

Quitina e Quitosana: Biopolímeros Funcionais para o Desenvolvimento Sustentável

Chitin and Chitosan: Functional Biopolymers for a Sustainable Development

Sergio P. Campana-Filho, Carla C. S. Cavalheiro, Estefany L. Q. Chacon, Fernanda L. Souza, Filipe B. Habitzreuter, Leonardo H. Semensato & Pedro N. Casimiro

A pesquisa por alternativas para o desenvolvimento sustentável contempla a prospecção de novas fontes de energia e também de insumos industriais de fontes renováveis, sendo que a biomassa, independentemente de sua origem, vem atraindo interesse e tem ganhado importância em função de sua abundância, caráter renovável e variabilidade, dentre outros aspectos que configuram vantagens em relação à exploração da cadeia petroquímica. A ocorrência de quitina em diferentes biomassas, os processos de extração e de conversão em quitosana e em materiais funcionais bem como suas aplicações em diferentes áreas são abordadas, contemplando um levantamento crítico e abrangente da literatura pertinente.

Palavras-chave: *quitina; quitosana; biopolímeros; desenvolvimento sustentável.*

The search for alternatives for the sustainable development includes the prospecting of new energy sources and also industrial inputs from renewable sources and biomass, regardless of its origin, has been attracting interest and has gained importance due to its abundance and renewable nature and variability, among other aspects that represent advantages in relation to the exploration of the petrochemical chain. The occurrence of chitin in different biomasses, the extraction and conversion processes into chitosan and functional materials as well as its applications in different areas are addressed, including a critical and comprehensive survey of the relevant literature.

Keywords: *chitin; chitosan; biopolymers; sustainable development.*

Introdução

Conforme os dados disponibilizados pela Organização das Nações Unidas (ONU), a população mundial superou a marca de 8 bilhões de pessoas no início de 2024 e suas projeções indicam que em 2050 será atingida a marca de 9,6 bilhões de pessoas, sendo que aproximadamente 70 % desse total viverá em cidades.¹ Tal crescimento populacional, como já vem acontecendo ao longo de várias décadas, vem acompanhado por demandas crescentes por energia limpa, água potável, para irrigação de lavouras e consumo industrial, alimentos saudáveis e acessíveis, sistemas públicos eficientes e acessíveis de saúde e transporte, programas de moradia e equidade, entre outras ações que miremos contemplar, tão completamente quanto possível, as exigências contemporâneas da civilização humana. Como consequências do crescimento populacional e das demandas citadas, o ambiente planetário vem sendo constantemente agredido seja pela exploração exacerbada e mal planejada de recursos naturais como pela geração e descarte de poluentes e contaminantes que comprometem a qualidade do ar, do solo, das águas e dos alimentos que consumimos e, portanto, comprometem severamente a qualidade de vida de enormes contingentes da população. Na busca por soluções que ao menos atenuem a severidade dos problemas citados, várias conferências vêm sendo organizadas em nível mundial para a discussão dos problemas ambientais desde o início dos anos 1970 até os dias atuais, o que resultou em vários tratados internacionais registrando os compromissos das nações com a preservação do ambiente e, em 01/01/2016, na criação pela ONU dos 17 Objetivos do Desenvolvimento Sustentável, os quais focam em medidas voltadas para melhoria da qualidade de vida da população e para a preservação ambiental para as futuras gerações.² Em meados dos anos 1970, quando ocorreu o primeiro choque do petróleo, que resultou em significativo aumento do preço dos combustíveis e afetou a economia em termos mundiais, o Brasil empreendeu esforços no sentido de mitigar os efeitos da crise que se instalou e também para criar alternativas ao uso intensivo do petróleo, o que resultou no Programa Nacional do Álcool (Proálcool),³ desenhado para otimizar a produção de etanol a partir da fermentação

do caldo da cana-de-açúcar. Simultaneamente, e em escala mundial, universidades e institutos de pesquisa de vários países voltaram seus interesses para a pesquisa sobre o aproveitamento de diferentes tipos de biomassa para a produção de energia e de insumos industriais para diminuir a dependência do petróleo e seus derivados. As biomassas, geralmente resultantes de processamentos das indústrias de pesca e da atividade agrícola, entre outras, são abundantemente disponíveis em nível global, superando as limitações impostas pela distribuição geográfica de jazidas de petróleo, que são encontradas, principalmente, no Oriente Médio, Rússia e repúblicas do Cáucaso, Estados Unidos da América do Norte, América Central e na região setentrional da América do Sul. As composições de diferentes biomassas dependem fortemente de sua origem e dentre os muitos compostos que apresentam potencial para exploração em escala industrial se destacam os polissacarídeos, como alginatos, amido, celulose, hialuronatos, quitina e quitosana, dentre outros.⁴ Celulose, o polissacarídeo mais abundante na biosfera, é ubíqua nas células vegetais e responde por 40 % do carbono orgânico total, sendo frequentemente acompanhada do amido, que é uma reserva de energia da célula vegetal, e da lignina no caso de vegetais superiores. Assim, embora a menção à quitina como o segundo polissacarídeo mais abundante se encontre fartamente disseminada na literatura, é relevante notar que quitina, que é um importante constituinte estrutural de vários organismos, como artrópodes, moluscos, insetos e microrganismos, não é tão abundante como a celulose, mas sua taxa de regeneração pode ser uma ordem de grandeza superior àquela da celulose. De fato, considerando apenas o ambiente marinho e a presença de quitina nos crustáceos, a taxa anual de regeneração da quitina é estimada em ~2,3 gigatoneladas, enquanto a de celulose atinge ~ 1,3 gigatoneladas.⁵

A indústria pesqueira produz quantidades enormes de resíduos devido ao processamento de peixes e frutos do mar e é estimado que 6,1 gigatoneladas de crustáceos são capturados anualmente para o consumo humano.⁶ Tais resíduos, que incluem cascas de camarões, carapaças de caranguejos e lagostas, gládios de lulas e escamas de

peixes, constituem biomassas ricas em quitina que vêm sendo exploradas para a produção industrial de quitina e quitosana, principalmente nos casos de resíduos do processamento de camarões, caranguejos e lulas. Como será ser abordado neste artigo, as escamas de peixes⁷ seguem como fontes inexploradas para a produção industrial de quitina e quitosana, o que também se verifica nos casos de insetos,⁸ esponjas marinhas⁹ e de água doce¹⁰ e buchas vegetais,¹¹ embora sejam organismos ricos em quitina. Quitosana, que é considerado o derivado mais importante de quitina, ocorre nas paredes celulares de alguns fungos e leveduras, mas é produzida, principalmente, via *N*-desacetilação de quitina por reação com soluções aquosas concentradas de álcali (NaOH é a base mais empregada) ou por tratamentos com microrganismos ou enzimas.^{12,13} Além de poderem ser produzidos a partir de fontes renováveis, quitina e quitosana, principalmente este último, exibem biodegradabilidade, biocompatibilidade e baixíssima toxicidade,^{12,13} mas têm atividades biológicas interessantes, tais como ação antimicrobiana, anticoagulante, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, antiúlcera, analgésica, hemostática, espermicida, hipocolesterolêmica, hipolipidêmica, além de exibirem mucoadesividade, efeito positivo na cicatrização de lesões e de poderem ser empregados como adjuvantes imunológicos em vacinas¹²⁻¹⁴ e para estimular as defesas de plantas contra os patógenos, especialmente microrganismos.¹⁵

Como consequência de suas propriedades físico-químicas e bioatividades, quitina e quitosana têm sido intensivamente estudados e propostos para aplicações em diversas áreas, tais como em Agricultura¹⁵ e Ciências dos Alimentos,¹⁶ Ciência e Engenharia de Materiais,¹⁷ Biotecnologia e Ciências da Saúde, incluindo, Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa,¹⁸ Farmácia^{14,19} e Cosmetologia.²⁰

ESTRUTURAS E PROPRIEDADES DE QUITINA E QUITOSANA

A quitina (Figura 1a) é um polissacarídeo de cadeia linear constituído majoritariamente de unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose (GlcNAc) unidas

por ligações glicosídicas do tipo $\beta(1\rightarrow4)$, enquanto a quitosana (Figura 1b), comumente produzida a partir da reação de *N*-desacetilação da quitina, apresenta predominantemente unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose (GlcN) unidas por ligação glicosídica do tipo $\beta(1\rightarrow4)$.^{12,13} A distinção entre quitina e quitosana está associada aos teores das unidades GlcNAc e GlcN, que são expressos pelo grau médio de acetilação (GA) e de desacetilação (GD), respectivamente, e à solubilidade em meio aquoso moderadamente ácido. De maneira geral, se o polímero apresentar $GA < 40\%$ e for solúvel em solução aquosa de $pH = 4 - 5$, é classificado como quitosana, enquanto quitina apresenta $GA > 40\%$ e é insolúvel em meio aquoso em qualquer faixa de pH. Por apresentarem propriedades físico-químicas, inclusive a capacidade de adsorver fluidos aquosos e de interagir com diferentes substâncias, estabilidade térmica, viscosidade, capacidade de formar géis e filmes, e atividades biológicas interessantes, tais como biodegradabilidade, atoxicidade, biocompatibilidade, atividade antimicrobiana e ação hemostática,¹⁴ esses polissacarídeos encontram aplicação nas áreas biomédica,²¹ farmacêutica,^{14,19} odontológica,²² de cosméticos,²⁰ dentre outras. Ademais, quitina e quitosana também encontram aplicações em áreas como agricultura,¹⁵ indústrias de alimentos,¹⁶ tratamentos de água e de efluentes industriais,²³ e armazenamento de energia.¹⁷

Na natureza, a quitina ocorre em duas polimorfos principais, denominadas alfa- e beta-quitina, e sua diferenciação se dá de acordo com a orientação das cadeias poliméricas nos domínios cristalinos do polímero, nos quais as cadeias poliméricas se organizam em lamelas.^{12,13} A alfa-quitina (Figura 1c), comumente extraída dos exoesqueletos de artrópodes, é a polimorfa mais abundante na natureza e possui orientação antiparalela das cadeias, enquanto a beta-quitina (Figura 1d), geralmente extraída de gládios de lulas, tem as cadeias com orientação paralela. Também é relatada a ocorrência de gama-quitina (Figura 1c), polimorfa raramente encontrada na natureza e que é muito menos estudada do que as polimorfos mais abundantes.

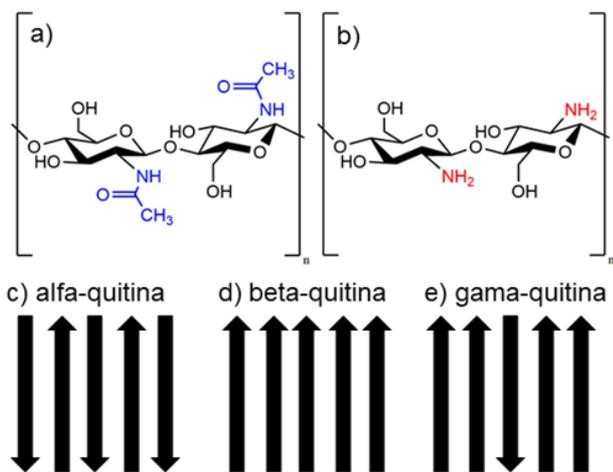


Figura 1. Estruturas idealizadas da (a) quitina e (b) quitosana (n = grau de polimerização). Arranjo das cadeias nos domínios cristalinos da alfa-quitina (c1), beta-quitina (c2) e gama-quitina (c3) (as setas representam as cadeias no sentido terminal não-redutor → terminal redutor).

Por exibir cadeias com orientação antiparalela, as cadeias de alfa-quitina estabelecem ligações hidrogênio intra e intermoleculares, inclusive entre cadeias de diferentes lamelas, e mais numerosas que aquelas de beta-quitina, o que acarreta em diferentes propriedades como, por exemplo, a maior cristalinidade e menor capacidade de absorção de água da alfa-quitina frente à beta-quitina.^{12,13} Tanto quitina quanto quitosana apresentam diversas propriedades de interesse para aplicação em várias áreas, como biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, ação hemostática, mucoadesividade e atividade antimicrobiana, dentre outras. Tais propriedades combinadas com a grande abundância natural e elevada taxa de renovação da quitina na biosfera (~ 10 gigatoneladas/ano)²⁴ são fortes indicativos de que quitina e quitosana devem ser considerados como biopolímeros fundamentais para o desenvolvimento sustentável. Certas aplicações de quitina são limitadas por sua insolubilidade em meios aquosos e na maioria dos solventes orgânicos mais comuns, mas o biopolímero pode ser empregado para a produção de *whiskers*, estruturas denominadas como nanofibras e nanocristais de acordo com suas dimensões, *via* reação

de acidólise.²⁵ Tais estruturas nanométricas exibem propriedades peculiares, além de biocompatibilidade, biodegradabilidade e atoxicidade, associadas às suas dimensões e podem ser empregadas como reforços para melhorar as propriedades mecânicas de materiais compósitos de base polimérica, dentre outras aplicações.^{25,26} Por outro lado, devido à presença de numerosos grupos hidroxila nas unidades de quitina, diversas reações destes grupos funcionais, como acilação, alquilação, graftização, reticulação, dentre outras, podem ser executadas no sentido de adicionar novas funcionalidades e propriedades à quitina. Entretanto, a reação de *N*-desacetilação é a mais empregada para superar as limitações impostas pela restrita solubilidade de quitina, pois permite a sua conversão em quitosana cuja hidrossolubilidade em meios aquosos de acidez moderada possibilita uma série de aplicações. Porém, a quitosana também apresenta limitações referentes à solubilidade, pois é solúvel somente em soluções aquosas de pH moderadamente ácido, sendo insolúvel em meios neutro, alcalino e fortemente ácido. Assim, como estratégia para facilitar o processamento e ampliar as possibilidades de aplicações, diversos derivados hidrossolúveis de quitosana podem ser produzidos pela execução de reações de derivatização dos grupos funcionais hidroxila e amino presentes em suas cadeias.²⁷⁻²⁹

Como mencionado, quitina e quitosana exibem diferentes conteúdos de unidades GlcN e GlcNAc, o que é expresso em termos de graus médio de desacetilação (GD) e de acetilação (GA), respectivamente, que são parâmetros muito importantes, pois afetam fortemente as propriedades físico-químicas e as atividades biológicas desses biopolímeros. Além disso, para um dado valor de GD/GA, a distribuição de unidades GlcN e GlcNAc ao longo das cadeias poliméricas de quitosana também, denominado como padrão de acetilação (PA), afeta as suas propriedades, de tal maneira que, por exemplo, se quitosana com GA ≈ 50 % é obtida via *N*-desacetilação de quitina por reação heterogênea com NaOH aquoso, o polímero será insolúvel em meio neutro, enquanto a *N*-acetilação de quitosana com GD ≈ 100 - 90 % por reação homogênea em ácido acético/anidrido acético até que seja atingido GD

≈ 50 % gera quitosana solúvel em meio neutro, o que é atribuído à ocorrência de distribuição aleatória de unidades GlcN e GlcNAc ao longo das cadeias poliméricas.³⁰ Adicionalmente, importantes propriedades e também bioatividades de quitina e quitosana dependem da massa molecular média do polímero e da dispersividade.³¹⁻³³ De fato, os estudos que buscam elucidar as relações estruturas/propriedades têm importância fundamental para o desenvolvimento de aplicações baseadas no conhecimento atualizado sobre os biopolímeros quitina e quitosana.^{34,35}

OCORRÊNCIA, EXTRAÇÃO DE QUITINA E PRODUÇÃO DE QUITOSANA

A quitina é um dos polissacarídeos mais abundantes da biosfera e está presente em estruturas de exoesqueletos de animais marinhos e de insetos, nas paredes celulares de fungos e leveduras,^{12,13} em esponjas marinhas e de água doce^{9,10}, em escama de peixes⁷ e em buchas vegetais.¹¹ Assim, é estimado que aproximadamente 2,3 gigatoneladas de quitina sejam sintetizadas anualmente apenas nos ambientes marinhos,⁵ o que faz deste polissacarídeo uma matéria-prima altamente renovável e promissora para o desenvolvimento sustentável.^{36,37} A quitosana ocorre naturalmente em alguns fungos, porém é mais comumente obtida industrialmente através da *N*-desacetilação da quitina. Levando em conta que as matérias primas mais empregadas para a produção de quitina e quitosana nas indústrias são os exoesqueletos de crustáceos e que estes são compostos por alfa-quitina, proteínas, carbonatos de cálcio e magnésio e pigmentos, em teores variáveis de acordo com o animal considerado, o processo de extração de quitina dessas biomassas envolve, necessariamente, sequências de tratamentos químicos visando à desproteínização, desmineralização e despigmentação da biomassa. Assim, o processo de extração de alfa-quitina presente nos exoesqueletos de crustáceos emprega reagentes comuns, como ácidos minerais, bases fortes, oxidantes e solventes orgânicos. Geralmente, em laboratórios de pesquisa como nas indústrias, a extração da alfa-quitina é realizada em três etapas sequenciais, após a realização de um pré-tratamento preliminar que consiste

na lavagem, secagem e trituração da biomassa. Na etapa de desmineralização são empregadas soluções aquosas de ácidos minerais, como HCl ou H₂SO₄, sendo escolhidas condições reacionais brandas em termos da concentração do ácido, tempo e temperatura do tratamento no sentido de evitar a ocorrência de reações indesejáveis, inclusive a degradação da quitina. Nesta etapa, os carbonatos de cálcio (CaCO₃) e de magnésio (MgCO₃) presentes na biomassa são convertidos em cloretos solúveis, *i.e.* CaCl₂ e MgCl₂, respectivamente, que são então lavados e eliminados. Na etapa de desproteínização, solução aquosa alcalina concentrada (*e.g.* NaOH 1M) é empregada, à temperatura ambiente e por tempos variáveis (12h – 18h) para provocar a hidrólise das proteínas, resultando em oligo-peptídeos hidrossolúveis facilmente eliminados através de lavagens com água. Na etapa de despigmentação, que pode ser realizada utilizando agentes oxidantes ou com extração com solventes adequados, os pigmentos associados à biomassa são eliminados. Não há uma sequência bem estabelecida e preferencial das etapas de desproteínização, desmineralização e despigmentação, o que é determinado, principalmente, pela natureza e composição da biomassa. Assim, considerando que os gládios de lulas são constituídos, principalmente, por beta-quitina (≈ 30 – 40 %) e proteínas (≈ 70 – 60 %), não é necessário executar as etapas de desmineralização e despigmentação, e a extração/isolamento de beta-quitina é executada em etapa única, correspondente à desproteínização da biomassa por tratamento alcalino.^{14,36} Portanto, é possível afirmar que o processo de extração da beta-quitina de gládios de lula é menos custoso, menos laborioso e leva menos tempo para ser executado quando comparado à extração alfa-quitina de diversas fontes. Consequentemente, essas considerações indicam que a produção industrial de beta-quitina é ambientalmente mais sustentável, pois também gera menos efluentes poluentes em comparação com a extração de alfa-quitina de exoesqueletos de crustáceos. Porém, diferentemente da produção industrial de alfa-quitina, que pode empregar biomassas oriundas da captura de crustáceos por barcos pesqueiros ou de fazendas de cultivo de camarões,

a extração de beta-quitina depende, essencialmente, da captura de lulas, com elevada dependência de condições sazonais e da susceptibilidade das lulas a mudanças climáticas. Assim, a pesquisa por fornecedores em termos globais revela que aqueles dedicados à produção e comercialização de alfa-quitina são muito mais numerosos do que aqueles de beta-quitina. Na produção de alfa-quitina, e sua posterior conversão em quitosana, também tem relevância o processamento de fungos, principalmente a partir de processos biotecnológicos de cultivo dos fungos pertencentes aos filos Basidiomycota, Ascomycota e Zygomycota, nos quais a alfa-quitina ocorre em baixos teores (1 – 15 %).^{38,39} Entretanto, embora a produção de alfa-quitina a partir de fungos atenda às demandas do veganismo, seu teor relativamente baixo nesses organismos e a necessidade de execução de tratamentos semelhantes àqueles empregados no processamento de exoesqueletos de crustáceos, e consequente produção de grandes volumes de efluentes poluentes, não indicam que esta seja uma alternativa mais sustentável. Em outras biomassas ricas em alfa-quitina, como escamas de peixes,⁷ esponjas marinhas⁹ e de água doce,¹⁰ e buchas vegetais,¹¹ o polissacarídeo também está associado a proteínas, carbonatos e pigmentos, como ocorre nos exoesqueletos de crustáceos, o que exige a execução de tratamentos para eliminá-los, porém não são encontrados quaisquer registros relativos à produção industrial de alfa-quitina a partir destas biomassas. Por outro lado, muitas instalações industriais têm se valido das condições intrinsecamente favoráveis associadas ao cultivo de insetos, tais como o fato do seu cultivo não ser suscetível a variações sazonais, e às facilidades de cultivo em termos da necessidade de reduzido espaço físico, das elevadas fertilidade e taxas de reprodução, para fins de nutrição humana e animal, visto o seu elevado teor de proteínas.^{8,40} Importante ressaltar que à exploração de novas fontes de quitina e quitosana devem ser aliados novos métodos mais sustentáveis visando à produção desses biopolímeros. Assim, novas estratégias estão sendo exploradas para extração de quitina, com destaque para a utilização de solventes eutéticos profundos (*deep eutectic solvents*,

DES) e o emprego de técnicas físicas como irradiação de microondas e de ultrassom, que tornam o processo mais amigável do ponto de vista ambiental (Figura 2).

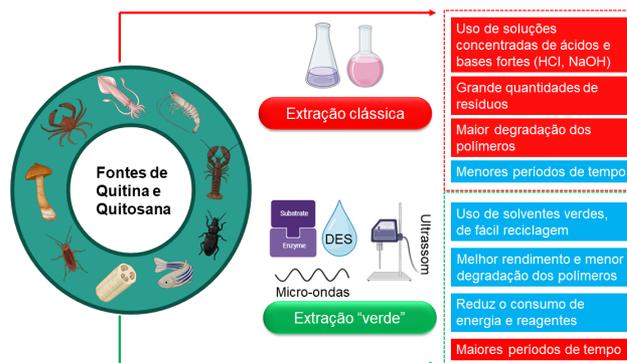


Figura 2. Ilustração esquemática de fontes de quitina e quitosana na natureza, bem como os métodos de extração clássica e novos métodos “verdes” de extração. Adaptado da literatura.⁴⁰

Os solventes eutéticos profundos são preparados a partir da mistura, com razão molar específica, entre espécies doadoras eceptoras de ligação hidrogênio, formando assim uma mistura eutética.⁸ Tais solvente são alternativas interessantes no desenvolvimento de processos mais sustentáveis de extração de quitina porque apresentam baixa toxicidade, são de fácil preparo e reciclagem e podem ser produzidos a partir de reagentes considerados rejeitos industriais, como glicerol e etilenoglicol.⁴⁰ Além de serem empregados na extração da quitina, os DESs também encontram aplicações no processamento de quitina e quitosana, como em processos de dissolução, produção de nanoestruturas e modificação superficial de grupos funcionais.^{41,42}

A *N*-desacetilação de quitina leva à produção de quitosana, sendo que tal conversão pode ser realizada por via química, geralmente por reação com solução aquosa concentrada de álcali, por via enzimática ou por ação de culturas de microrganismos.^{12,13} Geralmente, nas indústrias como em laboratórios de pesquisa, quitina é suspensa em excesso de solução aquosa de NaOH 40% e a reação de *N*-desacetilação ocorre por

tempos variáveis (40 min. – 3 h) em temperaturas relativamente elevadas (80 °C – 120 °C), gerando quitosana cujas características, principalmente GA (GD) e massa molecular média, dependem fortemente da polimorfa de quitina e das condições reacionais. Assim, a execução da reação de *N*-desacetilação de quitina, independentemente da polimorfa considerada, em condições vigorosas em relação à concentração de NaOH, duração e temperatura da reação desfavorecem fortemente a produção de quitosana com elevada massa molecular média, pois ocorre severa despolimerização, tanto mais acentuada quanto mais vigorosas as condições reacionais. Ainda, a produção de quitosana extensivamente desacetilada (GA ≤ 5 %; GD ≥ 95 %) demanda o emprego de condições reacionais vigorosas e a execução de muitas etapas sequenciais de *N*-desacetilação, o que também favorece a ocorrência de despolimerização. Adicionalmente, tal processo de *N*-desacetilação de quitina, que é o mais largamente empregado em indústrias e laboratórios de pesquisa, envolve altos custos financeiros referentes aos reagentes empregados e à energia necessária para a execução da reação, aos quais se somam os custos referentes ao tratamento de enormes volumes de efluentes, que se não executado resulta em graves problemas ambientais, e não pode ser considerado sustentável. Diferentes propostas têm sido desenvolvidas no sentido de aumentar a efetividade da *N*-desacetilação de quitina pela via química e que também permitam que seja realizada por tempos mais curtos e temperaturas moderadas, visando desfavorecer a ocorrência de despolimerização e a obtenção de quitosanas com diferentes graus médios de acetilação e elevada massa molecular média. A maioria destas propostas, que incluem, por exemplo, o borbulhamento de gases inertes no meio reacional^{43,44} e a adição de agentes redutores⁴⁵ tem sucesso limitado. Alternativamente, o emprego de processamentos prévios à execução da *N*-desacetilação de quitina apresenta resultados mais promissores, como é o caso do processo *freeze – pump*

out – thaw no qual a suspensão alcalina de alfa-quitina (beta-quitina) é previamente submetida a 5 – 7 ciclos de congelamento, evacuação e descongelamento, e então aquecida a 80 °C – 110 °C por até 2 h para promover a ocorrência da reação.⁴⁶ Também, o emprego de métodos físicos como a irradiação de micro-ondas⁴⁷ e de ultrassom de alta intensidade⁴⁸, concomitantemente à reação de *N*-desacetilação de quitina levam à produção de quitosanas com elevada massa molecular média. De fato, o processo de *N*-desacetilação de quitina assistida por irradiação de ultrassom de alta intensidade (processo DAIUS), que pode ser aplicado à beta-quitina⁴⁸ e alfa-quitina,⁴⁹ emprega tempo mais curto (50 min.) e temperatura significativamente mais baixa (60 °C) quando comparado aos processos convencionais, o que permite a obtenção de quitosana com grau médio de acetilação variável : (5 % < GA < 37 %), elevada massa molecular média ponderal (Mw ≈ 1, 000, 000 g/mol) e ultra elevado grau médio de polimerização (2900 < GP < 6800), quando aplicado à beta-quitina.⁴⁸ Importante ressaltar o elevado potencial para aplicações de tais quitosanas em consequência de suas características e propriedades peculiares para o desenvolvimento de biomateriais, tais como hidrogéis^{50,51} e membranas.⁵² Embora os processos citados sejam mais efetivos para produzir quitosana *via* reação de *N*-desacetilação de quitina do que o processo convencional e que, além disso, grem produtos mais uniformes em termos de GA e PA, não há registro na literatura da adoção desses processos em escala industrial, sendo sua aplicação restrita a laboratórios de pesquisa.

Enzimas capazes de promover a *N*-desacetilação de quitina, que ocorrem em diversos fungos, bactérias marinhas e em alguns insetos, são denominadas como desacetilases e reconhecem seqüências de 4 unidades GlcNAc nas cadeias do biopolímero, promovendo a hidrólise do grupo acetamido de uma dessas unidades, o que confere um padrão de desacetilação mais regular à quitosana resultante⁵⁰ quando comparada àquelas

produzidas pela via química de desacetilação. Isso se deve à seletividade e especificidade das desacetilases, que podem ser do tipo endo ou exodesacetilases quando os seus *loci* de atuação são fragmentos internos das cadeias poliméricas ou suas extremidades, respectivamente. De fato, a *N*-desacetilação enzimática de quitina, em vista da disponibilidade de enzimas com diferentes especificidades, permite a produção de quitosanas com padrões regulares de unidades GlcN e GlcNAc ao longo de suas cadeias, inclusive padrões de blocos dessas unidades, o que resulta em quitosanas com propriedades e bioatividades peculiares, e uma nova gama de aplicações passa a ser possível.³⁴

CARACTERIZAÇÕES

Dentre as diversas técnicas que podem ser empregadas para a caracterização estrutural de quitina e quitosana, é importante destacar as espectroscopias no infravermelho (FTIR) e de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de ¹³C) e de hidrogênio (RMN de ¹H). Através da espectroscopia no infravermelho é possível identificar ligações covalentes e grupos funcionais presentes nas estruturas de quitina e quitosana, permitindo sua diferenciação e também a distinção entre as polimorfos alfa- e beta-quitina. Por apresentarem estruturas similares, quitina e quitosana apresentam diversas bandas na mesma região do espectro no infravermelho, conforme é possível observar na Figura 3a. A banda na região de 3429 cm⁻¹ é referente aos estiramentos das ligações O–H e N–H, enquanto a banda em 2907 cm⁻¹ é atribuída às ligações C–H presentes nas estruturas desses biopolímeros.⁵³ Também são observadas bandas em 1065 e 1158 cm⁻¹ referentes às deformações angulares das ligações C–O e O–H, respectivamente, e em 1563 cm⁻¹, referente à deformação axial da ligação N–H.³⁶ Por fim, é possível observar menor intensidade relativa da banda em 1650 cm⁻¹, referente à deformação axial da ligação C=O, e denominada banda de amida I, da quitosana frente à beta-quitina. Essa menor intensidade é explicada pelo menor teor de unidades GlcNAc na quitosana frente à beta-quitina.⁵⁴ A Figura 3b exibe a região ampliada da

banda de amida I dos espectros no infravermelho das polimorfos alfa- e beta-quitina. É possível observar um desdobramento da banda de amida I no espectro da alfa-quitina, fato não observado no espectro da polimorfa beta-quitina, o que pode ser explicado devido ao maior número de ligações hidrogênio intermoleculares realizadas pela alfa-quitina, incluindo àquelas que envolvem os grupos C=O.^{36,54}

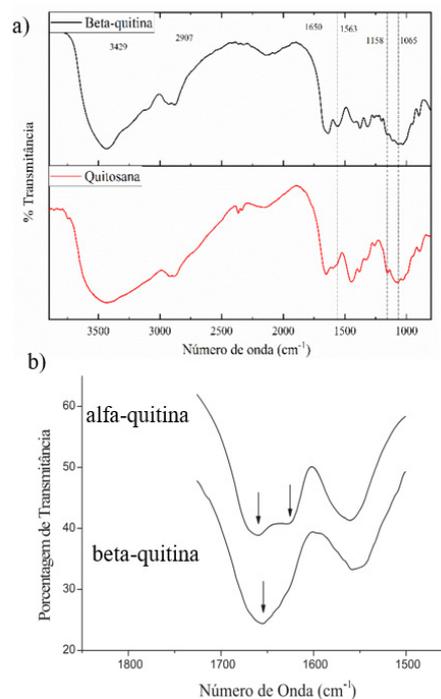


Figura 3. Espectros no infravermelho de quitina e quitosana (a) e região ampliada, referente às bandas de amida I (b) dos espectros no infravermelho de alfa- e beta-quitina.⁵⁵

As espectroscopias de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) são técnicas frequentemente empregadas para caracterização estrutural de quitina e quitosana. Essas técnicas permitem avaliar a estrutura desses biopolímeros, além de permitir a determinação de parâmetros importantes, tais como grau médio de acetilação (Figura 4)⁴⁸ e índice de cristalinidade.⁵⁶ Outra técnica comumente usada na caracterização de quitina e quitosana é a difração de raios X (DRX), pois

permite estudar a estrutura cristalina e determinar os planos de reflexão desses biopolímeros.⁵⁷

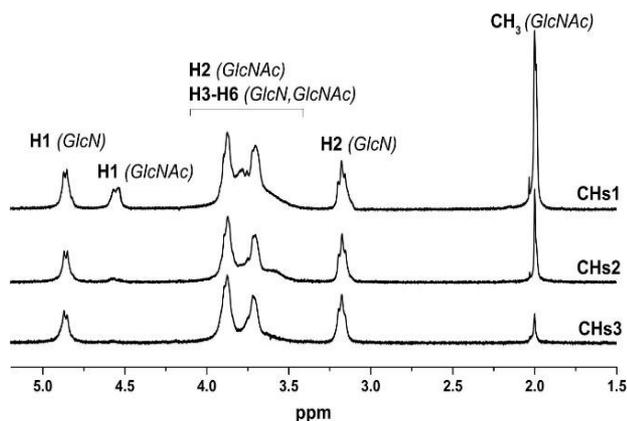


Figura 4. Espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H de quitosanas CHs1 (GA ≈ 37 %), CHs2 (GA ≈ 15 %) e CHs3 (GA ≈ 5 %), obtidas após execução de três etapas sequenciais do processo DAIUS a partir de beta-quitina extraída de gládios de lulas (*Doryteuthis spp.*).⁴⁸

A microscopia eletrônica de transmissão (MET) e a microscopia de força atômica (AFM) podem ser empregadas para o estudo e avaliação da morfologia de nanoestruturas de quitina, quitosana e derivados. A Figura 5a exibe uma imagem de MET de *whiskers* de alfa-quitina, enquanto a Figura 5b uma imagem de AFM do mesmo tipo de amostra. A morfologia dos *whiskers* fica evidente em ambas as imagens, sendo possível observar o aspecto de bastonetes com comprimento muito maior que o diâmetro. Com o auxílio de *softwares* de tratamento de imagens, é possível ainda utilizar essas imagens para o cálculo do diâmetro e comprimento médios dos *whiskers*, possibilitando calcular a razão média de aspecto, que é a razão entre comprimento médio e diâmetro médio. A razão de aspecto é um parâmetro importante pois impacta diretamente nas propriedades mecânicas de materiais compósitos em que os *whiskers* são empregados como fase dispersa, sendo que, geralmente, quanto maior a razão de aspecto, melhores as propriedades mecânicas,⁵⁷ e o controle desse parâmetro se dá através da escolha de

parâmetros reacionais empregados na acidólise, como tempo, temperatura e concentração do ácido.⁵⁸

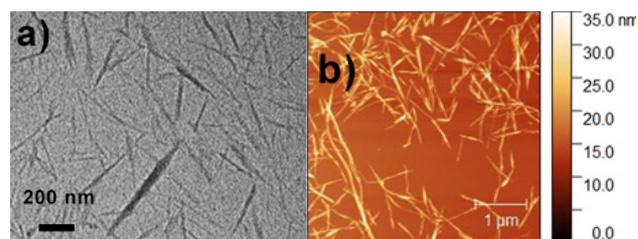


Figura 5. Imagens de microscopia eletrônica de transmissão (a) e de microscopia de força atômica (b) de *whiskers* de alfa-quitina.

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA QUITINA E QUITOSANA

A quitina e a quitosana apresentam interessantes atividades biológicas que permitem que sejam empregadas em diversas aplicações referentes à área médica.

Atividade antioxidante

Vários estudos têm reportado a capacidade antioxidante de quitina e quitosana por meio da remoção de radicais livres produzidos por distúrbios metabólicos do organismo.⁵⁹ Foi constatado que a quitosana de baixa massa molecular derivada de exoesqueletos do besouro adulto da batata apresenta significativa capacidade de interação com o radical DPPH (2,2-difenil-1-picrihidrazil), enquanto que a quitosana derivada da larva deste inseto apresenta 33,05 % da capacidade antioxidante total.⁵⁹ As amostras de quitosana obtidas do exoesqueleto de gafanhotos exibiram baixa porcentagem de interação com os radicais DPPH (entre 33,51 % e 33,26 %).⁵⁹ Também foi realizado o mesmo tipo de teste com a quitosana derivada da mosca doméstica (*Musca domestica*), obtendo-se um resultado de 57,1 % para uma concentração de 0,5 mg/ml de quitosana, concentração dez vezes menor que a utilizada nos casos das quitosanas originadas a partir das outras duas espécies.⁵⁹ Pode-se concluir a partir destes resultados que as moscas domésticas e os gafanhotos, cujas amostras de quitosana apresentaram melhor grau de interação com o DPPH, podem ser consideradas boas fontes de quitina e quitosana para a indústria de alimentos, uma vez que os insetos podem

ser cultivados.⁵⁹ Além disso, esse estudo também confirmou que o grau médio de acetilação das cadeias de quitosana tem notável influência na capacidade antioxidante, e quitosanas com maior grau de acetilação são as que devem apresentar maior poder antioxidante.⁵⁹

Atividade antimicrobiana

Pesquisas recentes revelam que quitina e quitosana derivadas dos crustáceos exibem atividades antimicrobianas, e os estudos revelaram a importância desses polissacarídeos como agentes antimicrobianos no setor alimentício.⁵⁹ Assim, a quitosana extraída das espécies de gafanhotos *C. barbarus* e *O. decorus* apresentaram atividade antimicrobiana comparável aos antibióticos tradicionais, tanto para bactérias gram-positivas quanto para bactérias gram-negativas. Por outro lado, quitosanas obtidas de cascas de camarões e carapaças de caranguejos apresentaram melhor desempenho como agentes antimicrobianos contra bactérias gram-negativas. Nestes casos foram propostos alguns mecanismos de interação da quitosana com os componentes bioquímicos da célula bacteriana. Um dos possíveis mecanismos envolve as interações entre os grupamentos carregados positivamente (grupos amônio) das cadeias de quitosana e os peptidoglicanos presentes na membrana celular das bactérias.⁵⁹ O resultado dessas interações é o desmonte da parede celular e a consequente liberação dos componentes intracelulares dos microrganismos para fora da célula, resultando na morte celular. Uma outra possível hipótese para o colapso da célula bacteriana por ação da quitosana envolve as interações desse biopolímero com cátions Ca^{2+} e Mg^{2+} presentes na parede celular, o que também leva a desestabilização da membrana plasmática.⁶⁰ Também é considerada a hipótese de que a quitosana possa interagir com o DNA dos microrganismos e a afetar a síntese proteica.⁶⁰ Visando avaliar a atividade antimicrobiana da quitosana e seus oligômeros contra bactérias gram-negativas *Escherichia sakazakii*, foram realizados testes com soluções de quitosana de diferentes massas moleculares (1, 2, 4, 7, 10, 22, 59, 224, 470, 746, 1106, 1671 Kda), os quais revelaram que as quitosanas com massas moleculares de até 10 Kda apresentaram atividade

antimicrobiana menos acentuada que as amostras com maiores massas moleculares.⁶⁰

Atividade cicatrizante

Vários materiais de origem sintética e natural têm sido estudados para aplicação na regeneração de pele lesionada, e dentre eles quitosanas extraídas de gafanhotos do deserto e de cascas de camarões se mostraram ativas na regeneração tecidual de lesões provocadas nas costas de ratos, sendo que neste último caso foi ainda observada a regeneração dos vasos sanguíneos rompidos na derme dos ratos quando quitosana produzida a partir de gafanhotos foi empregada.⁵⁹ De acordo com os autores desse estudo, a ação cicatrizante da quitosana se deve a sua capacidade de estimular macrófagos e suas citocinas.

Atividade imunoestimulante

A quitosana e os quito-oligossacarídeos apresentam poder imunoestimulante principalmente por meio da ativação de macrófagos.⁶⁰ Entretanto, devido a sua restrita solubilidade e elevadas massa molecular e viscosidade, quitosana tem suas aplicações mais limitadas, enquanto seus oligossacarídeos, especificamente aqueles formados por duas a oito unidades de glicosaminas, têm suscitado mais interesse e o desenvolvimento de estudos mais aprofundados.⁶⁰ Nesse contexto, foi constatado que os quito-oligossacarídeos interagem com os receptores de membrana presentes nos macrófagos e induzem a síntese de citocinas, como interleucina 12, interleucina-1 β , interferon- γ e também moléculas de óxido nítrico.⁶⁰ Em experimentos utilizando ratos, a aplicação de quitosana *via* vacina inativada contra a influenza resultou no aumento na concentração de anticorpos nos organismos desses animais, enquanto após a administração oral de diferentes doses de quito-oligossacarídeos, durante o período de até vinte dias foi constatado o aumento nos teores de imunoglobulina G no sangue desses animais.⁶⁰

Atividade de Regeneração Tecidual

A Engenharia de Tecidos é voltada para o desenvolvimento de biomateriais e de metodologia

adequada ao reparo de tecidos ou órgãos que sofreram algum tipo lesão, sendo empregados *scaffolds*, suportes biocompatíveis de biomateriais, os quais promovem a proliferação e o crescimento celular.⁶¹ Em consequência de serem biocompatíveis, biodegradáveis e atóxicos, quitosana e seus derivados podem ser utilizados na confecção de diversos biomateriais úteis para a reparação tecidual do corpo humano, sem causar efeitos nocivos ao serem absorvidos pelo organismo.⁶² Dentre essas aplicações biomédicas destacam-se os biomateriais usados em suturas cirúrgicas, membranas e *scaffolds* aplicados na Engenharia de Tecidos, sendo possível o emprego da quitosana na reparação de pele, ossos, nervos e cartilagens lesionadas.⁶² Em algumas situações o implante do biomaterial à base de quitosana na região afetada do organismo promove a regeneração tecidual guiada, isto é, estimula o crescimento celular do tecido lesionado de forma a reparar a região danificada sem provocar o crescimento de outros tipos de tecidos. Durante o processo de regeneração tecidual, além de atuar como suporte físico para a ocorrência da regeneração, os biomateriais à base de quitosana são incorporados ao organismo no local do implante, de modo que as novas células geradas aderem ao suporte implantado.⁶²

Encapsulação e Liberação de Fármacos

A biocompatibilidade e atoxicidade da quitosana também permitem que este biopolímero seja empregado como agente carreador de fármacos no organismo.⁶³ Para isso, o fármaco pode ser combinado com quitosana por meio de dissolução, revestimento, adsorção ou encapsulação, formando micro ou nanopartículas, comprimidos, géis, filmes ou microcápsulas que contêm o fármaco e o liberaram nos tecidos ou órgãos nos quais este deve agir.⁶³ Assim, após serem administrados por via oral, a mais frequentemente explorada, tais dispositivos liberam o fármaco através da sua estrutura porosa, responsiva a variações de pH, e são degradados pela lisozima, sendo posteriormente absorvidos pelo organismo.⁶³

Assim, doxorubicina, um fármaco anticâncer, foi encapsulado no complexo polieletrólítico formado por ácido fólico e quitosana e foi observada a liberação de 30,05 % e 88,26 % do fármaco após 4 horas e 72 horas da administração, respectivamente.⁶³ Em outro estudo, *Acanthopanax senticosus*, um importante fitoterápico da medicina tradicional chinesa e também conhecido como ginseng siberiano, foi encapsulado juntamente com vitamina B12 em filme de quitosana e óxido de polietileno (PEO), sendo constatado que as dimensões médias dos poros do filme e as interações dos fármacos com quitosana foram os principais fatores que afetaram a taxa de liberação.⁶³

Efeito Hipolipidêmico

Quitosana possui a capacidade de interagir com proteínas e lipídeos, e quando administrada oralmente absorve o excesso de gordura no estômago, gerando uma emulsão que não é metabolizada pelo corpo humano e que é excretada.⁶⁴ Não há consenso entre os especialistas sobre o mecanismo atuante nesse processo, mas a hipótese mais aceita e difundida considera que no ambiente ácido do estômago as cadeias de quitosana, que estão extensivamente carregadas positivamente, interagem com os lipídeos aniônicos e se formam géis extensivamente intumescidos que, no meio alcalino do intestino, são desidratados e adquirem consistência mais rígida, sendo então eliminados no bolo fecal.⁶⁴

Efeito anticoagulante

Quitina e quitosana possuem a capacidade de promover a coagulação do sangue, pois têm a capacidade de agregar as plaquetas, sendo que o primeiro biopolímero provocou esse efeito após ≈ 5 minutos, enquanto que quitosana, empregada na mesma concentração que quitina, promoveu tal efeito em $\approx 3,7$ minutos.⁶⁵ Embora a quitina apresente capacidade de agregação plaquetária ($\approx 61,2$ %) mais elevada que a da quitosana ($\approx 27,9$ %), o efeito coagulante da quitosana é mais acentuado, o que se deve ao fato que suas cargas positivas interagem com os eritrócitos através das unidades aniônicas de ácido *N*-acetilmurâmico presentes nos receptores dessas células.⁶⁵

APLICAÇÕES PARA UM DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL

Atualmente existe uma preocupação crescente em nível global com o descarte inconsciente de materiais poliméricos, a imensa maioria produzida a partir de polímeros sintéticos da cadeia petroquímica, e seu acúmulo no ambiente planetário, principalmente em corpos d'água, o que tem motivado o desenvolvimento de estudos visando à utilização de materiais sustentáveis e ambientalmente amigáveis.⁶⁶

Nesse sentido, em função de propriedades tais como biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixíssima toxicidade, quitina, quitosana e seus derivados são candidatos a protagonistas, pois podem ser explorados em diversas aplicações e em diferentes áreas (Figura 6).



Figura 6. Representação esquemática de algumas aplicações de quitina e quitosana.

Graças ao fato de ser biocompatível e biodegradável, quitosana tem efeitos positivos sobre a saúde humana⁶⁷ e vem sendo explorada para o desenvolvimento, por exemplo, de curativos para lesões e de matrizes para a Engenharia de Tecidos, como agente antitumoral e cicatrizante, no tratamento de queimaduras, dentre outras aplicações, sendo que a ação anti-inflamatória é mais importante no caso de quito-oligossacarídeos (5-10 kDa, GD = 89%).⁶⁸

Whiskers de quitina são nanofibras e nanocristais, também denominados como nanoquitina, que têm aplicações importantes na Engenharia de Tecidos, pois podem atuar na regeneração do tecido lesionado e também como suportes para junções de células osteoblásticas, o

que afeta positivamente a resistência mecânica do tecido regenerado.²⁴ O processo de cicatrização de lesões de pele envolve várias etapas e é complexo, sendo que o tratamento é, em geral, dificultado pela baixa diferenciação das células responsáveis pela regeneração da ferida. Assim, tem sido mostrado que a encapsulação de células-tronco mesenquimais da medula óssea em hidrogel formado por nanofibras de quitina tem efeitos positivos na regeneração do tecido lesionado, acelerando a cicatrização da lesão.²⁴ Também, esponja de quitina tem sido proposta como agente hemostático e que inibe o crescimento de bactérias, fungos e leveduras.⁶⁸ De fato, certas lesões provocadas por acidentes e em campos de batalha podem desencadear processo incontrolável de hemorragia com alto grau de letalidade,⁶⁹ daí a importância de biomateriais que supram a demanda por atividades hemostática e antimicrobiana, de modo a estancar a hemorragia e prevenir a ocorrência de infecções. Assim, material do tipo esponja à base de quitina foi eficaz na hemostasia de ferida não compressível provocada em fígado de rato, apresentando também atividade antibacteriana e estimulando a rápida coagulação do sangue.⁷⁰ Nanofibras de quitina também têm sido exploradas como agentes protetores do epitélio intestinal, reduzindo a ocorrência de inflamação intestinal por colite.⁷¹ De fato, as nanofibras de quitina exibem efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos, prevenindo danos teciduais causados pela colite aguda.⁷² Quitosana também tem sido explorada em tratamentos de diferentes tipos de cânceres, principalmente para promover a encapsulação e liberação de fármacos anticâncer que, em geral, não são hidrossolúveis, tem baixa biodisponibilidade e também podem ter efeito deletério sobre as células saudáveis, além daquelas cancerosas.⁷³ Tais aplicações de quitosana estão fundamentadas em sua natureza polimérica, que possibilita a produção de estruturas micro e nanoestruturadas, e em seu caráter catiônico, o qual promove a mucoadesividade ao epitélio do intestino por interações eletrostáticas com as cargas negativas do ácido siálico, o que é muito importante nos processos de liberação de fármacos na corrente sanguínea.⁶⁸ Assim, vários materiais e dispositivos

à base de quitina e quitosana vêm sendo desenvolvidos e explorados em aplicações nas Ciências da Saúde.⁷⁴⁻⁷⁶

Quitosana também tem muitas aplicações na indústria de cosméticos, sendo empregada em formulações de xampus, cremes hidratantes e antirrugas, pois atua como agente antioxidante ao suprimir radicais livres que provocam o envelhecimento das estruturas da pele humana.⁷⁵

As aplicações de quitina e quitosana, principalmente deste último biopolímero, na Agricultura ocorrem durante os cultivos e também no pós-colheita de alimentos e de *commodities*, como soja, milho e algodão, refletindo suas atividades antimicrobianas.⁷⁵ Desse modo, as principais aplicações na Agricultura estão direcionadas à proteção de plantas contra pragas e doenças, o controle biológico e da ação de microrganismos antagonistas, e a regulação do crescimento das plantas. Nas indústrias de alimentos, quitosana é empregada como aditivo para diferentes tipos de bebidas, seja para a eliminação de turbidez como para a estabilização de cor e textura. Outros usos na indústria alimentícia incluem sua ação como fibra dietética, filmes comestíveis para embalagem e conservação de alimentos, filmes, géis e sensores para o controle de umidade e monitoramento da acidez e adequação para o consumo em alimentos embalados, agentes de liberação de agentes antioxidantes, antimicrobianos e de nutrientes, e como aditivos para rações animais.⁷⁵

INOVAÇÃO E REGULAMENTAÇÃO

A ampla variedade de aplicações de quitina e quitosana, que estão associadas às suas interessantes propriedades físico-químicas e bioatividades, têm relevante impacto na inovação e nos pedidos de patentes ao redor do mundo. Recentemente, estudos associando os termos quitina e quitosana com diferentes áreas de pesquisa em busca de patentes, a partir da base de dados Scopus e da ferramenta SciVal, resultou em 112 termos que são os mais frequentemente utilizados em artigos científicos.^{76,77} Tais termos foram então empregados na pesquisa por patentes na plataforma LENS, e a terminologia *patentology*, que pode ser traduzida literalmente como “patentologia”, foi cunhada para designar este tipo de estudo, que associa

termos de artigos científicos aos pedidos de patentes ao redor do mundo. Nos trabalhos mais recentes empregando os termos quitina⁷⁶ e quitosana,⁷⁷ foi constatado que as áreas mais ativas nos pedidos de patentes são Ciência de Materiais, Química/Bioquímica e Biotecnologia, e Aplicações Farmacêuticas. No entanto, estes trabalhos também destacam que mais de 50% das patentes envolvendo quitina citam sua conversão em quitosana, e muitas delas são relacionadas à extração, isolamento e modificações químicas da quitina, o que pode ser associado às dificuldades de processamento e aplicações diretas de quitina, que se torna menos atrativa do ponto de vista industrial/tecnológico quando comparada à quitosana.

Uma pesquisa envolvendo somente os termos quitina e quitosana foi realizada na base de patentes LENS, de modo que os termos fossem excludentes (somente quitina – Figura 7a e somente quitosana – Figura 7b e combinados (Figura 7c), dado que muitas patentes que envolvem quitina tratam da sua extração e subsequente conversão em quitosana. Também, os resultados foram filtrados para incluir somente pedidos de patentes, patentes concedidas, patentes ativas e pendentes, e foram levantadas as jurisdições com maiores quantidades de patentes ativas com esses termos (Figura 10d).

É possível notar que o número de patentes tem aumentado substancialmente a partir dos anos 2000, e que há menos patentes envolvendo somente quitina (na ordem de 2000 pedidos em 2023 – Figura 7a) do que as que mencionam somente quitosana (cerca de 15000 pedidos no mesmo ano – Figura 7b). Os pedidos de patentes que contêm os dois termos são de aproximadamente 4000 em 2023, indicando que há uma quantidade considerável de patentes sobre processos de extração e/ou conversão de quitina em quitosana, conforme indicado na literatura.^{76,77}

É constatado também que as patentes relacionadas aos termos quitina e quitosana se concentram, principalmente, nos Estados Unidos da América, China e Japão, e em 2 instituições que registram as patentes em diversos países, a saber World International Patent Organization (WIPO), ligada à ONU e European Patents, ligada à União Europeia. Há um crescimento significativo nos pedidos de patentes advindos da

China, reflexo de sua intensa pesquisa e interesse comercial em produtos à base de quitina e quitosana.

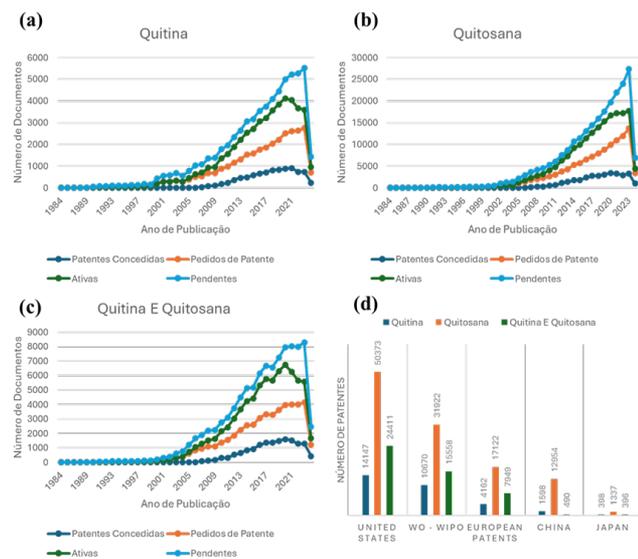


Figura 7. Pesquisa de patentes na base de patentes LENS com os termos (a) Quitina; (b) Quitosana; (c) Quitina e Quitosana e (d) Países/organizações com maiores quantidades de patentes concedidas com estes termos.

A busca pelos mesmos termos (quitina e quitosana) na base nacional de dados do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), separados por presença do termo no título ou no resumo dos pedidos de patentes, indica uma tendência de crescimento no número de pedidos a partir dos anos 2000, sobretudo em relação ao termo quitosana (Figura 8). No entanto, tal número ainda é consideravelmente baixo, quando comparado àqueles dos principais países/organizações (Figura 7d). Embora existam diversos grupos de pesquisa atuando com quitina/quitosana no Brasil, a maioria dos trabalhos publicados foca em aspectos científicos, sendo necessárias iniciativas e mudanças de perspectiva das comunidades acadêmica e empresarial para a inovação e desenvolvimento de produtos relacionados a quitina e quitosana.

Adicionalmente, a análise mais detalhada de tais resultados indica que muitas das patentes nacionais associadas com o termo quitina são sobre processos de extração e produção de quitina/quitosana pela exploração

de resíduos do processamento de crustáceos, o que corrobora os resultados relatados na literatura.^{76,77} Em relação à associação ao termo quitosana, por outro lado, há diversas menções a filmes, membranas e hidrogéis, indicando maior quantidade de aplicações na forma de produtos, em detrimento dos processos em si. Desta forma, são claros os indícios de que o interesse na produção de novos inventos contendo quitina, e sobretudo quitosana, vem aumentando globalmente nos últimos anos, porém não há uma ampla gama de produtos comercialmente disponíveis, como seria esperado, o que suscita muitos questionamentos, principalmente sobre as causas que resultam nesse contexto. Nesse sentido, é possível indicar ao menos dois fatores que dificultam o emprego de quitina e quitosana como matérias-primas para diferentes produtos em escala industrial, a saber, o elevado custo de produção quando comparado a outros biopolímeros e as características intrínsecas das matérias-primas. O elevado custo de produção tem impactos diretos no escalonamento industrial e na comercialização de produtos à base de quitina e quitosana, enquanto as características naturalmente variáveis das biomassas resultam em problemas operacionais, na não-uniformidade dos produtos bem como em irreprodutibilidade de propriedades, suscitando problemas regulatórios e de controle de qualidade.

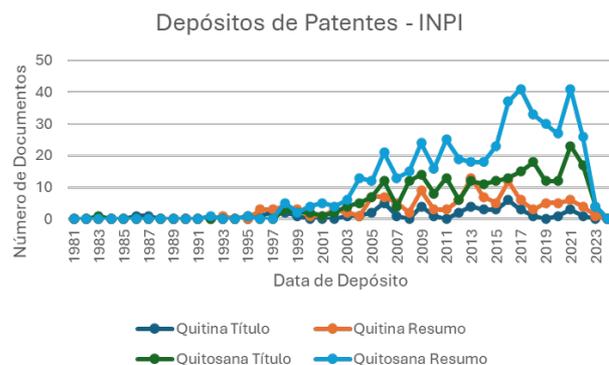


Figura 8. Busca de patentes na base do INPI com os termos Quitina e Quitosana, separados por menções no título e no resumo.

De fato, frequentemente quitina e quitosana são citados como biopolímeros abundantes, o que sustentaria o argumento de custos de produção relativamente baixos, mas a comparação dos preços praticados por grandes fornecedores de insumos químicos para laboratórios de pesquisa, não sustenta essa suposição. Assim, os preços médios de quitina e quitosana podem atingir valores de 15 – 30 vezes aqueles de celulose e de 5 – 10 vezes aqueles de amido, sendo esses biopolímeros também muito abundantes e que têm nichos de aplicações muito bem definidos e mercado consolidado. Além dos custos de produção, os impactos ambientais da extração de quitina e de sua conversão em quitosana também são muito relevantes, sendo destacados o uso de grande volume de água (167 L/ kg quitina) e de insumos químicos (8,3kg de HCl / kg de quitina e 1,3 kg de NaOH / kg de quitina) e de energia, que deve levar em conta os custos de transporte e de eletricidade envolvidos em todas as operações.⁷⁸ Assim, a produção de 1 kg quitina requer o processamento de 33 kg de cascas de camarões, gerando 0,7 kg de CO₂ e resíduos sólidos correspondentes a 1,5 kg de sais de cálcio e 4 kg de hidrolisado de proteínas. O elevado consumo de água está relacionado às diversas etapas de lavagem que ocorrem no processo de extração, como na lavagem das cascas de camarões e após as etapas de desmineralização e desproteínização, sendo que volume adicional é demandado (\approx 250 L de água) para a produção de 1 kg de quitosana. Tais dados indicam que, embora quitina seja um biopolímero renovável e de ampla abundância, a sua extração da biomassa e conversão em quitosana envolvem o uso de grandes quantidades de reagentes, apresentando impacto ambiental que não pode ser negligenciado. Uma alternativa promissora, embora incipiente, para substituir a biomassa de origem marinha na extração de quitina e quitosana consiste na extração de quitina de insetos, com elevada taxa de renovação e suscetibilidade inferior a ciclos sazonais.⁷⁹ Além dos custos e impactos ambientais associados à produção de quitina e quitosana, outro fator que dificulta a inserção desses biopolímeros na cadeia industrial e limita severamente a expansão

das suas aplicações é a não-uniformidade e ausência de padronização das características dos biopolímeros, o que também compromete a reprodutibilidade de propriedades. O fato de quitina ser um polímero de origem natural que deve ser extraído da biomassa resulta que suas características dependem fortemente de fatores sazonais e das condições empregadas nas etapas de processamento e, assim, não é trivial padronizar as características estruturais e propriedades do biopolímero, sobretudo com respeito à produção em escala industrial. Como mencionado, as propriedades físico-químicas e atividades biológicas de quitina e quitosana são fortemente afetadas pela massa molecular média e pelo grau médio de acetilação do biopolímero. No ambiente acadêmico, muitos grupos de pesquisa adquirem quitina e quitosana de fontes comerciais e, em geral, se utilizam dos dados fornecidos por tais fornecedores mesmo quando não são informadas a técnica e a metodologia empregadas nas determinações, por exemplo, de grau médio de acetilação e, o que também é frequente, não é informado a que valor médio de massa molecular o fornecedor se refere. Assim, é frequente que o fornecedor se refira inespecificamente a “massa molecular média” de quitina (quitosana) enquanto deveria se referir, por exemplo, à massa molecular média ponderal (M_w), numérica (M_n) ou viscosimétrica (M_v), sendo que a dispersividade do produto não é, geralmente, um dado disponibilizado pelo fornecedor. Além disso, outro problema de padronização encontrado em trabalhos acadêmicos que utilizam quitosana, reside na definição do que seria uma quitosana de baixa, média ou alta massa molecular. A divergência entre os estudos encontrados na literatura é significativa, pois enquanto algumas pesquisas classificam como quitosanas de baixa massa molecular aquelas que possuem massa molecular inferior a 150 kDa, outras consideram quitosanas de alta massa molecular as que têm mais de 70 kDa.⁸⁰ Outro fator frequentemente negligenciado na caracterização de amostras de quitina e quitosana consiste no padrão de acetilação (PA), embora seja conhecido que a distribuição de unidades GlcN e GlcNAc (aleatória, alternada ou em blocos) ao longo das cadeias de quitina/quitosana afetam fortemente as propriedades desses

biopolímeros, como solubilidade, e atividades biológicas, inclusive a ação de enzimas.^{80,81} Como mencionado, a produção industrial de quitosana via *N*-desacetilação de quitina se dá por uma reação heterogênea que resulta em padrão de acetilação aleatório, sendo possível obter quitosanas com padrões mais regulares pelo emprego de enzimas.

Assim, é patente a necessidade que a comunidade científica adote procedimentos bem definidos e técnicas adequadas visando à avaliação do grau de pureza, e a necessidade de execução de etapa de purificação, e à determinação experimental de massa molecular média e dispersividade, grau médio de acetilação e o padrão de acetilação se técnicas adequadas forem disponíveis, independentemente dos dados disponibilizados pelos fornecedores comerciais de quitina e quitosana. De fato, dados confiáveis e acessíveis sobre quitina e quitosana são cada vez mais frequentemente exigidos em publicações submetidas a periódicos científicos de qualidade e elevado prestígio e por agências de regulação de patentes.⁸¹ Alguns autores sugerem, inclusive, a padronização de quais técnicas deveriam ser utilizadas para determinação de uma dada característica e propriedade desses biopolímeros, tais como o espalhamento de luz e a cromatografia por exclusão de tamanho para as determinações de massa molecular média ponderal e dispersividade, viscosimetria capilar em regime diluído para determinação de viscosidade intrínseca e de massa molecular média viscosimétrica, espectroscopia de ressonância magnética nuclear para determinação de grau médio de acetilação e do padrão de acetilação.⁸⁰ Quanto à pureza dos biopolímeros, a presença de endotoxinas, que pode ser um importante empecilho para o uso de quitina e quitosana como matérias-primas para aplicações biomédicas, pode ser identificada empregando o teste de lisado de amebócito de *Limulus sp.*⁸² Importante destacar que o tratamento do biopolímero com solução aquosa de NaOH 1,0M à temperatura ambiente por 2h é suficiente para remover quaisquer resquícios de endotoxinas para níveis inferiores aos permitidos pela agência norte-americana de controle de alimentos e medicamentos (US FDA – *Food and Drug Administration*) para dispositivos médicos.⁸³ No

caso de *whiskers* de quitina, caracterizações adicionais são necessárias, como a determinação das dimensões médias por técnicas de microscopia (sobretudo de transmissão eletrônica) e a determinação das cargas superficiais por meio de análises de potencial Zeta.⁸⁰ A crescente preocupação da comunidade científica e a pressão das agências reguladoras têm levado ao desenvolvimento de mais estudos relacionados à qualidade dos biopolímeros e à reprodutibilidade de suas propriedades e, conseqüentemente, ao surgimento de empresas motivadas a extrair quitina e produzir quitosana utilizando procedimentos acreditados e sob rígido controle de qualidade. Atualmente, há empresas que produzem quitosanas com certificação ISO 9001, Boas Práticas de Manufatura e Boas Práticas de Laboratório, e há também registros de empresas que comercializam quitosanas de grau médico com certificações ISO 13485, ISO 10993 e registros na Farmacopeia dos EUA.⁸⁴ Recentemente, a FDA divulgou documentos técnicos que reconhecem a quitosana como um biopolímero seguro para uso em alimentos,⁸⁰ um avanço muito importante para que as pesquisas voltadas para o desenvolvimento de novos materiais à base de quitina e quitosana atinjam grau mais elevado de refinamento e reprodutibilidade, levando ao aumento no número de produtos que correspondam aos requisitos necessários para terem patentes concedidas e subsequentes usos liberados para comercialização pelas agências reguladoras.

Considerações Finais

Conforme os dados levantados na literatura e as discussões desenvolvidas ao longo do texto, é possível avaliar que quitina e quitosana, em vista de suas características estruturais, propriedades físico-químicas e atividades biológicas, são biopolímeros que apresentam enorme potencial para o desenvolvimento de materiais e dispositivos em bases mais sustentáveis em comparação com aqueles baseados em polímeros sintéticos. Entretanto, a consolidação desse *status* envolve a superação de vários desafios e dificuldades, principalmente de natureza econômica como tecnológica, que estão associados à variabilidade das biomassas das quais são extraídos, a fatores sazonais e ambientais que afetam a qualidade

das biomassas e dos produtos finais, à carência de procedimentos e metodologias que permitam a exploração de novas fontes de quitina e quitosana com elevado rendimento, baixo consumo de energia e baixa produção de efluentes poluentes, e à ausência de padronização de características e propriedades dos biopolímeros, o que limita fortemente a sua inserção em linhas de produção na escala industrial. Assim, apesar da intensa atividade de pesquisa em torno desses biopolímeros tenha resultado em avanços significativos nas fronteiras do conhecimento e nas possibilidades de aplicações, é ainda muito necessário que novos desenvolvimentos sejam realizados de modo que quitina e quitosana ocupem os nichos mais importantes de aplicações atualmente ocupados quase que exclusivamente pelos polímeros sintéticos e possam competir com outros biopolímeros de uso mais amplo, como celulose. Importante destacar que quitina e quitosana estão entre os raros polissacarídeos que contém grupos funcionais nitrogenados e que em função disso apresentam atividades biológicas distintas e que credenciam esse biopolímeros para importantes aplicações nas Ciências da Saúde.

Referências

1. <https://www.un.org/en/site-search?query=world+population>
2. <https://www.un.org/en/academic-impact/page/sustainable-development-goals>
3. <https://agencia.fapesp.br/proalcoool-uma-das-maiores-realizacoes-do-brasil-baseadas-em-ciencia-e-tecnologia/24432>
4. <https://www.portaldaindustria.com.br/industria-de-a-z/biomassa/>
5. PETER, M. G.; J. MACROMOL. Sci. Part A, Pure App. Chem. **1995**, 32(4), 629.
6. PAULY, D.; FROESE, R.; Marine Policy **2012**, 36(3), 746.
7. KUMARIA S.; RATHB P. K.; Proc. Mat. Sci. **2014**, 6, 482.
8. MOHAN K.; RAMU G. A.; MURALISANKAR T.; JAYAKUMAR R.; SATHISHKUMAR P.; UTHAYAKUMAR V.; CHANDIRASEKAR R.; REVATHI N.; Trends in Food Science and Technology **2020**, 105, 17.
9. EHRlich H.; MALDONADO M.; SPINDLER K.; ECKERT C.; BORN T. H. R.; GOEBEL C.; SIMON P.; HEINEMANN S.; WORCH H.; J. Exp. Zool. B Molec. Develop. Evol. **2007**, 308B:347.
10. EHRlich H.; MALDONADO M.; SPINDLER K.; ECKERT C.; BORN T. H. R.; GOEBEL C.; SIMON P.; H.SASHA; WORCH H.; J. Struct. Biol. **2013**, 183(3), 474.
11. JIANG P.; CHIEN M.; SHEU M.; HUANG Y.; CHEN M.; SU C.; LIU D.; BioMed Res. Int. **2014**, Article ID 458287. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/458287>
12. RINAUDO, M.; Prog. Polym. Sci. **2006**, 31(7), 603.
13. DOMARD, A.; Carbohydr. Polym. **2011**, 84(2), 696.
14. PARHI, R.; Environm. Chem. Letters **2020**, 18, 577.
15. SHAMSHINA J. L.; KELLY A.; OLDHAM T.; ROGERS R. D.; Environm. Chem. Letters **2020**, 18, 53.
16. LV J.; X. LV; MA M.; OH D.; JIANG Z.; FU X.; Carbohydr. Polym. **2023**, 299, 120142.
17. PETER S.; LYCZKO N.; GOPAKUMAR D.; MARIA H. J.; NZIHOU A.; THOMAS S.; Waste and Biomass Valorization **2021**, 12, 4777.
18. TAO F.; CHENG Y.; SHI X.; ZHENG H.; DU Y.; XIANG W.; DENG H.; Carbohydr. Polym. **2020**, 230, 115658.
19. LIAO J.; HOU B.; HUANG H.; Carbohydr. Polym. **2022**, 283, 119177.
20. CASADIDIO C.; PEREGRINA D. V.; GIGLIOBIANCO M. R.; Deng S.; Censi R.; Di Martino P.; Marine Drugs **2019**, 17, 369.
21. HAMED I.; MORADI S.; HUDSON S. M.; TONELLI A. E.; King M. W.; Carbohydr. Polym. **2022**, 282, 119100.
22. CICCIO M.; FIORILLO L.; Cervino G.; *Marine Drugs* **2019**, 17(7), 417.
23. PAL P.; PAL A.; NAKASHIMA K.; YADAV B. K.; Chemosphere **2021**, 266, 128934.
24. BAI L.; LIU, L.; ESQUIVEL M.; TARDY B. L.; HUAN S.; NIU X.; LIU S.; YANG G.; FAN Y.; ROJAS, O. J.; Chem. Rev. **2022**, 122(13), 11604.
25. YANG X.; LIU J.; PEI Y.; ZHENG X.; TANG K.; En. Environ. Mater. **2020**, 3, 492.
26. KURITA K.; Prog. Polym. Sci. **2001**, 26(9), 1921.
27. PAVINATTO A.; FIAMINGO A.; BUKZEM A. L.; SANTOS D. M.; SENRA T. D. A.; FACCHINATTO W. M.; CAMPANA-FILHO, SÉRGIO P.; Chemically Modified Chitosans. IN: Frontiers in Biomaterials; Chitosan Based Materials and its Applications. Ied.Sharjah: Bentham Science, **2017**, v. 3, p. 94-114.
28. SILVA, D.; ALMEIDA A.; CAMPANA FILHO, SÉRGIO P.; SARMENTO B.; Synthesis and applications of amphiphilic chitosan derivatives for drug delivery applications. IN: Nanoparticles in the Life Sciences and Biomedicine. Ied., **2016**, v. , p. 45-55.

29. ABREU F. R.; CURTI E.; BRITTO D.; CARDOSO M. B.; CAVALHEIRO E. T. G.; CAMPANA FILHO, S. P. . Polyelectrolyte derivatives of chitosan: Preparation and characterization of N,N,N-trimethylchitosan and N,O-carboxymethylchitosan. In: R. Jayakumar; M. Prabakaran. (Org.). Current research and developments on Chitin and Chitosan in Biomaterials Science. Kerala, **2009**, v. 2, p. 107-121.
30. KURITA K.; KAMIYA M.; NISHIMURA S.; Carbohydr. Polym. **1991**, 16(1), 83.
31. XING RONGE; SONG LIU S.; GUO Z.; YU H.; WANG P.; LI C.; LI Z.; LI P.; Bioorg. Med. Chem. **2005**, 13, 1573.
32. CHANG S.; WU C.; TSAI G.; Carbohydr. Polym. **2018**, 181(1), 1026.
33. LI J.; WU Y.; ZHAO L.; Carbohydr. Polym. **2016**, 148(5), 200.
34. SREEKUMAR S.; WATTJES J.; NIEHUES A.; MENGONI T.; MENDES A. C.; MORRIS E. R.; GOYCOOLEA F. M.; B MOERSCHBACHER B. M.; Nature Communications **2022**, 3, Article number: 7125.
35. HOU F.; GONG Z.; JIA F.; CUI W.; SONG S.; ZHANG J.; WANG Y.; 1, WANG W.; Food Chemistry **2023**, 409, 135336.
36. LAVALL R. L.; ASSIS O. B.G.; CAMPANA-FILHO S. P.; Biores. Tech. **2007**, 98, 2465.
37. ANITHA A.; SOWMYA S.; KUMAR P.T. S.; DEEPTHI S.; CHENNAZHI K.P.; EHRLICH H.; TSURKAN M; JAYAKUMAR R.; Prog. Polym. Sci. **2014**, 39, 1644.
38. ELSOUD M. M. A.; EL KADY E. M.; BULL. Nat. Res. Cent. **2019**, 43, Article Number 59.
39. HUQ T.; KHAN A.; BROWN D.; DHAYAGUDE N.; HE Z.; NI Y.; J. Biores. Bioprod. **2022**, 7(2), 85.
40. UKOROIJE R. B.; BAWO D. S.; Asian Food Sci. J. **2020**, 15(2), 37.
41. MOHAN K.; GANESAN A. R.; EZHILARASI P.N.; KONDAMAREDDY K. K.; RAJAN D. K.; SATHISHKUMAR P.; RAJARAJESWARAN J.; CONTERNO L.; Carbohydr. Polym. **2022**, 287(1), 119349.
42. LI Z.; LIU C.; HONG S.; LIAN H.; MEI C.; LEE J.; WU Q.; HUBBE M. A.; LI M. C.Ç CHEM. Eng. J. **2022**, 446, 136953.
43. LAMARQUE, G.; VITON, C.; DOMARD, A.; Biomacromolecules **2004**, 5, 992.
44. LAMARQUE, G.; VITON, C.; DOMARD, A.; Biomacromolecules **2004**, 5, 1899.
45. DOMARD, A.; RINAUDO, M. Int. J. Biol. Macromol. **1983**, 5, 49.
46. LAMARQUE G.; CRETENET M.; VITON C.; DOMARD A.; Biomacromolecules **2005**, 6, 3, 1380.
47. SIVASHANKARI P. R.; PRABAHARAN M.; Chitosan Based Biomaterials Volume 1- Fundamentals **2017**, 117.
48. FIAMINGO A.; DELEZUK, J. A. M.; TROMBOTTO, S.; DAVID L.; CAMPANA-FILHO S. P.; Ultrason. Sonochem. **2016**, 32, 79.
49. BIROLI W. G.; DELEZUK J. A. M; CAMPANA-FILHO S. P.; Appl. Acoust. **2016**, 103, 239.
50. YONG ZHAO Y; PARK R.; MUZZARELLI R. A. A.; Mar. Drugs **2010**, 8(1), 24.
51. FIAMINGO A.; MONTEBAULT A.; BOITARD S.; NAEMETALLA H.; AGBULUT O.; DELAIR T.; CAMPANA-FILHO S. P. ; Menasché P; David L.; Biomacromolecules **2016**, 17(5), **1662**.
52. ANDERSON FIAMINGO, SERGIO P. CAMPANA-FILHO. Carbohydr. Polym. **143**, 155.
53. PEARSON F. G.; MARCHESSAULT R. H.; LIANG C. Y. J. Polym. Sci. **1960**, 43(141), 101.
54. CHO J.; GRANT J.; PIEQUETTE-MILLER M.; ALLEN C. Biomacromolecules. **2006**, 7(10), 2845.
55. CAMPANA-FILHO S. P.; BRITTO, D.; CURTI E. ABREU F. R.; CARDOSO, M. B.; BATTISTI, M. V.; GOY R. J.; SIGNINI, R.; Lavall, R. L. Química Nova. **2007**, 30(3), 644.
56. FACCHINATTO W. M.; SANTOS D. M.; FIAMINGO A.; BERNARDES-FILHO, R.; CAMPANA-FILHO S. P.; AZEVEDO E. R.; COLNAGO L. A. Carbohydr. Polym. **2020**, 250(15), 116891.
57. ZENG J. B.; HE Y. S.; LI S. L.; WANG Y. Z. Biomacromolecules. **2021**, 13(1), 1.
58. SHAMSHINA, J. L.; ABIDI, N. ACS Sustain. Chem. & Eng. **2022**, 10(36), 11846.
59. MOHAN, K., GANESAN, A. R., MURALISANKAR, T., JAYAKUMAR, R., SATHISHKUMAR, P., UTHAYAKUMAR, V., CHANDIRASEKAR, R., REVATHI, N; Trends in Food Science & Technology **2020**, 105, 17.
60. ÁVILA FILHO, S. H., FERREIRA, P. G. C., FARES, N. B., SILVA, L. A. F.; Braz. J. Develop. **2020**, 6, 21.
61. LARANJEIRA, M. C. M., Fávère, V. T.; Química Nova **2009**, 3, 7.
62. WANG, J., ZHUANG, S.; J. Clean. Produc. **2022**, 355, 25.
63. WANG, W., XUE, C., MAO, X.; Int. J. Biol. Macromol. **2020**, 64, 4532.
64. AZEVEDO, V. V. C., Costa, A. C. F. M., Chaves S. A. C., Bezerra, D. C., Fook, M. V L.; Rev. Eletr. Mat. Proc. **2007**, 2, 27.

65. SILVA, H. S. R. C., SANTOS, K. S. C. R., FERREIRA, E. I.; Química Nova, Volume 29, **2006**, 776-785.
66. VELASQUEZ, C. L.; Avances en Química **2006**; 1(2), 15.
67. JIRAN LV, XIAOHUI LV, MEIHU MA, DEOG-HWAN OH, ZHENGQIANG JIANG, Xing Fu, Carbohydr. Polym. **2023**; 299, 120142.
68. ARANAZ I., ALCÁNTARA A. R., CIVERA M. C., ARIAS C., ELORZA B., CABALLERO A. H., Acosta N.. Polymers **2021**; 13(19); 3256.
69. SHOU, K.; HUANG, Y.; QI, B.; HU, X.; MA, Z.; LU, A.; JIAN, C.; ZHANG, L.; YU, A. J. Tissue Eng. Regener. Med. **2018**, 12, e867-e880.
70. BEHRENS, A.M. , SIKORSKI, M. J., KOFINAS, P., J. BIOMED. Mater. Res. A **2014**, 102, 4182.
71. FANG, Y.; XU, Y.; WANG, Z.; ZHOU, W.; YAN, L.; FAN, X.; LIU, H. Chem. Eng. J. **2020**, 388, 124169.
72. MATSUOKA, K., KANAI, T.; SEMIN. Immunopathol. **2015**, 37, 47.
73. AZUMA, K., OSAKI, T., WAKUDA, T., IFUKU, S., SAIMOTO, H., TSUKA, T., IMAGAWA, T., OKAMOTO, Y., MINAMI, S. Carbohydr. Polym. **2012**, 87(2), 1399.
74. LUNAWAT, A. K., THAKUR, S., KURMI, B, GUPTA, G., PREETI PATEL, RAIKWAR, S. J. DRUG DEL. Sci. Technol. **2024**, 96, 105661.
75. JIMÉNEZ-GÓMEZ, C.P., CECILIA. J.A. MOLECULES. 25(17), **2020**, 3981.
76. KERTMEN, A., EHRLICH, H.; CARBOHYDR. Polym. **2022**, 282, 119102.
77. KERTMEN, A., DZIEDZIC, I., EHRLICH, H. Carbohydr. Polym. 2023, 301, **20224**.
78. OLATUNJI, O. Aquatic Biopolymers. Springer International Publishing, Cham, **2020**.
79. BEREZINA, N., HUBERT, A. Marketing and regulations of chitin and chitosan from insects. IN: *Chitin and Chitosan: Properties and Applications* 477–489 (**2019**).
80. MARQUES, C., SOM, C., SCHMUTZ, M., BORGES, O., BORCHARD, G. Front. Bioeng. Biotechnol. **2020**, 8, 165.
81. BELLICH, B., D'AGOSTINO, I., SEMERARO, S., GAMINI, A., CESÀRO, A. Marine Drugs **2016**, 4, 99.
82. VASILIEV, Y. M. Exp. Revi. of Vac. **2014**, 14, 37.
83. REAY, S. L., JACKSON, E. L., SALTHOUSE, D., FERREIRA, A. M., HILKENS, C. M. U., Novakovic, K. *Polymers* 15, 1592 (**2023**).
84. KHOR, E., WAN, A. C. A. Chitin: Fulfilling a Biomaterials Promise. Elsevier (**2014**).

**Sergio P. Campana-Filho^{1*},
Carla C. S. Cavalheiro¹,
Estefany L. Q. Chacon²,
Fernanda L. Souza², Filipe
B. Habitzreuter¹, Leonardo
H. Semensato¹ & Pedro N.
Casimiro¹**

¹Departamento de Físico-Química, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, Avenida Trabalhador são-carlense, 400, CEP 13566-590, São Carlos/SP – Brasil

²Departamento de Química e Física Molecular, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, Avenida Trabalhador são-carlense, 400, CEP 13566-590, São Carlos/SP – Brasil

*E-mail: scampana@iqsc.usp.br