-36.
- Purna S, Babu M. Collagen based dressings-a review. *Burns*. 2000;26(1):54-62.
- Meng X, Tian F, Yang J, He C, Xing N, Li F. Chitosan and alginate polyelectrolyte complex membranes and their properties for wound dressing application. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(5):1751-9.
- Wiegand C, Hipler U-C. Polymer-based Biomaterials as Dressings for Chronic Stagnating Wounds. *Macromol Symp*. 2010;294-II:1-13.
- Smelcerovic A, Knezevic-Jugovic Z, Petronijevic Z. Microbial polysaccharides and their derivatives as current and prospective pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14(29):3168-95.
- Venkatrajah B, Malathy VV, Elayarajah B, Rajendran R, Rammohan R. Synthesis of carboxymethyl chitosan and coating on wound dressing gauze for wound healing. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2013;16(22):1438-48.
- Tan Y, Leonhard M, Moser D, Ma S, Schneider-Stickler B. Inhibition of mixed fungal and bacterial biofilms on silicone by carboxymethyl chitosan. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;148:193-99.
- Venkatrajah B, Vanitha Malathy V, Elayarajah B, Mohan, Rajendran R, Rammohan R. Biopolymer and Bletilla Striata herbal extract coated cotton gauze preparation for wound healing. *Journal of Medical Sciences (Faisalabad)*. 2012;12(6):148-60.
- Lee Y-H, Chang J-J, Yang M-C, Chien C-T, Lai W-F. Acceleration of wound healing in diabetic rats by layered hydrogel dressing. *Carbohydrate Polymers*. 2012;88(3):809-19.
- Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53.
- Yanagibayashi S, Kishimoto S, Ishihara M, Murakami K, Aoki H, Takikawa M, et al. Novel hydrocolloid-sheet as wound dressing to stimulate healing-impaired wound healing in diabetic db/db mice. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2012;22(5):301-10.
- Yuvarani I, Kumar SS, Venkatesan J, Kim S-K, Sudha PN. Preparation and Characterization of Curcumin Coated Chitosan-Alginate Blend for Wound Dressing Application. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 2012;2(1):54-60.
- Li X, Chen S, Zhang B, Li M, Diao K, Zhang Z, et al. In situ injectable nano-composite hydrogel composed of curcumin, N,O-carboxymethyl chitosan and oxidized alginate for wound healing application. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;437(1-2):110-9.
- Del Gaudio P, De Cicco F, Aquino RP, Picerno P, Russo P, Dal Piaz F, et al. Evaluation of in situ injectable hydrogels as controlled release device for ANXA1 derived peptide in wound healing. *Carbohydrate Polymers*. 2015;115:629-35.
- Angspatt A, Taweerattanasil B, Janvikul W, Chokrungrvaranont P, Sirimaharaj W. Carboxymethylchitosan, alginate and tulle gauze wound dressings: a comparative study in the treatment of partial-thickness wounds. *Asian Biomedicine*. 2011;5(3):413-6.
- Shamshina JL, Gurau G, Block LE, Hansen LK, Dingee C, Walters A, et al. Chitin-calcium alginate composite fibers for wound care dressings spun from ionic liquid solution. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014;2(25):3924-36.
- Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: Reporting in vivo experiments:

- The ARRIVE guidelines. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(7):1577-9.
20. Joana Brings Institute Reviewers' Manual: 2011 edition [Internet]. 2011 [access in 2017 Jan 04]. Available in: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/reviewersmanual-2011.pdf>.
 21. Saether HV, Holme HK, Maurstad G, Smidsrød O, Stokke BT. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydrate Polymers*. 2008;74:813–21.
 22. Alsharabasy AM, Moghannem SA, El-Mazny WN. Physical preparation of alginate/chitosan polyelectrolyte complexes for biomedical applications. *J Biomater Appl*. 2016;30(7):1071-9.
 23. Moura J, da Silva L, Cruz M, Carvalho E. Molecular and cellular mechanisms of bone morphogenetic proteins and activins in the skin: potential benefits for wound healing. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(7):557-69.
 24. Greaves N, Ashcroft K, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci*. 2013;72(3):206-17.
 25. Venkatrajah B, Malathy VV, Elayarajah B, Rajendran R, Rammohan R. Synthesis of carboxymethyl chitosan and coating on wound dressing gauze for wound healing. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(22):1438-48.
 26. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen P, Madsen K, Phipps R, Krogh K, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration*. 2008;16(1):2-10.
 27. Nguyen K, Seth A, Hong S, Geringer M, Xie P, Leung K, et al. Deficient cytokine expression and neutrophil oxidative burst contribute to impaired cutaneous wound healing in diabetic, biofilm-containing chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2013;21:833-41.
 28. Tellechea A, Leal E, Veves A, Carvalho E. Inflammatory and Angiogenic Abnormalities in Diabetic Wound Healing: Role of Neuropeptides and Therapeutic Perspectives. *The Open Circulation and Vascular Journal*. 2010;3:43-55.
 29. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*. 2001;69(4):513-21.
 30. Moura LI, Dias AM, Carvalho E, Sousa HC. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment-a review. *Acta Biomater*. 2013;9(7):7094-114.