

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

JACQUELINE JENNIFER CARDOSO NOBRE

Efeito da celulose bacteriana como enxerto no reparo tecidual e revascularização após queimaduras cutâneas em modelo animal: um protocolo para uma revisão sistemática.

SÃO CARLOS - SP

2022

JACQUELINE JENNIFER CARDOSO NOBRE

Efeito da celulose bacteriana como enxerto no reparo tecidual e revascularização após queimaduras cutâneas em modelo animal: um protocolo para uma revisão sistemática.

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Biotecnologia pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar, campus São Carlos).

Orientadora: Prof^a Dr^a Karina Nogueira Zambone Pinto Rossi

Coorientador: Prof^o Dr^o Cristiano Carvalho

SÃO CARLOS - SP
2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha família, minha base. Por todo apoio, compreensão, infraestrutura e ensinamentos. Graças aos meus pais, Simone e Irineu, e minha avó, Rosangela, foi possível a realização deste trabalho.

A Prof^a Doutora Karina Nogueira Zambone Pinto Rossi, que me guiou deste o princípio, estando sempre à disposição para sanar minhas dúvidas, e por todo aprendizado em aula e durante a realização deste trabalho. Ao coorientador Prof^o Doutor Cristiano Carvalho, por todos ensinamentos, paciência e dedicação. Ambos contribuíram imensamente em minha formação.

Agradeço também aos amigos que tive o prazer de conhecer no curso, que me incentivaram e me apoiaram sempre, tornando a graduação a melhor experiência da minha vida. Direciono estes agradecimentos a Thayana, Milena, Mariana, Guilherme e Sabrina. Com esses, levarei momentos felizes para vida toda.

Agradeço aos amigos que conheci em São Carlos, que foram meu alicerce em momentos difíceis e tanto me auxiliaram em minha jornada. Dedico estes agradecimentos a Nathan, Barbara, Zeca e Tiago.

À Universidade Federal de São Carlos por fornecer toda infraestrutura necessária e contribuir para minha formação profissional e pessoal.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As lesões cutâneas por queimadura frequentemente causam morte e incapacidade a longo prazo, e múltiplos artigos estão disponíveis na literatura apresentando aplicações de celulose bacteriana para cicatrização de feridas cutâneas. A utilização de biomateriais para o reparo de feridas está entre as abordagens mais promissoras, promovendo o desenvolvimento de diferentes curativos. Atualmente existe uma diversidade de materiais para curativos que são utilizados para tratamento de feridas, como filmes, espumas, hidrocoloides e hidrogéis. Um exemplo bastante utilizado e estudado de hidrogel é a celulose bacteriana (CB). A CB é um polímero natural, sintetizado por diversas bactérias, que possui características propícias para ser aplicada em ferimentos. **OBJETIVO:** Desenvolver um protocolo para uma revisão sistemática acerca do efeito da celulose bacteriana como enxerto no reparo tecidual e revascularização após queimaduras cutâneas em modelo animal. **MÉTODO:** Seguindo as diretrizes do PRISMA e recomendações Cochrane, uma busca eletrônica será realizada nas bases de dados *Medline/PubMed*, *Embase* e *Web of Science* para artigos relevantes publicados até agosto de 2022. Apenas ensaios pré-clínicos comparando o tratamento com celulose bacteriana a um grupo controle ou placebo serão considerados elegíveis para a inclusão. A triagem do estudo e a extração de dados serão realizadas por dois autores. A qualidade metodológica dos estudos primários será avaliada por meio da ferramenta SYRCLE's RoB para estudos em animais. A qualidade da evidência para cada medida de resultado resumida será avaliada usando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*). **RESULTADOS:** Os resultados deste estudo serão submetidos a um periódico revisado por pares para publicação. **CONCLUSÃO:** O presente protocolo auxiliará na elaboração de uma futura revisão sistemática, abordando a eficácia da celulose bacteriana como enxerto no reparo tecidual e na revascularização de queimaduras cutâneas em animais experimentais.

Palavras-chave: pele artificial, biopolímero, reparo cutâneo, biocompatibilidade, biomateriais

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO DE QUEIMADURAS COM BASE NOS DANOS.	8
FIGURA 2 - EXEMPLOS DE GRAUS DE QUEIMADURA. QUEIMADURA DE PRIMEIRO GRAU (A) QUEIMADURA DE SEGUNDO GRAU (B). QUEIMADURA DE TERCEIRO GRAU (C). QUEIMADURA DE QUARTO GRAU (D).....	9
FIGURA 3 - ESTÁGIOS ENVOLVIDOS NO REPARO DE FERIDAS CUTÂNEAS.....	10
FIGURA 4 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA CELULOSE BACTERIANA EM RELAÇÃO AOS REQUISITOS GERAIS PARA MATERIAIS DE CURATIVOS.....	12
FIGURA 5 - MODELO DE DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA.....	19

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	14
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	15
	3.1 Protocolo e registro	15
	3.1.1 Tipos de estudos	15
	3.1.2 Tipos de participantes	15
	3.1.3 Tipos de comparadores.....	15
	3.1.4 Tipos de intervenções	16
	3.1.5 Desfechos	16
	3.2 Bases de dados e estratégias de busca.....	16
	3.3 Extração de dados	16
	3.4 Avaliação do risco de viés.....	17
	3.5 Síntese e análise de dados.....	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5	CONCLUSÃO	22

1 INTRODUÇÃO

As lesões por queimaduras constituem um problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial de Saúde (2018), estima-se que ocorram 180.000 mortes por ano no mundo, e quando não resultam em óbito, promovem sequelas psicológicas e sociais no indivíduo lesionado.

De acordo com Sociedade Brasileira de Queimaduras (SBQ), a estimativa é que haja em torno de 1.000.000 de acidentes por queimaduras por ano no Brasil. Destes acidentes, aproximadamente 100.000 requer atendimento a nível hospitalar e 2.500 não sobrevivem devido às queimaduras e/ou suas complicações (DE SOUZA SOARES et al., 2019).

A pele funciona como uma barreira protetora contra agentes externos que permite ao organismo diversos sentidos com relação ao ambiente, devido a glândulas, sensores, poros e vasos (PISSARENKO, 2021). Ela é o tecido do corpo mais exposto a lesões, escoriações e queimaduras. Por isso, é necessário um modo de restauração rápido das condições fisiológicas homeostáticas (BOATENG, 2015).

A estrutura da pele em humanos está descrita em três camadas: a derme, composta por colágeno e elastina, fornecendo força e flexibilidade à pele; a epiderme, que funciona como barreira impedindo a entrada de patógenos; e a hipoderme, que é composta principalmente de tecido adiposo, fornecendo energia, amortecimento e isolamento térmico (SANABRIA-DE LA TORRE et al., 2020).

A epiderme possui, em destaque, queratinócitos e melanócitos como tipos celulares, enquanto a derme possui fibroblastos. Uma membrana basal separa fisicamente essas camadas (AKTER, 2016). Nessa membrana está localizada as células progenitoras, que continuamente se renovam e se diferenciam em queratinócitos (AKTER, 2016).

A ferida é uma lesão ou ruptura de estruturas anatômicas, podendo se estender em tecidos e órgãos. Baseando-se na área afetada e profundidade, as feridas podem ser definidas em superficiais, também denominadas feridas parciais, ou de espessura total (BOATENG, 2015). As lesões superficiais afetam a camada epidérmica, podendo estender até a derme. Já as feridas de espessura total afetam ambas estruturas adjacentes, a gordura subcutânea subjacente e tecidos mais profundos (BOATENG, 2015).

A Organização Mundial da Saúde (2018) define queimadura como: “lesão na pele ou outro tecido orgânico, causada principalmente pelo calor, radiação, radioatividade, eletricidade, fricção ou produtos químicos”. As queimaduras podem ser classificadas de acordo com sua profundidade e extensão, como é mostrado na Figura 1.

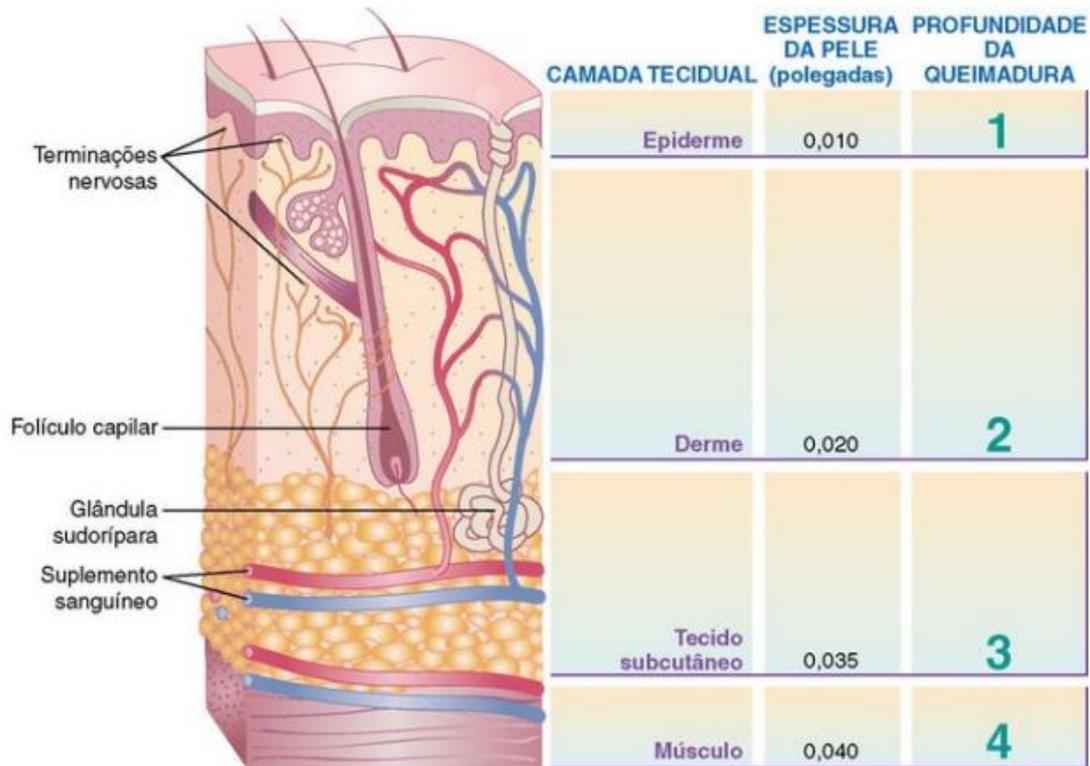


Figura 1 - Classificação de queimaduras com base nos danos (WINKLER, 2010).

As queimaduras de primeiro grau, atingem apenas a epiderme (Figura 2A). Um exemplo comum são as queimaduras solares (LIMA, 2006). As queimaduras de segundo grau (Figura 2B), quando acometem unicamente derme capilar, são definidas como superficiais. Já as queimaduras de segundo grau profundas, se estendem até a derme reticular, por conta da perda da derme ocorre a formação de cicatrizes, necessitando de enxerto de pele para que não acometa perda de função do local (VIEIRA et al., 2013).

As queimaduras de terceiro grau (Figura 2C), acometem a derme e a epiderme assim como as anteriores, porém com danos profundos, atingindo tecidos subcutâneos. Ocorre intensa formação de cicatrizes e contraturas, necessitando cirurgia ou enxertos. Quando atinge músculos, tendões, articulações, ossos e outros

tecidos, podem ser classificadas como quarto grau (figura 2D) e são as mais graves (VIEIRA et al., 2013).



Figura 2 - Exemplos de graus de queimadura. Queimadura de primeiro grau (a) Queimadura de segundo grau (b). Queimadura de terceiro grau (c). Queimadura de quarto grau (d) (ORYAN, 2017).

Em feridas e queimaduras mais graves, a partir de segundo grau, a epiderme fornece uma cicatrização ineficaz, a ponto de produzir lesões que podem promover a perda de função do local afetado (SANABRIA-DE LA TORRE et al., 2020). A regeneração e reparo do tecido sucede após início da lesão, que é criada por estímulos externos ou internos, podendo ser decorrente de um trauma ou condição patológica e causar danos em organelas específicas ou em toda a célula (GONZALEZ et al., 2016).

Os estágios envolvidos no reparo podem ser divididos em inflamação, proliferação, amadurecimento e remodelamento (JANIS, 2016). Esses processos estão ilustrados na Figura 3. Em uma resposta inflamatória, os vasos sanguíneos se contraem e ocorre a coagulação sanguínea. A coagulação se baseia em uma rede de fibrina, que conta com fatores específicos de ativação e agregação de trombócitos e plaquetas, que reestabelece a homeostasia e forma uma barreira protetora. Além disso, organiza a matriz temporária para migração das células para o ambiente da lesão, sendo importante para restaurar a função da pele e estimular a proliferação de fibroblastos (GONZALEZ et al., 2016).

A proliferação envolve várias etapas, que estabelecerão a epitelização, angiogênese, formação do tecido de granulação e fibroplasia. O processo de maturação e remodelamento leva a cicatrização, se o processo for inadequado pode levar a hipertrofia, queloides e feridas crônicas (JANIS, 2016).

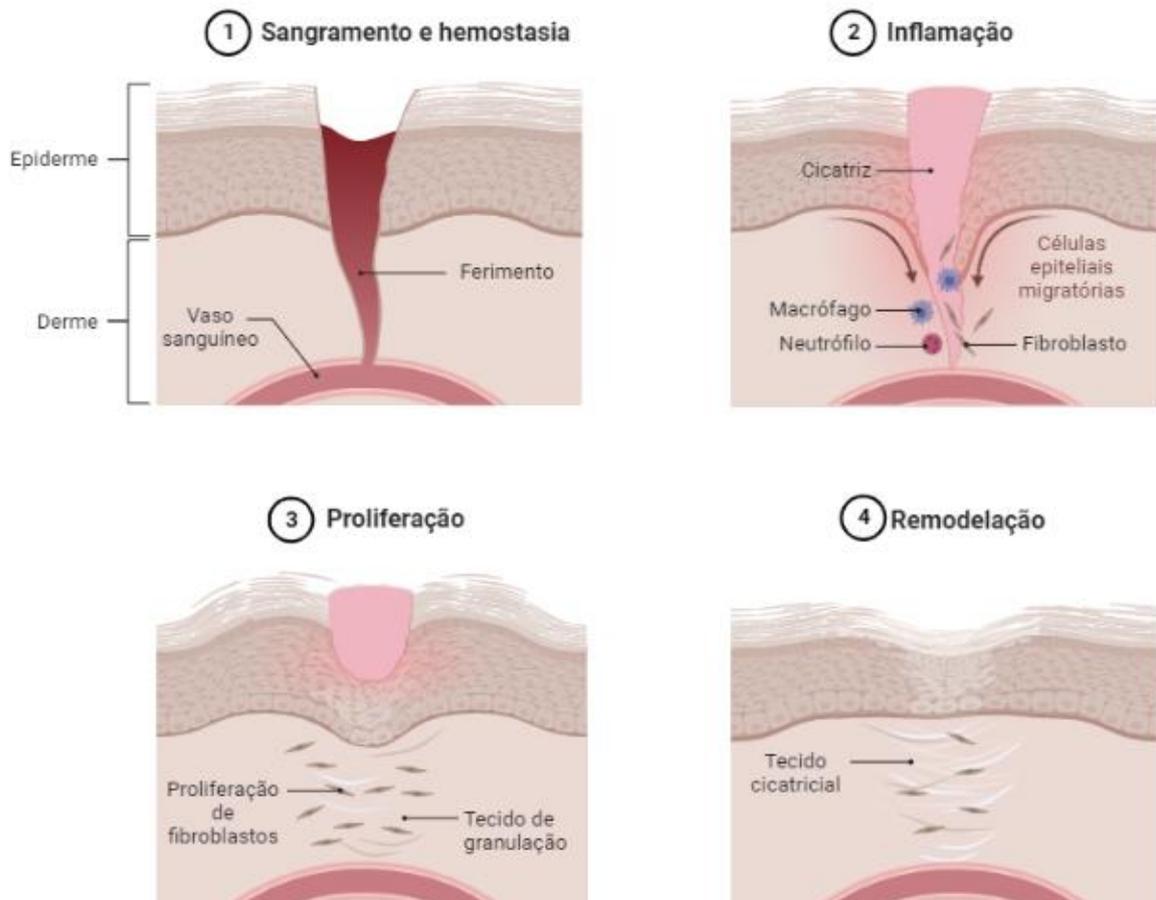


Figura 3 - Estágios envolvidos no reparo de feridas cutâneas (Fonte autoral, criado com Biorender)

Atualmente as lesões são tratadas com enxertos de pele autóloga (pele retirada de outra parte do próprio corpo). Os enxertos de pele autólogas são estratégias tradicionais para o tratamento de queimaduras, no entanto apresentam diversas desvantagens, como disponibilidade limitada, surgimento de morbidades no local doador, e custo cirúrgico mais elevado. Ademais, a área de superfície total da ferida aumenta, devido a criação de uma área cruenta adicional que pode levar ao aumento da perda de água e eletrólitos do paciente (ORYAN, 2017).

Os estudos envolvendo materiais artificiais compatíveis com a pele humana tem desafios devido a necessidade de semelhança com as propriedades do tecido para garantir um resultado satisfatório (PISSARENKO, 2021). Clinicamente,

enxertos de pele sintética podem ser aplicadas em pacientes que sofreram queimaduras ou excisões de tecido. Entretanto, reconhecer as características estruturais é essencial para que a região afetada tenha o máximo de correspondência entre enxerto e tecido para que a pele exerça sua função (PISSARENKO, 2021).

Em aplicações clínicas, enxertos e modelos *in vitro* são utilizados em grande escala nas pesquisas para o potencial de cicatrização. Introduzir um modelo de pele que tenha capacidade de regeneração é essencial para substituir enxertos que necessitam de substituição e cuidados contínuos (SUHAIL et al., 2019).

A utilização de biomateriais para o reparo de feridas está entre as abordagens mais promissoras, promovendo o desenvolvimento de diferentes curativos. Além de fatores de interação para melhoria da cicatrização em um ambiente úmido e propício, a composição também é um fator determinante.

Os biopolímeros, ou polímeros naturais, são moléculas orgânicas sintetizadas por organismos vivos de origem diversa, como microbiana, animal ou vegetal. A celulose, alginato, hialuronato, colágeno e quitosana são os mais utilizados para o tratamento de feridas (SAHANA, 2018). O desenvolvimento de curativos através de biopolímeros atrai cada vez mais a atenção devido suas características de biocompatibilidade e propriedades físico-químicas *in vivo* (ABAZARI et al., 2021).

Atualmente existe uma diversidade de materiais para curativos que são utilizados para tratamento de feridas, como filmes, espumas, hidrocolóides e hidrogéis (SULAEVA et al., 2015). Os hidrogéis são redes tridimensionais de cadeias poliméricas, podendo ser formados *in vitro* ou *in vivo* e possuem destaque pelo ambiente de suporte para regeneração tecidual (NOBRE, 2016). Um exemplo bastante utilizado e estudado é a celulose bacteriana (SULAEVA et al., 2015). Na Figura 4 podemos observar as propriedades do hidrogel de celulose bacteriana em relação as potenciais características em curativo para cicatrização de feridas.

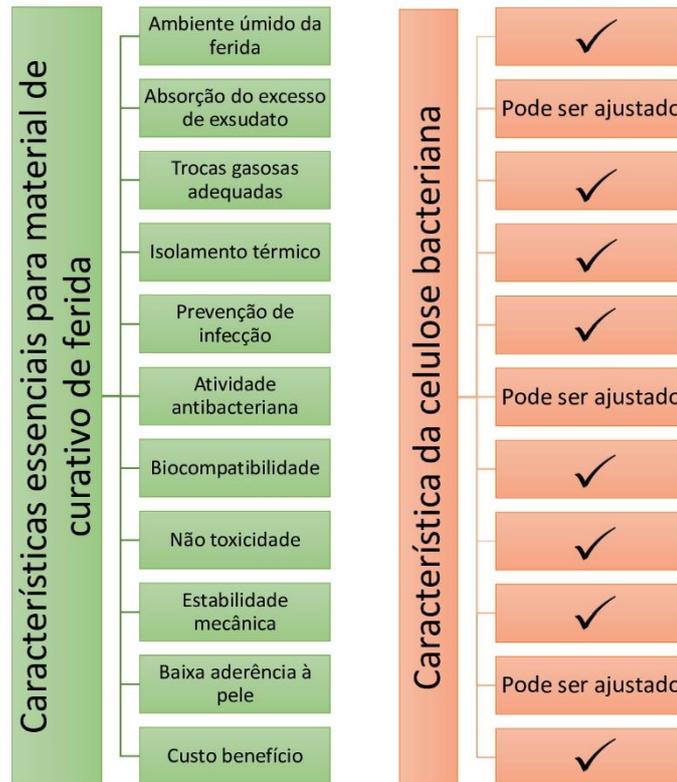


Figura 4 - Comparação das características da celulose bacteriana em relação aos requisitos gerais para materiais de curativos (Traduzido e adaptado de SULAEVA et al., 2015).

A celulose bacteriana (CB) é um polímero natural, sintetizado por diversas bactérias, que possui características propícias para ser utilizada em ferimentos. Entre essas características, podemos citar a está a alta porosidade, área de superfície e as ricas ligações hidroxilas e glicosídicas das moléculas, que promovem alta retenção e absorção de água, resistência a tração e alto impacto na elasticidade (HE et al., 2021).

Boa permeabilidade, cristalinidade e biocompatibilidade, torna a CB eficaz para utilização em diversas aplicações, especialmente no tratamento de feridas, acelerando a cicatrização, prevenindo infecções e restaurando a função e estrutura da pele (QIU et al., 2016). Além disso, atende a demanda de consumidores que buscam alternativas a biopolímeros de origem animal, como a quitosana e colágeno. A CB é produzida por algumas cepas como *Achromobacter*, *Aerobacter*, *Achromobacter*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Azotobacter*, *Salmonella*, *Rhizobium* e *Gluconacetobacter*. Este último tem destaque positivo, principalmente no gênero

xylinum, pois apresenta uma qualidade e quantidade mais eficaz em comparação aos demais gêneros do Gram-negativo *Gluconacetobacter* (HE et al., 2021).

A importância de uma revisão sistemática está implícita no planejamento para prevenir possíveis problemas e na documentação explícita do planejamento, permitindo a comparação de protocolos e impedindo a tomada de decisões arbitrárias em relação aos critérios de inclusão (SHAMSEER et al., 2015).

As lesões cutâneas por queimadura frequentemente causam morte e incapacidade a longo prazo, e múltiplos artigos estão disponíveis na literatura apresentando aplicações de celulose bacteriana para cicatrização de feridas cutâneas (QIU et al, 2016, BRASSOLATTI et al, 2017, KWAK et al, 2015). Mostrando esses resultados promissores, justifica-se a elaboração de um protocolo de revisão sistemática para determinar a eficácia da intervenção de celulose bacteriana como enxerto em modelos animais, que promova restauração para potencial tratamento em humanos.

2 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi desenvolver um protocolo para uma revisão sistemática sobre o efeito da celulose bacteriana como enxerto no reparo tecidual e na revascularização cutânea de queimaduras em animais experimentais.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática seguirá as recomendações “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA) (Page et al., 2020) e recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS et al., 2020). A síntese de evidências será realizada usando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (GUYATT et al., 2008).

A seguinte questão será utilizada para nortear este estudo: “Quais os efeitos do enxerto de celulose bacteriana no reparo tecidual e na revascularização cutânea em queimaduras de animais experimentais?”. Para garantir uma análise abrangente, bem como a transparência dos métodos e resultados, o protocolo será registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Sendo uma revisão sistemática de ensaios pré-clínicos, não haverá necessidade de aprovação do Conselho de Ética.

3.1.1 Tipos de estudos

Ensaio pré-clínicos comparando o tratamento com celulose bacteriana a um grupo controle ou placebo serão considerados elegíveis para a inclusão. Além disso, serão considerados apenas artigos publicados em inglês, português e espanhol, independente do ano de publicação. A literatura cinza não será considerada (HIGGINS et al., 2020).

3.1.2 Tipos de participantes

Serão incluídos estudos envolvendo qualquer modelo animal.

3.1.3 Tipos de comparadores

Serão considerados elegíveis estudos com grupos de comparação que foram tratados com placebo ou que não sofreram intervenção terapêutica alguma.

3.1.4 Tipos de intervenções

Serão considerados elegíveis estudos que usaram enxerto de pele artificial como intervenção. Não serão incluídas intervenções comparando dois ou mais tipos de enxerto, pesquisas que não testarem algum tratamento ou medicamento na pele artificial.

3.1.5 Desfechos

Serão incluídos estudos que relatam resultados relacionados ao reparo tecidual e na revascularização de queimaduras cutâneas.

3.2 Bases de dados e estratégias de busca

Uma busca eletrônica será realizada nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Web of Science* para artigos relevantes publicados até agosto de 2022. Os termos de busca serão selecionados considerando o vocabulário controlado da base de dados *Medical Subject Headings* (MeSH) e vocabulário não controlado. A estratégia de busca utilizada irá considerar os termos relacionados ao tema de interesse. Deste modo, a seguinte combinação de busca será empregada: (animals OR “animal experimentation”) AND (“bacterial cellulose”) AND (“wound healing”). Uma busca manual será realizada pela triagem das listas de referência dos estudos primários incluídos para identificar estudos potencialmente relevantes não recuperados durante a busca eletrônica.

3.3 Extração de dados

Após o consenso e seleção dos estudos, os revisores trabalharão independentemente. Um formulário padronizado adaptado do modelo proposto pela Colaboração Cochrane será usado para extrair dados sobre o desenho do estudo, características dos animais, grupos de intervenção e controle e desfechos (HIGGINS et al., 2020).

3.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos será avaliado usando a ferramenta SYRCLE's RoB para estudos em animais (HOOIJMANS et al., 2014), a fim de analisar o risco de seleção, desempenho, detecção, atrito e outros vieses. Dois revisores (H.G.M e J.J.C.N.) responderão os itens pré-estabelecidos pela ferramenta com "SIM", "NÃO" ou "INCERTO" de forma independente, e as discordâncias serão resolvidas por um terceiro revisor (C.C.).

3.5 Síntese e análise de dados

A qualidade da evidência científica será analisada por meio da abordagem GRADE, que possui os seguintes domínios: limitações, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação (GUYATT et al., 2008). O item 1 (limitação metodológica) será classificado como "sério" quando os estudos incluídos no grupo de comparação cumprem pelo menos três itens na ferramenta SYRCLE's RoB.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas são empregadas para elaboração de diversas questões envolvendo tomadas de decisões, de forma que podem gerar conhecimento para pacientes, profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas (PAGE et al., 2021).

Um protocolo de revisão sistemática é importante para a área da saúde, fornecendo a base para desenvolvimento de diretrizes práticas e informações relevantes para futuras pesquisas (SHAMSEER et al., 2015).

Para melhor transparência e aproveitamento do protocolo, é benéfico uma orientação para conduzir a revisão sistemática, de forma que todas informações necessárias sejam aproveitadas.

O uso do PRISMA 2020 fornece confiabilidade dos resultados da revisão, beneficiando o leitor de interesse, de modo que todos os critérios de estudo que contribuíram para síntese sejam apresentados, e auxiliem na replicação e na atualização da revisão (PAGE et, 2021). Conforme apresentado na Figura 5, espera-se que o fluxograma PRISMA facilite a tomada de decisões através de um relatório completo e preciso

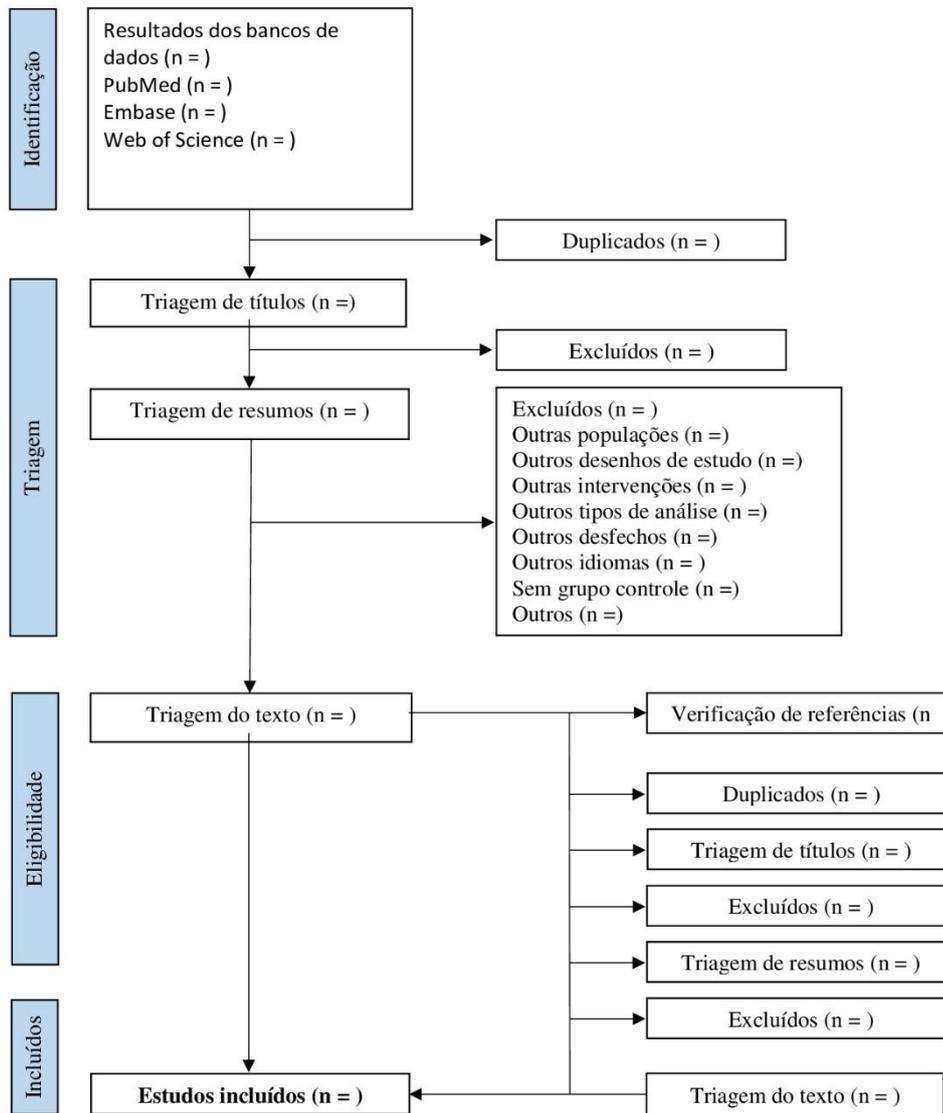


Figura 5 - Modelo de diagrama de fluxo PRISMA (Traduzido e adaptado de PAGE et al., 2021)

A Colaboração Cochrane tem um guia próprio, o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, que também foi utilizado pelos autores para redução das falhas de uma revisão sistemática através dos métodos padrão aplicáveis a cada revisão (HIGGINS et al., 2022).

A avaliação pelo sistema GRADE necessita da especificação da população, intervenção, comparação e desfecho de forma nítida. A estratégia PICO utilizada é fundamental para organização da questão de pesquisa bibliográfica baseada em evidências. Por meio dos elementos definidos como paciente,

intervenção, comparação e outcome (resultado), permite-se definir a melhor questão estratégica e as informações necessárias para solução, promovendo buscas mais precisas (BRASIL, 2014).

O desfecho deve ser orientado por sua relevância para o paciente, de forma que a quantidade de material disponível na literatura não interfira na escolha (BRASIL, 2014). A celulose bacteriana possui diversas características propícias em uma variedade de aplicações. Porém, até o momento não existem revisões sistemáticas que tenham investigado estratégias que impactam o desfecho.

Diversos estudos em modelos animais destacam a eficácia da CB no potencial cicatrização progressiva de feridas, sem que haja efeito colateral no animal (WAHID et al., 2021). Qiu et al. (2016) analisaram a biocompatibilidade de membranas de CB em modelos de pele de ratos, requisito necessário para um material cicatrizante, e apresentaram resultados promissores envolvendo a não toxicidade e proliferação celular. Brassolati et al. (2018) mostraram o potencial clínico como curativo funcional em queimaduras de terceiro grau, com testes em ratos, que apresentaram melhor recuperação e resposta inflamatória mais leve que o grupo controle. Kwak et al. (2015) avaliaram os efeitos terapêuticos de CB na estrutura histológica de queimaduras, e obteve-se indicadores positivos em relação a manutenção da angiogênese, aceleração da cicatrização de segundo grau, incluindo regeneração tecidual, e não toxicidade no fígado e rim dos ratos, resultados promissores para justificativa do desenvolvimento de CB para aplicação em feridas cutâneas.

É importante destacar que autoenxertos não devem ser utilizados como controle positivo em modelos animais com queimaduras, pois não possuem o mesmo suprimento vascular da pele humana e viabilidade em feridas (ORYAN, 2017).

O acompanhamento não invasivo do desenvolvimento da cicatrização também é importante, pois os materiais a base de celulose bacteriana podem ser removidos de forma indolor e sem danificação ao tecido formado (CARVALHO et al., 2019).

Algumas limitações podem ser encontradas, como o viés de seleção incluir apenas três bases de dados, embora com forte representatividade. Além de que o surgimento de pesquisas futuras pode influenciar nos resultados.

Dentre diversos estudos realizados utilizando as propriedades da CB, as características envolvendo tratamento de queimaduras podem ser melhores exploradas. Esperamos traçar alternativas de tratamento de queimaduras mais eficazes e que os resultados desta revisão sistemática sejam relevantes na contribuição da pesquisa científica para potencial aplicação em humanos.

5 CONCLUSÃO

O tratamento de queimaduras está em constante avanço por conta de pesquisas clínicas e pré-clínicas. Apesar de possuir diversos estudos na literatura acerca da celulose bacteriana, até o momento, não existe uma revisão sistemática que aborde especificamente esse tema. O presente protocolo auxiliará na elaboração de uma futura revisão sistemática, abordando a eficácia da celulose bacteriana como enxerto no reparo tecidual e na revascularização de queimaduras cutâneas em animais experimentais.

REFERÊNCIAS

- ABAZARI, Mohammad Foad et al. Recent Advances in Cellulose-Based Structures as the Wound-Healing Biomaterials: A Clinically Oriented Review. **Applied Sciences**, v. 11, n. 17, p. 7769, 2021.
- AKTER, F.; IBANEZ, J.; BULSTRODE, N. Skin Engineering. In: **Tissue Engineering Made Easy**. Academic Press, 2016. p. 17-27.
- BOATENG, Joshua; CATANZANO, Ovidio. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 11, p. 3653-3680, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2014. 72 p.
- BRASSOLATTI, Patricia et al. Bacterial cellulose membrane used as biological dressings on third-degree burns in rats. **Bio-medical materials and engineering**, v. 29, n. 1, p. 29-42, 2018.
- CARVALHO, Tiago et al. Latest advances on bacterial cellulose-based materials for wound healing, delivery systems, and tissue engineering. **Biotechnology journal**, v. 14, n. 12, p. 1900059, 2019.
- DE SOUZA SOARES, Anne Louise et al. Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados em um hospital de referência em queimaduras na Amazônia brasileira. **Rev Bras Queimaduras**, v. 18, n. 2, p. 102-6, 2019.
- GONZALEZ, Ana Cristina de Oliveira et al. Wound healing-A literature review. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 91, p. 614-620, 2016.
- GUYATT, Gordon H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **Bmj**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.
- HE, Wei et al. Bacterial cellulose: functional modification and wound healing applications. **Advances in wound care**, v. 10, n. 11, p. 623-640, 2021.
- HIGGINS, Julian PT et al. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.
- HOOIJMANS, Carlijn R. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC medical research methodology**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2014.

JANIS, Jeffrey E.; HARRISON, Bridget. Wound healing: part I. Basic science. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 138, n. 3, p. 9s-17s, 2016.

KWAK, Moon Hwa et al. Bacterial cellulose membrane produced by *Acetobacter* sp. A10 for burn wound dressing applications. **Carbohydrate polymers**, v. 122, p. 387-398, 2015.

LIMA, Oziel de Souza; LIMAVERDE, F. S.; LIMA FILHO, O. S. Queimados: alterações metabólicas, fisiopatologia, classificação e interseções com o tempo de jejum. Cap 91. Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Assad A. **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: Ed. Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro. 1356p, 2006.

NOBRE, Rita Maria Lages. **Hidrogéis: Potencial de aplicação em Engenharia de Tecidos**. 2016. Tese de Doutorado.

ORYAN, A.; ALEMZADEH, Em; MOSHIRI, A. Burn wound healing: present concepts, treatment strategies and future directions. **Journal of wound care**, v. 26, n. 1, p. 5-19, 2017.

PAGE, Matthew J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **bmj**, v. 372, 2021.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **International Journal of Surgery**, 88, 105906, 2021.

PISSARENKO, Andrei; MEYERS, Marc A. Reprint of: The materials science of skin: Analysis, characterization, and modeling. **Progress in Materials Science**, v. 120, p. 100816, 2021.

QIU, Yuyu et al. Bacterial cellulose and bacterial cellulose-vaccarin membranes for wound healing. **Materials Science and Engineering: C**, v. 59, p. 303-309, 2016.

SAHANA, T. G.; REKHA, P. D. Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. **Molecular biology reports**, v. 45, n. 6, p. 2857-2867, 2018.

SANABRIA-DE LA TORRE, Raquel et al. Bioengineered skin intended as in vitro model for pharmacocosmetics, skin disease study and environmental skin impact analysis. **Biomedicines**, v. 8, n. 11, p. 464, 2020.

SHAMSEER, Larissa et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, v. 349, 2015.

SUHAIL, Sana et al. Engineered skin tissue equivalents for product evaluation and therapeutic applications. **Biotechnology journal**, v. 14, n. 7, p. 1900022, 2019.

SULAEVA, Irina et al. Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications. A review. **Biotechnology advances**, v. 33, n. 8, p. 1547-1571, 2015.

VIEIRA, Mara Hellen Schwaemmle Stein et al. Terapia nutricional em pacientes grandes queimados-uma revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 12, n. 4, p. 235-244, 2013.

WAHID, Fazli et al. Fabrication of bacterial cellulose-based dressings for promoting infected wound healing. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 13, n. 28, p. 32716-32728, 2021.

Winkler MF, Malone AM. Terapia Médica Nutricional para Estresse Metabólico: Sepsis, Trauma, Queimaduras e Cirurgia. In: Mahan LK, Escott-Stump S. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Burns**. 6 mar. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Acesso em: 26 ago. 2022.