

Artigo original

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,

Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 25 (Especial), 2018, pp. 70-105.

Recebido em: 15/05/2018

Avaliado em: 25/05/2018

Aprovado em: 05/06/2018

AVANÇOS NO DESENVOLVIMENTO DE BIOMATERIAIS

VISANDO TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS

Waneli Cristina Sampaio,¹ Luna Alcântara Neres de Carvalho,² e Marcela Lemos Brettas

Carneiro³

Resumo: Cerca de 415 milhões de pessoas foram estimadas ter Diabetes Mellitus em 2017 e está projetada uma taxa de 642 milhões para 2040. Esta patologia está intimamente relacionada ao estilo de vida moderno, envelhecimento e obesidade bem como à numerosas complicações sistêmicas tais como úlcera de pé diabético (UPD). Além disso, as UPDs representam a principal causa de hospitalização e aumentam o risco de amputação em pacientes diabéticos em mais de dez vezes. Por isso, é tão relevante tratar de forma efetiva e rápida pacientes diabéticos com UPD, já que o atraso no processo de cuidados à ferida pode gerar consequências severas aos mesmos como amputação e até o óbito. Diferentes tipos de materiais para curativos têm sido empregados para tratamento de UPD. A investigação de biomateriais para terapêutica de feridas representa um importante avanço tecnológico na área de engenharia de tecidos. Dentre vários materiais, destaca-se os nanomateriais que são potencialmente mais promissores em relação aos convencionais por permitir agregação de biomoléculas e fármacos de forma controlada no local da ferida, aumentando a eficácia terapêutica. Além disso, biomateriais possuem potencial para favorecer o processo de cura natural por favorecer a redução da inflamação excessiva, isquemia e infecção na ferida, além de auxiliar na revascularização do tecido lesado. Nesse capítulo discutiremos a respeito desses biomateriais e seus respectivos papéis na cura de feridas.

¹ Pesquisadora do Projeto RAPHA vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica-PPGEB, Faculdade do Gama-FGA, UNB.

² Pesquisadora do Projeto RAPHA vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica-PPGEB, Faculdade do Gama-FGA, UNB

³ Professor do Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia - PPGNANO, UNB.

Palavras-chaves: Cicatrização; Nanotecnologia; Biomateriais; Nanopartículas; Compostos Bioativos.

Abstract: About of 415 million people were estimated to have Diabetes Mellitus in 2017 and is designed a 642 million rate for 2040. This pathology is closely related to the modern lifestyle, aging and obesity and numerous systemic complications such as diabetic foot Ulcer (UPD). In addition, the UPDs represent the leading cause of hospitalization and increase the risk of amputation in diabetic patients in more than ten times. That is why it is so relevant to treat effectively and fast diabetic with UPD, since the delay in wound care process can generate severe consequences to the same as amputation and even death. Different types of dressing materials have been used for treating UPD. Among various materials, research of biomaterials and nanomaterials for wound therapy represents a significant technological advancement in the field of tissue engineering. These materials are promising in relation to materials used in conventional dressings for allowing, for example, aggregation of biomolecules and medicines with sustained action at the site of the wound by increasing the therapeutic efficiency. In addition, these have the potential to promote the natural healing process and even alleviate excessive inflammation, ischemia and wound infection as well as assist in injured tissue revascularization. In this chapter we will discuss about these biomaterials and nanomaterial's, and their respective roles in wound healing.

Keywords: Wound healing, nanotech, biomaterials; nanoparticles; bioactive compounds.

Introdução

As feridas cutâneas crônicas como as úlceras de pé diabético (UPD) representam um grave problema de saúde pública afetando milhões de pessoas em todo o mundo, o que torna bastante relevante seu alto custo social e econômico para a sociedade. Pesquisas recentes na área de Biomateriais e Nanotecnologia têm sido feitas a fim de aumentar a eficácia terapêutica de curativos em relação aos tradicionais. Neste contexto, o uso de curativos com princípios ativos para feridas crônicas visam melhorar o processo natural de cicatrização, atuando em aspectos que o dificultam, tais como inflamação excessiva, isquemia, cicatrização e infecção da ferida (1).

Os Biomateriais têm apresentado uma aplicação promissora para melhorar cicatrização de feridas desde o século XX. Após a segunda guerra mundial, diversos polímeros foram liberados para o público e adotados para aplicações médicas. Desde então, vários desses Biomateriais têm sido

investigados tornando, assim, sua aplicação relevante para a indústria médica, especialmente para produção de curativos modernos (1, 2) . De acordo com a origem e tipo de ferida, vários produtos estão disponíveis no mercado, tornando, muitas das vezes, a seleção uma difícil tarefa.

Atualmente, os Biomateriais usados na indústria médica podem ser classificados em três grandes categorias: metais (“stents”, implantes dentários, etc.), cerâmicos (implantes ortopédicos e dentários) e polímeros (suturas, enxertos vasculares, tecido articular, tecido mole em geral) (1). Ainda, estes curativos modernos são geralmente classificados como produtos passivos, interativos e bioativos. Os produtos passivos são não oclusivos, como compressas de gaze, usados para cobrir a ferida, os interativos que são semi-oclusivos e os oclusivos, disponíveis nas formas de filmes, espuma, hidrogel e hidrocolóides. Esses curativos atuam como uma barreira contra a penetração de bactérias no ambiente da ferida. Dependendo da simplicidade do método de preparação e da alta capacidade de carga de fármacos, os Biomateriais proporcionam muitas vantagens para as perspectivas terapêuticas. Além disso, sistemas combinados, como a incorporação de Nanopartículas nas estruturas de Nanofibras, fornecem uma segunda opção para a entrega de ingredientes ativos duplos na mesma formulação (3).

Reconstruir a pele funcional após uma ferida continua a ser um desafio devido à complexidade da cicatrização. A este respeito, as Nanopartículas Biocompatíveis (NPs) ao transportar e liberar drogas bioativas de maneira controlada e sustentada podem melhorar significativamente a eficácia das terapias de feridas em comparação com os tratamentos atuais. A administração tópica de NPs carregadas de fármaco permite uma entrega ideal à derme e melhora a eficácia do produto (4) . Neste capítulo será apresentada uma revisão relacionando os avanços no uso de Biomateriais e de Nanomateriais para cicatrização de feridas crônicas.

Artigo original

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,

Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 25 (Especial), 2018, pp. 70-105.

Biomateriais: Histórico

O uso de Biomateriais não é recente, e sua aplicação na correção dos mais diversos tipos de problemas relacionados à saúde humana remonta à antiguidade. Há registro, do uso de suturas de linho e ouro no Antigo Egito (2000 AC), e também referências ao uso de mel, graxa e fibra vegetal para melhorar a cicatrização de feridas de intestino de gatos, na Europa, durante a Idade Média, assim como de dentes artificiais feitos de conchas pelos Maias (600 AC), de ferro pelos franceses (200 AC) e de ouro e madeira pelos romanos, chineses e astecas (5).

Substitutos ósseos feitos de madeira também foram encontrados no Antigo Egito e na Europa, na Idade Média, apresentando eficiente integração óssea. Inicialmente, e até o século retrasado, a abordagem adotada no desenvolvimento e aplicação dos Biomateriais era fundamentalmente do tipo tentativa e erro, mas, recentemente, enfoques marcadamente sistemáticos têm sido a tônica nos estudos nessa área.

No início do uso desses Biomateriais, de forma mais sistematizada, próximo da década de 50, buscavam-se os materiais bioinertes (foco no material em si). Com o passar do tempo, a meta passou a ser a bioatividade dos Biomateriais, e mais recentemente, a regeneração de um tecido funcional de fato, com foco, no aspecto biológico. Os Biomateriais foram usados para melhorar a cicatrização de feridas desde os primeiros escritos relacionados à medicina. Ou seja, inicialmente tinha-se por objetivo a obtenção de materiais biocompatíveis que pudessem substituir um tecido danificado e prover suporte mecânico, com mínima resposta biológica do paciente.

Com o passar do tempo, buscou-se aumentar a vida do implante por sua interação com a interface do tecido hospedeiro; em seguida, focou-se no desenvolvimento de materiais

biodegradáveis, com capacidade de serem incorporados ou absorvidos (após dissolução) pelo tecido hospedeiro, e, mais recentemente, tem-se trabalhado com o conceito de biomimética, buscando-se materiais que participem de forma ativa no processo de recuperação, atuem no tecido de forma específica, com estimulação em nível celular (6).

Os Biomateriais tornaram-se parte integrante da indústria médica desde o século XX. A indústria mundial de Biomateriais tem sido estimada atualmente em US \$ 150 bilhões e tem crescido de forma constante (7).

Na atualidade, os materiais mais usados clinicamente são majoritariamente das categorias biocompatíveis, bioativos e biodegradáveis, e os mais pesquisados, são os bioativos, os biodegradáveis e os biomiméticos. São várias etapas envolvidas, desde a identificação da necessidade de um biomaterial até sua utilização e análise final do produto. O processo inicia-se com a identificação da necessidade desse biomaterial para uma dada aplicação, que pode ser o tratamento de uma doença, substituição de um órgão ou regeneração de tecido e cicatrização.

Nesse sentido, destacam-se propriedades biológicas, como a biocompatibilidade, com frequência associada à hemocompatibilidade, citotoxicidade, alergenicidade, estimulação de adesão e proliferação celular e as propriedades físicas, como morfologia da superfície, energia superficial, encaixe anatômico, rugosidade, porosidade, cor, transparência e permeabilidade, propriedades mecânicas como tensão de ruptura, alongamento e flexibilidade, e propriedades químicas, como densidade, estabilidade, resistência à esterilização e forma de degradação quando em contato com o organismo.

No que se refere às propriedades biológicas, biomateriais implantáveis podem ser classificados em quatro categorias, de acordo com o tipo de reação que acarretam nas células com as quais entram em contato. São considerados como tóxicos aqueles que resultam na morte das

células que circundam o implante e não tóxicos ou praticamente inertes os que causam a formação de um tecido fibroso em torno do implante.

Os biomateriais que despertam reconhecimento biológico por apresentarem em sua constituição fatores de adesão, sítios polianiônicos similares aos de polissacarídeos regulatórios, ou sítios para a clivagem enzimática envolvidos na migração celular, são considerados como não tóxicos e bioativos. Tais dispositivos podem também sofrer mudança de fase *in situ*, por exemplo, incluindo transformações de precursores para sólidos. Na última categoria, dos biomateriais classificados como não tóxicos e degradáveis, estão os que possibilitam que as células saudáveis circundantes ou nele presentes cresçam e substituam a matriz que constitui o biomaterial (6).

Sabe-se que as células-tronco mesenquimais (MSCs) fornecem vários fatores, incluindo fatores de crescimento, citocinas e mediadores angiogênicos. Embora as MSCs tenham grande potencial terapêutico, seu transplante tem muitos obstáculos, incluindo o tempo necessário para cultivar as células, a invasividade do procedimento e fontes limitadas de células-tronco (8).

Tipos de Biomateriais

Látex natural (*Hevea Brasiliensis*)

O látex é um líquido leitoso extraído da seringueira brasileira *Hevea brasiliensis* que possui propriedades que induzem a neovascularização, regeneração tecidual e formação de matriz extracelular (9). Como o látex é um produto derivado da natureza o seu custo é baixo (10). Além disso, esse Biomaterial passou a ser utilizado com sucesso para tratar feridas crônicas de pacientes portadores de Diabetes (11). Assim, o látex representa uma boa opção para o tratamento das

úlceras do pé diabético em um futuro próximo. Contudo, estudos adicionais e complementares devem ser realizados (12).

O efeito na cicatrização de um hidrogel composto de hemiceluloses extraídas de sementes de *Caesalpinia pulcherrima* (*Fabaceae*) e misturado com proteínas fitomoduladoras obtidas a partir do látex de *Calotropis procera* foi testado em feridas. As proteínas da fração limpa foram denominadas CpLP I, II e III . A histologia e a medição de mediadores inflamatórios (mieloperoxidase, interleucina-1 β e interleucina-6) sugeriram a fase inflamatória. O processo foi intensificado, estimulando fibroplasia e neovascularização (fase proliferativa) e remodelação tecidual.

Proteínas solúveis em água extraídas do látex *C. procera* Ait. Br. (*Asclepiadaceae*) têm sido demonstradas aliviando artrite e o estresse oxidativo e prevenindo a mucosite oral e intestinal resultantes de quimioterapia. Quando incorporadas dentro da biomembrana de álcool polivinílico, as proteínas do látex têm sido vistas acelerando a cura de feridas incisionais e excisionais. A seleção da melhor cobertura deve basear-se em sua capacidade de, fornecer ou manter o ambiente úmido, melhorar a migração epidérmica, promover a angiogênese e síntese do tecido conjuntivo, permitir trocas gasosas entre tecido e ambiente da ferida e manter a temperatura adequada do tecido para melhorar o fluxo sanguíneo e a migração epidérmica, além de fornecer proteção contra infecção bacteriana, ser não-aderente para a ferida e de fácil remoção após a cicatrização. Também deve fornecer ação de desbridamento para melhorar a migração e suporte de leucócitos, deve ser estéril, não-tóxica e não causar alergia. Os mecanismos subjacentes envolvem modulação de citocinas inflamatórias liberadas (13).

Existem uma variedade de polímeros, que são fáceis de manipular e suas propriedades podem ser controladas. O látex de borracha natural (NRL) é um sistema coloidal, cujo núcleo das partículas de borracha é estabilizado por uma camada aniônica de fosfolipídios e proteínas. Foi

recentemente investigado, como sistema de entrega de proteínas, drogas e nanopartículas, melhora a cicatrização de tecidos moles e estimula o crescimento de tecidos duros na técnica de regeneração óssea guiada (GBR). A Borracha natural de látex (NRL) é uma biomembrana flexível que possui propriedades angiogênicas e, recentemente, tem sido visto melhorando a cicatrização sem tecido fibroso, alergias ou rejeição. A cerâmica de fosfato de cálcio (Ca / P) tem propriedades químicas, biológicas e mecânicas semelhantes à fase mineral do osso e capacidade de ligação ao tecido hospedeiro, embora possa se dispersar de onde é aplicado. Portanto, para criar um composto que possa melhorar as propriedades de ambos os materiais, as biomembranas NRL foram revestidas com Ca / P. Os resultados mostram que o biomimético é um método adequado para revestir NRL com Ca / P sem o uso de altas temperaturas, visando uma nova biomembrana para melhorar a regeneração óssea (14).

A rhBMP-2 é a fração 1 do *H.Brasiliensis* (P-1) e têm capacidade osteoindutivas, propriedades angiogênicas, sendo um material carreador importante para a aplicação dessa proteína a fim de otimizar sua ação. Fibrina é uma substância com propriedades adesivas, cuja aplicação verificada em diferentes tecidos, incluindo o tendão de cães, foi comprovada por serem biocompatíveis quando associado às células mesenquimais derivadas de ratos Wistar.

Os hidrogéis de ácido hialurônico (HAHs) são usados como transportadores de substâncias e fatores na reparação do tecido nervoso. O látex natural proveniente da proteína *Hevea Brasiliensis* (F1) mostrou efeitos positivos no tratamento de vários tipos de tecidos, incluindo os nervos periféricos. Este estudo avaliou o F1 associado a um HAH em uma lesão (axoniotmese) do nervo ciático em ratos Wistar. Os resultados mais eficazes foram observados com a combinação de ambas as substâncias, F1 e HAH, revelando a capacidade regenerativa deste novo Biomaterial (15).

A superfície do curativo de feridas Biocol foi estudada por microscopia eletrônica de varredura. Este sistema composto consiste em matriz de látex com polissacarídeo solúvel em

água incorporado. Às peculiaridades da superfície são importantes para a fabricação do curativo e para sua modificação após contato com fluídos, durante a reconstrução de tecido novo. O alívio do curativo de feridas muda durante a interação com o fluido e quando os nanopores aparecem na superfície. Assim, a microscopia eletrônica de varredura é um método informativo para estudar a superfície de filmes biossintéticos (16).

Estudos anteriores, avaliaram vários Biomateriais como estimuladores do processo de cicatrização de feridas. A maioria dos estudos envolvendo Biomateriais foram feitos usando implantes subcutâneos em modelos animais, e mostraram que podem ser apropriados para avaliar os efeitos imunológicos e as modificações teciduais, durante a ferida e processo de cicatrização (17).

Entre os Biomateriais, a membrana biocompatível de látex natural (NLB), foi eficaz para acelerar o processo de cicatrização de feridas em humanos e em modelos animais. Avaliaram a biocompatibilidade do NLB usando um ensaio in vivo em diferentes espécies animais. O implante subcutâneo do NLB na parede ventral de cães mostrou recuperação do tecido hospedeiro sem qualquer sinal de fibrose ou rejeição. O efeito do NLB também foi estudado em um modelo de úlcera dérmica na orelha de coelho e mostrou reparo tecidual comparável à cicatrização fisiológica normal. Estes resultados demonstraram que o NLB é de fato um material biocompatível(18). Há relatos que o NLB foi efetivamente usado na reconstrução do pericárdio de cães (19), na reparação de defeitos iatrogênicos da parede abdominal de ratos (20) e induziram a neoangiogênese em córneas de coelhos (21).

Um outro estudo, refere que foi implantado um grânulo de látex na cavidade óssea alveolar de ratos após extração do incisivo superior direito. Uma integração progressiva do látex no osso alveolar e aceleração da formação óssea foram observadas, desempenhando um papel importante no processo de cicatrização (22).

Demonstraram que o NLB é biocompatível e pode ser usado em modelos para aumento da bexiga de coelhos. Este Biomaterial permite um crescimento progressivo de todos os componentes da parede da bexiga, promovendo a regeneração do epitélio e do músculo sem vazamento urinário pós-operatório e com baixa taxa de formação de cálculos (23).

Nenhuma evidência de toxicidade ou de reação alérgica foram encontradas quando o NLB foi usado para reconstruir a membrana timpânica de coelhos e em úlceras venosas humanas (10, 17). No entanto, o potencial alergênico do látex ultra-vulcanizado tem sido bem estabelecido em usuários de luvas de látex e em outros grupos de alto risco de pacientes com diferentes tipos de exposição ao látex (19). Estudos realizados em humanos mostraram que o NLB era eficaz na cicatrização de úlceras cutâneas, especialmente em pacientes diabéticos (19) e de úlceras venosas crônicas (21, 24) e úlceras de pressão (24). Estudos realizados por dois pesquisadores diferentes, enfatizaram a atividade angiogênica direta do látex, uma propriedade atribuída a um fator de crescimento vascular. Contudo, o mecanismo de ação real do látex em relação a seu papel e sua ação na fase inflamatória e conseqüente na angiogênese, ainda não estão claros (18, 25, 26).

Considerando a composição glicoprotéica do látex (27) usado para fabricar o NLB, em contraste com o látex desnaturado (DL), onde a proteína é inativada pela alta temperatura, e o implante sintético biocompatível expandido, padrão politetrafluoretileno (ePTFE), foi realizado um estudo para comparar os mecanismos imunobiológicos e o estado de estresse oxidativo envolvido na cicatrização de tecidos estimulados com estas membranas em relação a cura natural na ausência de qualquer tratamento (27).

O látex extraído de *Hevea brasiliensis* foi utilizado como uma membrana oclusiva para regeneração óssea. Vinte e quatro coelhos foram divididos em dois grupos: grupo tratado e controle. Na análise histológica, nenhuma reação inflamatória do corpo estranho foi observada nos tecidos adjacentes em contato com as membranas, demonstrando que o látex pode ser usado

em feridas como um auxílio no processo de cicatrização. Análise histológica, radiografia digital e ressonância de spin eletrônico foram utilizadas para avaliar o progresso da reparação óssea. Os resultados mostram diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$), sugerindo que as membranas de látex aceleram o processo de cura (20).

Na literatura, há muitos relatos de que um novo Biomaterial da membrana de látex natural de seringueira (*Hevea brasiliensis*), teria efeitos de estimulação da angiogênese e melhoria da cicatrização de feridas. O látex da seringueira (*Hevea brasiliensis*) desde há muito tempo é utilizado para fins industriais, dando origem à borracha natural.

Uma biomembrana de látex da seringueira, com finalidade terapêutica foi desenvolvida por Coutinho-Netto no Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), em Ribeirão Preto. Em 1996, foi reportado o primeiro resultado de sua utilização experimental como substituto do esôfago cervical de cães (27). Usando látex vegetal e 0,1% de colágeno, criou-se um tubo sintético, que foi implantado em cães. Embora, após cerca de dez dias, o tubo fosse eliminado junto com as fezes dos animais, exames endoscópicos mostraram neoformação tecidual, especialmente de vasos sanguíneos (neo-angiogênese) no local onde a prótese tinha sido implantada. O método de obtenção do biopolímero parece ser fundamental no processo de angiogênese. Foram feitos testes usando luvas e preservativos, que têm como matéria-prima o látex, para avaliar seu comportamento no processo de cicatrização, mas esses materiais não tiveram ação. A temperatura de obtenção da biomembrana não pode ser alta, como ocorre na fabricação de luvas e preservativos. Temperaturas altas parecem inativar fatores que seriam angiogênicos.

Os testes foram feitos também em modelo experimental com ovos de galinha embrionados, para avaliar a formação dos vasos, e em orelhas de coelhos, para verificar a rapidez com que ocorre

Artigo original

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,

Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 25 (Especial), 2018, pp. 70-105.

o processo de cicatrização (27). As possíveis propriedades indutoras de regeneração tecidual da biomembrana de látex levaram a sua utilização experimental como substituto parcial do pericárdio.

Hidrogel

O Hidrogel é um gel formado por uma rede tridimensional de polímeros e copolímeros hidrofílicos, composto por água (70% - 90%), óxido de polietileno, poliacrilamida e polivinilpirrolidona. Esse alto teor de água, ajuda na granulação do tecido e do epitélio em ambiente úmido. A suave propriedade elástica proporciona fácil aplicação e remoção da ferida, favorecendo a cura sem qualquer dano. Têm a capacidade de diminuir a temperatura de feridas cutâneas, proporcionando um efeito calmante e de resfriamento. São usados em feridas crônicas e secas, necróticas, úlceras de pressão e queimaduras. Há relatos que, exceto em feridas de significativa drenagem e infectada, os curativos de Hidrogel são adequados para todos os estágios de cicatrização de feridas, que são quatro. Não é irritante, não reage com tecido e é permeável aos metabólitos. Muitos pesquisadores relataram que curativos de Hidrogel são usados para tratar úlceras crônicas de membros inferiores. Resumindo, as principais ações do Hidrogel são: hidratação de feridas secas; promoção da autodestruição celular (autólise); mantém a ferida úmida, absorvendo o exsudato; alívio da dor, pela sua alta umidade e hidratação das terminações nervosas.

As dificuldades dos curativos de Hidrogel são ligações de acúmulo de exsudato a maceração e proliferação bacteriana, as quais, produzem cheiro desagradável em feridas. Além disso, tem baixa resistência mecânica. Alguns exemplos de Hidrogéis são Intrasite™, Nu-gel™, polímeros Aquaform™, pensos para lençóis, gaze impregnada e géis à base de água (30).

Neste estudo (49), foi usado um modelo diabético em ratos injetando solução de estreptozotocina e tampão citrato. Depois de confirmar que o Diabetes foi induzido nos ratos, foram criadas feridas na área dorsal desses animais e foram injetados Hidrogéis. O

acompanhamento do fechamento da ferida foi realizado por meio de análise histológica, quantitativa, em tempo real da reação em cadeia da polimerase e quantificação dos depósitos de colágeno, para investigar o recrutamento de células-tronco e o período de tempo necessário para completa recuperação de feridas.

Estudos mostram que as feridas tratadas com SAP (self-assembled peptid) e substância P exibiram, de forma significativa, acelerado fechamento da ferida, aumentando a deposição de colágeno e a angiogênese. Recentemente, foi referido que a substância P, um neuropeptídeo de 11 aminoácidos, secretada pelos terminais periféricos de fibras nervosas como um neurotransmissor ou hormônio, tem funções antiinflamatórias, aumenta o nível de IL-10 e diminui o nível de TNF- α 15. Além disso, foi confirmada a capacidade da SAP com a substância P de promover recrutamento e permitir o retorno das células ao tecido de origem, fato verificado por coloração de imunofluorescência de um marcador MSC. Além disso, observou-se que a substância P permaneceu na área da ferida até 3 semanas após a injeção de SAP com substância P. Acredita-se que as CTMs endógenas mobilizadas pela substância P trouxeram efeitos terapêuticos, por meio de sua adequada diferenciação e liberação de fatores parácrinos nos locais da ferida. Esse estudo mostra que SAP com substância P podem promover cicatrização de feridas, melhorar a regeneração da pele, sem a necessidade de transplante de células, em um modelo diabético. Outro estudo, relacionado com péptidos de nervos sensoriais da substância P e de combinação células tronco epidérmicas, verificaram sua efetivamente em promover a cicatrização de feridas e a regeneração dos nervos em ratos diabéticos (50).

Biomateriais cerâmicos

As cerâmicas incluem uma ampla gama de compostos, que tiveram um papel essencial, no desenvolvimento dos Biomateriais. As aplicações englobam as mais diversas áreas, como instrumentos de diagnóstico (termômetros, fibras para endoscopia), próteses ortopédicas, dispositivos para a reconstrução odontológica e maxilo-facial, válvulas cardíacas, traquéias artificiais e preenchimentos ósseos. O vasto campo de aplicação se deve, em grande parte, às propriedades cristalográficas e à superior compatibilidade química das cerâmicas com o meio fisiológico e com tecidos rígidos, como ossos e dentes. Do ponto de vista químico, as cerâmicas são compostos inorgânicos, geralmente formados de elementos metálicos e não metálicos unidos por ligações iônicas e/ou covalentes. Nestas ligações, os elétrons não estão livres como ocorre nos metais, mas localizados entre os íons/átomos. Com isto, as cerâmicas tendem a se comportar como materiais de baixa condutividade elétrica e térmica.

Os Biomateriais cerâmicos podem ser classificados de acordo com a sua interação com o tecido hospedeiro, como bioinertes, bioativas e bioreabsorvíveis. As bioinertes, como a Alumina e a Zircônia, mantêm suas propriedades físicas e mecânicas enquanto implantadas, são bem toleradas pelo organismo e não provocam resposta dos tecidos. As cerâmicas bioativas interagem com o tecido circundante, estimulam a cura, e ao sistema tissular a responder ao material como se fosse um tecido natural. Como exemplos desta classe, destacam-se a Hidroxiapatita, os Biovidros e as Vitrocerâmicas. Os materiais bioreabsorvíveis participam do processo metabólico do organismo e apresentam a característica de sofrerem degradação por ações químicas ou biológicas, sendo lentamente substituídos por células em crescimento. Também são estáveis, em longo prazo, e minimizam a possibilidade de liberação do implante. O Fosfato Tricálcico e o Gesso estão incluídos nesta classe de cerâmicas (6).

Artigo original

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,

Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 25 (Especial), 2018, pp. 70-105.

Biomateriais metálicos

Entre os diferentes tipos de matérias-primas disponíveis para a obtenção de Biomateriais, a classe dos metais destaca-se por apresentar excelente desempenho mecânico, como alta resistência à fadiga e à fratura. Devido a essas características, os metais têm sido amplamente utilizados como componentes estruturais visando à substituição, reforço ou estabilização de tecidos rígidos, os quais são constantemente submetidos a altas cargas de tração e compressão. Neste âmbito, as aplicações mais comuns incluem fios, parafusos e placas para fixação de fraturas, implantes dentários e próteses para substituição de articulações. Além dos componentes estruturais, os metais podem ser empregados na confecção de válvulas cardíacas artificiais e endopróteses expansíveis (stents), que requerem, além de resistência mecânica apropriada, durabilidade e possibilidade de visualização em imagens de raios-X. A boa condutividade elétrica, outro atributo comum desses materiais, tem favorecido a obtenção de dispositivos de estímulo neuromuscular, como os marca-passos cardíacos. A grande versatilidade dos metais para o uso biomédico deve-se, também, à possibilidade de polimento e abrasão da superfície, bem como facilidade de esterilização. Essa última característica torna-se responsável pela extensa aplicação dos metais em instrumentação cirúrgica (Biomateriais de uso ultra-rápido), como tesouras, agulhas, fórceps, pinças e afastadores (6).

Biomateriais poliméricos

Os Biomateriais poliméricos estão dentre os mais empregados no âmbito médico. As principais vantagens dos Biomateriais poliméricos em comparação com os materiais cerâmicos ou metálicos incluem: facilidade de fabricação para produzir formas variadas (partículas, filmes, fios, dentre outros), processamento secundário, custo razoável e disponibilidade em encontrar materiais com propriedades mecânicas e físicas desejadas para aplicações específicas. Polímeros são macromoléculas de alta massa molar, formadas pela ligação de unidades repetitivas menores (meros) ao longo da cadeia principal. As ligações entre os meros são covalentes, no entanto, ligações de Hidrogênio entre diferentes cadeias, assim como interações de Van der Waals e reticulação, por meio de ligações covalentes podem também ocorrer. Os polímeros do tipo termoplásticos, por exemplo, capazes de se fundirem e solidificarem repetidas vezes, são caracterizados por apresentar ligações químicas fracas de Van der Waals entre as cadeias. Desta forma, sob aquecimento, as cadeias são capazes de deslizarem entre si, podendo também ser observada ruptura de interações intercadeias. Já os polímeros termorrígidos são caracterizados por uma estrutura tridimensional reticulada e estabilizada por ligações covalentes fortes. Assim, esses materiais são insolúveis e as ligações são rompidas somente por elevadas quantidades de energia, com conseqüente degradação do polímero.

As cadeias poliméricas podem ser lineares, como o Poli Cloreto de Vinila (PVC) utilizado na produção de tubos de circulação sanguínea, ramificadas, como o Polietileno utilizado para implante de queixo e reticuladas, como o Poli(2-hidroxietilmetacrilato). Os polímeros podem ser obtidos a partir de reações de polimerização ou por meio de organismos vivos, classificando-se, assim, respectivamente, como sintéticos e naturais, entretanto, também podem ser modificados

quimicamente. Os mais utilizados são os sintéticos, devido a sua maior estabilidade durante o uso e por possuírem propriedades bem definidas, reproduzíveis e de baixo custo.

Os polímeros de origem biológica são abundantes e seus produtos de degradação são biocompatíveis e não tóxicos, o que os tornam seguros para utilização na constituição de Biomateriais. Além disso, apresentam custo acessível e são obtidos de fontes renováveis. No entanto, devido à complexidade dos meios dos quais são extraídos e à variabilidade, por vezes, intrínseca da matéria-prima, sua purificação pode se mostrar relativamente complexa. A variabilidade da matéria-prima, por exemplo, com relação às espécies biológicas das quais se extrai o material de partida, ou ao local e época de coleta, pode afetar as propriedades do produto final. Notam-se, com frequência, diferenças nas características dos polímeros naturais de lote para lote, visto que os mesmos são extraídos de organismos vivos, como algas, plantas, animais e microrganismos, ou são por eles expressos extracelularmente. Ainda assim, vários são os biopolímeros utilizados na produção de materiais com aplicações biomédicas, tendo destaque as proteínas (como colágeno, elastina e fibroína da seda) e os polissacarídeos (como quitosana, alginato, goma xantana, ácido hialurônico e pectina). As aplicações dos biopolímeros na medicina regenerativa incluem o tratamento de feridas e a liberação controlada de fármacos, entre outras. Isto se deve às características de biodegradabilidade, biocompatibilidade, semelhança com a matriz extracelular e por induzir e estimular o processo de cicatrização de feridas. Sua degradação depende de processos enzimáticos e por isso há maior propensão destes materiais serem metabolizados pelo organismo humano, porém, sua taxa de degradação pode variar de paciente para paciente.

Além do mais, os polímeros naturais possuem grupos funcionais (como grupamentos amino, grupos carboxílicos e hidroxilas) disponíveis para modificações químicas (hidrólise, oxidação, redução, esterificação, ligações cruzadas, etc.) e enzimáticas e, também, para interagir

Artigo original

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,

Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 25 (Especial), 2018, pp. 70-105.

com outras moléculas, o que permite a obtenção de uma vasta variedade de produtos com propriedades adaptáveis (6).

Óleo de Buriti

O óleo de buriti contém nutrientes essenciais como ácidos graxos e vitaminas. O Brasil tem um grande número de plantas nativas e exóticas inexploradas, espécies frutíferas de potencial interesse para a agroindústria e possível futura fonte de renda para a população local. O consumo de produtos naturais está aumentando no mercado doméstico e internacional, devido ao crescente reconhecimento de suas propriedades e efeitos benéficos para a saúde (Rufino et al., 2010).

Diversos estudos epidemiológicos mostraram que o hábito de consumir fruta está associado a um menor risco de doenças crônicas. No entanto, poucas informações se têm sobre o valor nutricional e compostos bioativos de frutas tropicais, especialmente as espécies mais exóticas, frequentemente observada sub-exploração dessas culturas. *Mauritia flexuosa* é uma fruta popular do Cerrado brasileiro conhecido como “Buriti” e é encontrada em toda a América do Sul, pertencente à família *Arecaceae* e a subfamília *Lepidocaryideae*. No Brasil, é mais comum nos estados do Pará, Amazonas, Maranhão, Piauí, Bahia, Ceará e Tocantins. O fruto de *M. flexuosa* tem várias finalidades, sendo usado desde a polpa até as sementes. No entanto, no momento, sua polpa é mais usada e apresenta múltiplas propriedades nutricionais que podem ser favoráveis à saúde. O óleo tem altos níveis de ácidos graxos monoinsaturados, carotenóides e vitamina E (tocoferóis), além de apresentar alto poder antioxidante (52).

O fruto do Buriti é inserido na categoria de alimentos funcionais devido à sua composição nutricional, especialmente na polpa, e em seu óleo, há um alto teor de compostos bioativos, que

atuam na prevenção do estresse oxidativo e em doenças crônicas, como antioxidante, anti-inflamatório e antiagregante plaquetário. Além disso, a presença desses antioxidantes naturais melhora a proteção solar. Também é adicionado como antioxidantes naturais em cosméticos, produtos capilares e farmacêuticos. Nesta perspectiva, é essencial expandir a pesquisa e conhecimento sobre novos alimentos funcionais, uma vez que, são considerados promotores de saúde, pois estão associados à taxa diminuição de várias doenças, como obesidade, ataque cardíaco, hipertensão, osteoporose, diabetes e câncer. Sendo assim, alimentos funcionais e plantas medicinais têm propriedades importantes no contexto de saúde pública.

O Buriti *Mauritia flexuosa*, também conhecido como coqueiro-buriti, miriti, muriti, muritim, palmeira-dos-brejos, carandá-guaçu e carnadaí-guaçu, é uma palmeira da família Palmae, que vegeta as regiões alagadas e úmidas do Centro-Oeste, Norte e Nordeste do Brasil (53). O óleo extraído da polpa dos frutos de Buriti desperta interesse devido à sua composição química e farmacológica (52). Rico em carotenóides, ácidos graxos e tocoferol, o que sugere boa perspectiva na utilização desse produto como alternativa terapêutica e cosmética (54), o óleo de Buriti tem a função de lubrificar e regenerar a barreira hidrolipídica da pele frequentemente submetida a lesões (53). Quando usado em produtos pós-sol, o óleo de buriti evita danos provocados por radiação UV, justamente por apresentar propriedades fotoprotetoras (55)

O óleo de Buriti tem aplicações anti-inflamatórios e de cura, sendo considerado um alimento funcional devido a sua alta concentração de gorduras monoinsaturadas, ácidos graxos e antioxidantes, como os tocoferóis e carotenóides, sendo consumido pela população como ingrediente em várias preparações (56).

Tendo em vista, os benefícios proporcionados por compostos antioxidantes ao organismo, como a inibição da peroxidação lipídica, por eliminar os radicais livres, quantidades relacionadas desses compostos na dieta, podem diminuir o estresse oxidativo causado pela deficiência de antioxidante ou

quantidade excessiva de pró-oxidantes. Antioxidantes também são capazes de aumentar a resistência do LDL-c à oxidação, uma vez que essa reação predispõe a uma alta incidência de arteriosclerose aos indivíduos (57).

O potencial terapêutico atribuído ao Buriti abre perspectiva no sentido de utilizá-lo como fitoterápico. A ação cicatrizante de óleo de Buriti foi avaliada em ratos (*Rattus norvegicus albinus*) e esse mostrou-se eficiente no processo cicatricial de feridas cutâneas, uma vez que promoveu um maior percentual de contração dos bordos da ferida e foi estatisticamente significante na contagem de fibroblastos e de fibras colágenas no grupo tratado com óleo de Buriti em relação ao grupo controle, além de ter se observado atividade antibacteriana *in vitro* tanto em bactérias gram positivas como gram-negativas (58).

Nanomateriais: histórico e aplicação da Nanotecnologia no desenvolvimento de curativos

A pele é a barreira protetora natural do corpo e não só o protege de agentes patogênicos e corpos estranhos, mas também mantém o equilíbrio dinâmico de água e eletrólitos. Traumas, queimaduras e vários tipos de úlceras cutâneas crônicas podem danificar a pele (28, 29).

Uma ferida é definida como uma ruptura na continuidade do epitélio que reveste a pele ou mucosa, resultante de doenças físicas ou dano térmico. De acordo com a duração e natureza do processo de cura, a ferida é categorizada como aguda e crônica. Uma ferida aguda é uma lesão na pele que ocorre de repente, devido a um acidente ou lesão cirúrgica. A cura, pensando-se em tempo previsível e esperado, geralmente acontece dentro de 8-12 semanas, a depender do tamanho, profundidade e extensão dos danos na epiderme e derme, camadas da pele. Feridas crônicas, por outro lado, não progridem para os estágios normais de cura e não podem ser

reparadas de forma ordenada e oportuna. Geralmente são resultados de úlceras de decúbito, em membros inferiores e queimaduras.

A cicatrização de feridas engloba uma dinâmica e um complexo processo de regeneração de tecidos, além de um progressivo crescimento através de quatro fases diferentes (i) a coagulação e a hemostase (fase imediatamente após a lesão); (ii) a fase inflamatória, (logo após a lesão no tecido) durante o qual ocorre o edema; (iii) o período de proliferação, em que novos tecidos e vasos sanguíneos são formados e (iv) a fase de maturação, em que ocorre a remodelação de novos tecidos. Essas fases seguem uma ordem e se sobrepõem umas com as outras, formando uma cascata bem conectada. Sua promoção depende em grande parte do tipo de ferida, das condições patológicas associadas e do tipo de material do curativo.

Uma cobertura, chamada de curativo, deve ser usada no processo de cicatrização de feridas para reconstruir a função de barreira da pele, acelerar a cicatrização de feridas e reduzir o risco de infecção local. Atualmente, vários tratamentos convencionais de feridas são empregados para úlceras crônicas, ocorrendo, muitas das vezes, uma dificuldade na escolha correta desses tratamentos (28, 29). Reconstruir a pele de maneira funcional após o estabelecimento de uma ferida crônica continua sendo um desafio devido à complexidade da cicatrização da pele em circunstâncias crônicas.

Nesse sentido, Nanopartículas Biocompatíveis (NPs) que transportam e liberam medicamentos bioativos de forma controlada e sustentada podem melhorar significativamente a eficácia terapêutica em feridas, quando comparada aos tratamentos convencionais. A administração tópica de NPs carregadas de fármacos, por exemplo, pode permitir melhor adesão à derme e, com isso, melhorar a eficácia do fármaco.

O processo de cicatrização de feridas requer sangue suficiente para fornecer nutrientes e vários fatores de crescimento à área da ferida. No entanto, feridas crônicas como úlceras cutâneas

diabéticas, têm regeneração limitada devido à falta de sinais celulares e moleculares devido a um fluxo sanguíneo deficiente (5).

Atualmente, com o avanço da tecnologia, diferentes tipos de materiais para curativos estão disponíveis para todos os tipos de feridas. Mas a seleção correta de um material de cobertura para uma ferida específica é extremamente importante para se alcançar a cura, de forma mais rápida. A seleção da cobertura deve basear-se em sua capacidade de a) fornecer ou manter o ambiente úmido b) melhorar a migração epidérmica c) promover a angiogênese e síntese do tecido conjuntivo d) permitir trocas gasosas entre o tecido e ferida e) manter a temperatura adequada do tecido para melhorar o fluxo sanguíneo a ferida e a migração epidérmica f) fornecer proteção contra infecção bacteriana e g) deve ser não-aderente e de fácil remoção após a cicatrização h) deve fornecer ação de desbridamento para melhorar a migração e suporte de leucócitos e favorecer acúmulo de enzimas e i) deve ser estéril, não-tóxico e não alérgica.

Produtos para curativos tradicionais, incluindo gazes, felpas, emplastros, ligaduras (naturais ou sintéticas) e algodão são secos e usados como curativos primários ou secundários para proteger a ferida de contaminações. Pensos de gazes feitos de tecido, fibras não tecidas de algodão e poliésteres oferecem algum tipo de proteção contra infecção bacteriana. Gazes estéreis tipo almofadas são usadas para absorver exsudados e fluidos em uma ferida aberta, com a ajuda de fibras nesses pensos. Esses curativos requerem mudanças frequentes para se protegerem da maceração dos tecidos saudáveis. Pensos de gaze são menos rentáveis. Devido à drenagem excessiva da ferida, curativos ficam umedecidos e tendem a se tornar aderentes para a ferida, tornando-se dolorosos na remoção.

Bandagens feitas de algodão natural e celulose, ou ligaduras sintéticas elaboradas com materiais de poliamida executam funções diferentes. Por exemplo, bandagens de algodão são usadas para retenção de luz e curativos, e as bandagens de alta compressão, compressão de

estiramento curto e ataduras fornecem compressão sustentada em caso de úlceras venosas.

Xeroform™ (curativo não oclusivo) é gaze de vaselina com 3% de Tribromofenato de bismuto usada para não exsudar rapidamente feridas que apresentam essa tendência.

Pensos de tule, como Bactigras, Jelonet, Paratulle são alguns exemplos de curativos de tule, comercialmente disponíveis, como curativos impregnados com parafina e adequados para feridas superficiais e limpas. Geralmente curativos tradicionais são indicados para feridas limpas e secas, e com níveis suaves de exsudato ou usados como curativos secundários. Como os curativos tradicionais não fornecem ambiente úmido para a ferida foram sendo substituídos por pensos modernos com formulações mais avançadas. Coberturas de curativos de filme semipermeável são compostas por poliuretano transparente e aderente que permite a transmissão de vapor de água, O₂ e CO₂ da ferida, fornece desbridamento autolítico de escara, além de ser impermeável a bactérias (30).

Os curativos de espuma são feitos de material hidrofóbico e hidrofílico, espuma, e algumas vezes, com bordas adesivas. As propriedades hidrofóbicas da camada externa é proteger o líquido, mas permitir a troca de gás com vapor de água. A espuma de silicone tem capacidade de absorver quantidades variáveis de drenagem da ferida, dependendo de sua espessura. Pensos de espuma adesiva e não adesiva são acessíveis. Os curativos de espuma são adequados para úlceras em membro inferior e feridas moderadas a altamente exsudativas, indicados também para granulação de feridas. Eles geralmente são usados como curativos primários para absorção, não sendo necessários curativos secundários devido à alta absorbância e permeabilidade ao vapor de água. A desvantagem do curativo de espuma é a exigência de se fazer curativos frequentes. Não é adequado para feridas com baixa exsudação, secas, bem como para cicatrizes secas, pois dependem de exsudatos para a sua cura.

Os curativos de Alginato são feitos a partir dos sais de sódio e cálcio compreendendo unidades de ácido manurônico e gulurônico. O absorvente de alginatos biodegradáveis é derivado de algas marinhas. A capacidade de absorção é alcançada pela forte formação de gel hidrofílico, que limita o exsudado da ferida e minimiza a contaminação bacteriana (30).

Embora alguns estudos têm relatado que alginato inibe migração de queratinócitos, há evidências que acelera o processo de cura, pois ativa macrófagos para produzir TNF- α que inicia sinais inflamatórios. Curativos de alginato são aplicados na ferida e íons presentes neles, são trocados com sangue para formar uma película protetora. São adequados para drenagem moderada a forte de feridas e não são sugeridas para feridas secas, queimaduras de terceiro grau, feridas graves e com exposição óssea. Uma informação importante é que esses curativos requerem curativos secundários, pois podem desidratar a ferida, fazendo com que a cicatrização fique mais demorada. Curativos com medicação, por meio da incorporação de drogas desempenham um importante papel no processo de cura direta ou indireta, por conta da remoção de tecidos necrosados. Isso foi possível, limpando ou desbridando tecido necrótico, com agentes antimicrobianos que previnem a infecção e promovem a regeneração dos tecidos. Comumente, alguns compostos incorporados incluem agentes antimicrobianos, fatores de crescimento e enzimas. O Cutisorb™ é um exemplo de curativo antimicrobiano comercialmente disponível.

Os curativos impregnados de prata são hidrocolóides fibrosos, filme de espuma de poliuretano e géis de silicone. Os com iodo atuam nas células bacterianas via degradação oxidativa de componentes celulares, interrompendo a função da proteína, que é amplamente eficaz contra o patógeno. Prolongar o uso de o iodo leva à irritação e manchas na pele. O propósito de antimicrobianos é principalmente prevenir ou combater infecções em úlceras de pé diabético.

Coberturas de hidrocolóides estão entre os curativos interativos mais utilizados e são constituídos por duas camadas, camada interna coloidal e camada externa impermeável à água.

Estes pensos são feitos da combinação de agentes formadores de gel (carboximetilcelulose, gelatina e pectina) com outros materiais, como elastômeros e adesivos. Hidrocolóides são permeáveis ao vapor de água, mas são impermeáveis a bactérias, têm propriedades de desbridamento e de absorver exsudados da ferida (30).

Na produção de vários dispositivos biomédicos, o ácido poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) com propriedades de biocompatibilidade e biodegradabilidade é uma excelente escolha (5). NPs de PLGA foram descobertos como um transportador seguro para compostos bioativos como curcumina (68). (68). (68, 69). (7).

Estudos com nanopartículas de curcumina (razão 50:50 e 75:25 lactide: glicolida) revelou que a formulação de nano-curcumina 50:50 foi mais eficiente em diversos aspectos, incluindo liberação da curcumina mais rapidamente em dispersão molecular, por possuir menor tamanho e ter maior eficiência de encapsulamento, além de possuir melhor atividade anticancerígena em meios aquosos (5, 7) .

Das et al., representaram três nanopartículas biocompatíveis - quitosana (CS), plurônico, alginato (ALG) - por pré-gelation ionotrópica seguida de reticulação policacional (70). Para a obtenção da solubilidade da curcumina nos NP de ALG-CS foram utilizados Pluronic F127. Os NPs compostos de ALG-CS-PF127 podem ser considerados agentes potenciais na entrega de fármacos hidrofóbicos nanoformados às células tumorais (70). Todos esses nanocompostos- ALG, CS e PF127- foram relatados como biocompatíveis (70). Novamente, ALG e CS são biodegradáveis, enquanto PF127 segundo a US Food and Drug Administration, é um polímero apropriado para entrega de fármacos por causa de sua não toxicidade (70). Demonstrou-se que a dissolução da complexação ou da mistura de curcumina com vários tipos de fosfolípidos dos lipossomas podem aumentar a sua capacidade de absorção (31).

Alguns autores demonstraram que uma formulação lipídica de curcumina foi preparada com sucesso utilizando um anfídilo aniônico, 1,2-dimiristo tolutil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC), N-(3-carboxi-1-oxopropil) -, Éster 1,5-di-hexadecílico (SA) e ácido L-glutâmico (7). Em conjunto, estes resultados indicam que nanoparticulados proporcionam uma melhor distribuição intravenosa de Cm para os tecidos macrófagos, especificamente, medula óssea e macrófagos esplênicos em formulação, além de ter potencial terapêutico como antioxidante e anti-inflamatório (32) .

As Nanopartículas (NPs) são tecnologias inovadoras para cicatrização de feridas. Juntamente com os curativos de látex e outros, têm um grande potencial para melhorar os resultados em pacientes com feridas mal cicatrizadas. Os curativos ativos de feridas visam melhorar o processo de cura natural e combater muitos fatores que afetam a cicatrização como inflamação excessiva, isquemia, e infecção da ferida (33). Novos tratamentos para cura de feridas cutâneas, sofreram um desenvolvimento pré-clínico significativo ou atualmente são utilizados na prática clínica. A indústria mundial de Nanotecnologia atingiu mais de US \$ 1,5 trilhão em 2014, tornando-se uma força econômica importante (34, 35). Um componente central da indústria de Nanotecnologia são NPs projetadas. O número de produtos de consumo que contém NPs está crescendo a um ritmo acelerado e espera-se chegar a 10 000 por ano em 2020. Nas últimas duas décadas, as NPs emergiram como uma nova classe de terapêutica, devido à sua capacidade de ser alvo e de ter baixa toxicidade.

As NPs são geralmente definidas como partículas que variam de 1 a 100 nm de tamanho. As propriedades desses materiais podem incluir alterações em pontos de fusão, áreas de superfície, propriedades ópticas específicas, forças mecânicas e magnetizações. Essas propriedades únicas os tornam atraentes para várias aplicações industriais e médicas. Nas últimas duas décadas, tornaram-se relevantes no campo da medicina regenerativa (36). Muitos processos biológicos ocorrem através de mecanismos que atuam fundamentalmente na escala nanométrica. Assim, materiais

como NPs podem ser usados como ferramentas únicas para processos de administração de fármacos, imagens, detecção e sondagem (37). No contexto da cicatrização de feridas, as propriedades especiais de NPs se destacam, como a condutividade elétrica, atividade antimicrobiana, alta relação superfície/volume e contração, tornando assim, seu uso versátil. Nas seções a seguir, falaremos especificamente de algumas terapias baseadas em NPs que estão sendo submetidas ao desenvolvimento pré-clínico ou no uso clínico atual.

Lipossomas

Os lipossomas contêm vesículas artificiais de fosfolípidos que podem proteger as drogas de estímulos externos e possuem algumas características importantes, como a segurança biológica e a biocompatibilidade. São um sistema versátil de administração de fármaco devido à facilidade de entrega de proteínas. Também são veículos de drogas bem conhecidos e, portanto, a aplicação de medicamentos na forma lipossômica foi submetida à pesquisa por um tempo significativo. São biocompatíveis, permitem a administração intracelular, modulação de tamanho, carga e das propriedades da superfície celular (38). Demonstrou-se que a perda de co-receptores do fator de crescimento em pacientes diabéticos leva à resistência ao fator de crescimento (39), o que pode impedir a eficácia de tratamentos do fator de crescimento para induzir angiogênese e cicatrização de feridas. Um método para superar esta resistência é fornecer um co-receptor em um proteolipossoma juntamente com os fatores de crescimento. Isto foi testado em um modelo de rato diabético e mostrou melhora da cicatrização de feridas diabéticas (39, 40) e melhora da revascularização isquêmica (39-42) .

Nanopartículas lipídicas

Existem vários NPs lipídicas, que mostraram ser promissoras para o tratamento da doença vascular periférica e da isquemia dos membros críticos (43). Por exemplo, as Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são um novo sistema de administração farmacêutica com um núcleo lipídico sólido estabilizado por surfactantes, que podem solubilizar moléculas lipofílicas. Esses SLNs foram testados para fornecer moléculas bioativas como opióides como a morfina (44), resveratrol (45) e sulfadiazina de prata (46) para cicatrização de feridas (47). Os exossomos são outra forma de NPs lipídicas produzidas por células e demonstraram ser eficazes para cicatrização de feridas (48).

Nanopartículas biocerâmicas

Um suporte compósito de nanofibras de Poly (caprolactone) (PCL) / gelatina contendo partículas biocerâmicas à base de silicatos (Nagelschmidite, NAGEL, $\text{Ca}_7\text{P}_2\text{Si}_2\text{O}_{16}$) foi estudado para promover a cicatrização de feridas em pacientes diabéticos. As partículas biocerâmicas do NAGEL foram bem distribuídas no interior das nanofibras de PCL / gelatina via processo de co-eletrofição e os íons Silício mantiveram uma liberação sustentada dos arcabouços compostos durante o processo de degradação. Os suportes nanofibrosos promoveram significativamente adesão, proliferação e migração de células endoteliais de veias umbilicais humanas (HUVECs) e queratinócitos (HaCaTs) *in vitro*. O estudo *in vivo* demonstrou que os scaffolds induziram distintamente a angiogênese, deposição de colágeno e reepitelização nos locais da ferida do modelo de camundongos diabéticos, bem como inibiram a reação inflamatória.

O mecanismo para suporte de nanofibrosos acelerando a cicatrização de feridas diabéticas está relacionado à ativação da transição epitelial à mesênquima (EMT) e endotelial à transição

Artigo original

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,

Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 25 (Especial), 2018, pp. 70-105.

mesenquimal (EndMT) *in vivo* e *in vitro*. Esses resultados sugerem que os íons Si liberados e a estrutura nanofibrosa dos scaffolds têm um efeito sinérgico na melhoria da eficiência da cicatrização de feridas diabéticas, abrindo caminho para o desenvolvimento de Biomateriais funcionais para engenharia de tecidos e aplicações de cicatrização de feridas.

A fim de estimular a regeneração tecidual para cicatrização de feridas crônicas, um novo tipo de estrutura compósita nanofibrosa contendo partículas de biocerâmicos à base de silicatos (Nagelschmidite, NAGEL, $\text{Ca}_7\text{P}_2\text{Si}_2\text{O}_{16}$) foi preparada através do processo de co-eletrofiação. A estratégia de introduzir quantidades controláveis de íons terapêuticos em vez de arregar medicamentos caros e fatores de crescimento em coberturas compostas nanofibrosas, fornecem novas opções para Biomateriais bioativos.

Scaffolds de uretano poli (tiocetal)

Os pesquisadores desenvolveram scaffolds de uretano poli (tiocetal) (PTK-UR) que liberam nanopartículas micelares sensíveis ao siRNA, localmente dentro de feridas após a degradação do scaffold por meio de espécies reativas de oxigênio (ROS). O termo “scaffold”, original da língua inglesa, significa um suporte ou um andaime adequado para hospedar componentes biológicos, assegurando a sua permanência no local da lesão e auxiliando a sua ação. Assim, os “scaffolds” devem alojar células-tronco, fatores de crescimento, proteínas e outros componentes que participam da regeneração do tecido humano lesionado. Os autores estudaram a expressão da proteína 2 do domínio da prolil hidroxilase (PHD2), que se mostrou ser regulada positivamente em úlceras diabéticas clínicas. O PHD2 é geralmente inativado sob condições hipóxicas, o que

impede que ele facilite a degradação do HIF-1 α . Por sua vez, isso leva à expressão de múltiplas citocinas pró-angiogênicas, incluindo VEGF, Ang-1 e SDF-1 (51) .

Referências

1. Dwivedi C, Pandey H, C Pandey A, W Ramteke P. Nanofibre based smart pharmaceutical scaffolds for wound repair and regenerations. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(11):1460-71.
2. Das S, Baker AB. Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2016;4:82.
3. Karim Haidar M, Eroglu H. Nanofibers: New Insights for Drug Delivery and Tissue Engineering. *Current topics in medicinal chemistry*. 2017;17(13):1564-79.
4. Berthet M, Gauthier Y, Lacroix C, Verrier B, Monge C. Nanoparticle-Based Dressing: The Future of Wound Treatment? *Trends in biotechnology*. 2017;35(8):770-84.
5. Das RK, Kasoju N, Bora U. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2010;6(1):153-60.
6. Pires ALR, Bierhalz AC, Moraes ÂM. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. *Química nova*. 2015;38(7):957-71.
7. Sou K, Inenaga S, Takeoka S, Tsuchida E. Loading of curcumin into macrophages using lipid-based nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*. 2008;352(1-2):287-93.
8. Almeida Sd, PROENÇA CE, SANO SM, RIBEIRO JF. Cerrado: espécies vegetais úteis. Planaltina: Embrapa-CPAC. 1998;464.
9. Zimmermann M, Raiser AG, da Trindade Barbosa AL, Novosad D, Steffen RPB, Lukarsewsk R, et al. Teste de biocompatibilidade e resistência de membranas de látex em cães. *Ciência Rural*. 2007;37(6):1719-23.
10. Frade MC, Cursi IB, Andrade FF, Coutinho-Netto J, Barbetta FM, Foss NT. Management of diabetic skin wounds with a natural latex biomembrane. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2004;32(4):157-62.

11. Mrué F. Neoformação tecidual induzida por biomembrana de látex natural com polilisina: aplicabilidade na neoformação esofágica e da parede abdominal. Estudo experimental em cães 2000.
12. Nunes GAMdA, Reis MdCd, Rosa MFF, Peixoto LRT, Rocha AFd, Rosa SdSRF. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. *Research on Biomedical Engineering*. 2016;32(1):3-13.
13. Vasconcelos MS, Souza TF, Figueiredo IS, Sousa ET, Sousa FD, Moreira RA, et al. A phytomodulatory hydrogel with enhanced healing effects. *Phytotherapy Research*. 2018.
14. Borges FA, Filho EdA, Miranda MCR, dos Santos ML, Herculano RD, Guastaldi AC. Natural rubber latex coated with calcium phosphate for biomedical application. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2015;26(17):1256-68.
15. Machado EG, Issa JPM, de Figueiredo FAT, dos Santos GR, Galdeano EA, Alves MC, et al. A new heterologous fibrin sealant as scaffold to recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and natural latex proteins for the repair of tibial bone defects. *Acta histochemica*. 2015;117(3):288-96.
16. Pogorelov A, Gavriluk V, Pogorelova V, Gavriluk B. Scanning Electron Microscopy of Biosynthetic Wound Dressings *Biocol. Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012;154(1):167-70. DOI <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1900-8>.
17. de Oliveira JAA, Hyppolito MA, Netto JC, Mrué F. Miringoplastia com a utilização de um novo material biossintético. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(5):649-55.
18. Mrue F, Netto JC, Ceneviva R, Lachat JJ, Thomazini JA, Tambelini H. Evaluation of the biocompatibility of a new biomembrane. *Materials research*. 2004;7(2):277-83.
19. Rolland J, O'hehir R. Latex allergy: a model for therapy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(6):898-912.
20. Sader SL, Coutinho-Netto J, Barbieri Neto J, Mazzetto SoA, Alves Júnior P, Vanni JC, et al. Substituição parcial do pericárdio de cães por membrana de látex natural. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2000;15(4):338-44.
21. Frade M, de Assis R, Coutinho-Netto J, Andrade T, Foss NT. Biomembrana vegetal na cicatrização de úlceras venosas crônicas. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):45-51.
22. Balabanian CA, Coutinho-Netto J, Lamano-Carvalho TL, Lacerda SA, Brentegani LG. Biocompatibility of natural latex implanted into dental alveolus of rats. *Journal of Oral Science*. 2006;48(4):201-5.

23. Domingos AL, Tucci Jr S, Garcia SB, Bessa Jr Jd, Cologna AJ, Martins AC. Use of a latex biomembrane for bladder augmentation in a rabbit model: biocompatibility, clinical and histological outcomes. *International braz j urol.* 2009;35(2):217-26.
24. Frade MAC, Valverde RV, De Assis RVC, Coutinho-Netto J, Foss NT. Chronic phlebopathic cutaneous ulcer: a therapeutic proposal. *International journal of dermatology.* 2001;40(3):238-40.
25. Frade MAC, Netto JC, Gomes FG, Mazzucato EL, de Andrade TAM, Foss NT. Curativo de biomembrana vegetal e hipersensibilidade. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2011;86(5):885.
26. Frade MAC, Salathiel AM, Mazzucato EL, Netto JC, Foss NT. La biomembrana natural como una nueva propuesta para el tratamiento de úlceras de presión. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana.* 2006;34(3):137-42.
27. Chotigeat W, Duangchu S, Wititsuwannakun R, Phongdara A. Cloning and characterization of pectate lyase from *Hevea brasiliensis*. *Plant Physiology and Biochemistry.* 2009;47(4):243-7.
28. Hussain Z, Thu HE, Ng S-F, Khan S, Katas H. Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: A review of new trends and state-of-the-art. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2017;150:223-41.
29. Hussain Z, Thu HE, Shuid AN, Katas H, Hussain F. Recent advances in polymer-based wound dressings for the treatment of diabetic foot ulcer: an overview of state-of-the-art. *Current drug targets.* 2017.
30. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings—a review. *Biomedicine.* 2015;5(4).
31. Silveira C, Pessanha C, Lourenço M, Neves Júnior I, Menezes F, Kaplan M. Antimicrobial activity of *Syagrus oleracea* and *Mauritia vinifera* fruits. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2005;15(2):143-8.
32. de Rosso VV, Mercadante AZ. Identification and quantification of carotenoids, by HPLC-PDA-MS/MS, from Amazonian fruits. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2007;55(13):5062-72. Epub 2007/05/29.
33. Das S, Majid M, Baker AB. Syndecan-4 enhances PDGF-BB activity in diabetic wound healing. *Acta biomaterialia.* 2016;42:56-65.

34. Sahoo S, Parveen S, Panda J. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2007;3(1):20-31.
35. Zhou EH, Watson C, Pizzo R, Cohen J, Dang Q, Ferreira de Barros PM, et al. Assessing the impact of engineered nanoparticles on wound healing using a novel in vitro bioassay. *Nanomedicine*. 2014;9(18):2803-15.
36. McLaughlin S, Podrebarac J, Ruel M, Suuronen EJ, McNeill B, Alarcon EI. Nano-engineered biomaterials for tissue regeneration: what has been achieved so far? *Frontiers in Materials*. 2016;3:27.
37. Wang EC, Wang AZ. Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology. *Integrative Biology*. 2014;6(1):9-26.
39. Das S, Singh G, Baker AB. Overcoming disease-induced growth factor resistance in therapeutic angiogenesis using recombinant co-receptors delivered by a liposomal system. *Biomaterials*. 2014;35(1):196-205.
40. Das S, Singh G, Majid M, Sherman MB, Mukhopadhyay S, Wright CS, et al. Syndesome therapeutics for enhancing diabetic wound healing. *Advanced healthcare materials*. 2016;5(17):2248-60.
41. Das S, Monteforte AJ, Singh G, Majid M, Sherman MB, Dunn AK, et al. Syndecan-4 Enhances Therapeutic Angiogenesis after Hind Limb Ischemia in Mice with Type 2 Diabetes. *Advanced healthcare materials*. 2016;5(9):1008-13.
42. Jang E, Albadawi H, Watkins MT, Edelman ER, Baker AB. Syndecan-4 proteoliposomes enhance fibroblast growth factor-2 (FGF-2)-induced proliferation, migration, and neovascularization of ischemic muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(5):1679-84.
43. Tu C, Das S, Baker AB, Zoldan J, Suggs LJ. Nanoscale strategies: treatment for peripheral vascular disease and critical limb ischemia. *ACS nano*. 2015;9(4):3436-52.
44. Küchler S, Wolf NB, Heilmann S, Weindl G, Helfmann J, Yahya MM, et al. 3D-wound healing model: influence of morphine and solid lipid nanoparticles. *Journal of biotechnology*. 2010;148(1):24-30.
45. Gokce EH, Korkmaz E, Delleria E, Sandri G, Bonferoni MC, Ozer O. Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers: evaluation of antioxidant potential for dermal applications. *International journal of nanomedicine*. 2012;7:1841.

46. Sandri G, Bonferoni MC, D’Autilia F, Rossi S, Ferrari F, Grisoli P, et al. Wound dressings based on silver sulfadiazine solid lipid nanoparticles for tissue repairing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;84(1):84-90.
47. Kùchler S, Herrmann W, Panek-Minkin G, Blaschke T, Zoschke C, Kramer KD, et al. SLN for topical application in skin diseases—Characterization of drug–carrier and carrier–target interactions. *International journal of pharmaceutics*. 2010;390(2):225-33.
48. Rani S, Ritter T. The Exosome-A Naturally Secreted Nanoparticle and its Application to Wound Healing. *Advanced materials*. 2016;28(27):5542-52.
49. Kim JE, Lee JH, Kim SH, Jung Y. Skin regeneration with self-assembled peptide hydrogels conjugated with substance P in a diabetic rat model. *Tissue Engineering Part A*. 2018;24(1-2):21-33.
50. Zhu F, Liu D, Zhang H, Xu J, Peng Y, Zhong Q, et al. Effect of substance P combined with epidermal stem cells on wound healing and nerve regeneration in rats with diabetes mellitus. *Zhonghua shao shang za zhi= Zhonghua shaoshang zazhi= Chinese journal of burns*. 2012;28(1):25-31.
51. Martin JR, Nelson CE, Gupta MK, Yu F, Sarett SM, Hocking KM, et al. Local Delivery of PHD2 siRNA from ROS-Degradable Scaffolds to Promote Diabetic Wound Healing. *Advanced healthcare materials*. 2016;5(21):2751-7.
52. Aquino JdS, Soares JKB, Magnani M, Stamford TCM, Mascarenhas RdJ, Tavares RL, et al. Effects of dietary brazilian palm oil (*Mauritia flexuosa* L.) on cholesterol profile and vitamin A and E status of rats. *Molecules*. 2015;20(5):9054-70.
53. Zanatta CF, Mitjans M, Urgatondo V, Rocha-Filho PA, Vinardell MP. Photoprotective potential of emulsions formulated with Buriti oil (*Mauritia flexuosa*) against UV irradiation on keratinocytes and fibroblasts cell lines. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2010;48(1):70-5. Epub 2009/09/22.
54. Case C, Lares M, Palma A, Brito S, Pérez E, Schroeder M. Blood glucose and serum lipid levels in the Venezuelan Warao tribe: Possible relationship with moriche fruit (*Mauritia Flexuosa* L.) intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2007;17(1):e1-e2.

Artigo original

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,
Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 25 (Especial), 2018, pp. 70-105.

55. Koolen HH, Soares ER, da Silva FM, de Oliveira AA, de Souza AQ, de Medeiros LS, et al. Mauritic acid: a new dammarane triterpene from the roots of *Mauritia flexuosa* Lf (Arecaceae). *Natural product research*. 2013;27(22):2118-25.
56. Bataglion GA, da Silva FM, Eberlin MN, Koolen HH. Simultaneous quantification of phenolic compounds in buriti fruit (*Mauritia flexuosa* Lf) by ultra-high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Food research international*. 2014;66:396-400.
57. Lee S-H, Jeon Y-J. Anti-diabetic effects of brown algae derived phlorotannins, marine polyphenols through diverse mechanisms. *Fitoterapia*. 2013;86:129-36.
58. Batista J, Silva A, Rodrigues C, Costa K, Oliveira A, Paiva E, et al. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. *Arquivo do Instituto Biológico*. 2010;77(3):441-7.