Nanotecnologia aplicada a Farmácia: Revisão das aplicações da nanotecnologia na formulação de medicamentos e no tratamento de feridas crônicas.

Autor(res)

Alanna Nascimento Delgado Mota
Kéldan Wagno Souza Moreira
Davi Alves Beserra De Santana

Categoria do Trabalho

Trabalho Acadêmico

Instituição

FACULDADE ANHANGUERA DE IMPERATRIZ

Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano e forma uma barreira protetora que evita a perca da água, regula a temperatura corporal, evita a invasão de microrganismos e elimina toxinas por meio do suor. Ela tem duas camadas, a epiderme e a derme que são sustentadas pela hipoderme, nessas camadas estão as glândulas, vasos sanguíneos, nervos sensoriais e as células do tecido conjuntivo. As feridas são lesões que causam rupturas nessas camadas, impossibilitando que o local acometido exerça a sua função biológica (Wang et al., 2021).

As feridas crônicas surgem como um desafio no dia a dia clínico, afetando milhares de pessoas em todo o mundo e causando um impacto negativo na qualidade de vida do individuo. As lesões crônicas podem ser caracterizadas por um processo de cicatrização que é prolongado e que persiste por um período mínimo de três meses, porém, algumas podem durar anos ou até mesmo décadas sem mostrar nenhum sinal de cura. O prevalecimento dessas condições é preocupante, pois estudos indicam que cerca de 5% da população em fase adulta nos países ocidentais sofrem com as feridas crônicas (Leite et al, 2022).

Geralmente as feridas crônicas estão ligadas a doenças comuns que acometem os idosos, sendo elas as causas prevalentes da ferida, além de dificultar no processo de cicatrização. As principais causas das feridas crônicas são doenças como hipertensão arterial, diabetes, insuficiência venosa crônica e diabetes. As lesões mais comuns por feridas crônicas são as lesões por pressão, úlceras crônicas e diabéticas (Leite et al, 2022).

O impacto das feridas crônicas vai além do aspecto físico pois pode afetar também o bem-estar psicológico do individuo. O desconforto, a dor e a aparência das lesões podem ocasionar sentimento como estagmatização e vergonha, causando posteriormente o isolamento e a discriminação social. Além do mais, a convivência nessas condições, pode gerar sintomas como ansiedade e depressão, impulsionando a condição de saúde do paciente. Dessa forma, a atenção ao tratamento dessas feridas deve ser mais abrangente, considerando não só os aspectos fisiológicos, mas também emocionais e sociais (Da Silva et al., 2023) .

Tradicionalmente o tratamento de feridas crônicas tem se concentrado em métodos convencionais como o uso de extrato de plantas, uso de aloe vera, vinca rosea e até mesmo de sanguessugas, auxiliando no desbridamento da ferida. Entretanto essas abordagens tem uma eficácia limitada, trazendo a necessidade outras opções terapêuticas como o uso da oxigenoterapia hiperbárica, tratamento de feridas por pressão negativa (melhorando a angiogênese) e o uso de curativos com polimeros tem propriedades físicas e biológicas de tecidos circundantes

(Nethi et al., 2019).
Algumas inovações para o tratamento de feridas crônicas tem ganhado destaque como o uso da nanotecnologia, que oferece possibilidades no que diz respeito ao desenvolvimento dos curativos e agentes antimicrobianos que podem ser eficazes na prevenção das infecções e auxiliando na cicatrização (Da Silva et al., 2023).
Este trabalho tem o objetivo de percorrer sobre a complexidade das feridas crônicas, suas causas, o seu impacto e as opções de tratamento disponíveis. Através de uma revisão integrativa da literatura serão discutidos os desafios enfrentados no tratamento das lesões e as inovações que podem ser usadas para oferecer novas oportunidades terapêuticas aos pacientes. Por fim, espera-se contribuir para uma melhor compreensão sobre o manejo das feridas crônicas, auxiliando em melhores resultados clínicos e uma qualidade de vida melhor aos pacientes acometidos por essa patologia.

Objetivo

O presente estudo busca realizar uma revisão de literatura científica com o objetivo de explorar o desenvolvimento de novas abordagens da aplicação da nanotecnologia no tratamento de feridas crônicas, usando as aplicações de nanopartículas e dispositivos para cicatrização de úlceras diabéticas e lesões de Leishmaniose e psoríase.
Espera-se, ao final, contribuir para uma compreensão mais aprofundada do tratamento das feridas crônicas, promovendo melhores resultados clínicos e uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes afetados ´por esse quadro clínico.

Material e Métodos

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, essa pesquisa foi estruturada com critérios de inclusão e exclusão, buscando manter atualidade dos dados coletados. As palavras chaves foram usadas para ajudar a filtrar o conteúdo mais recente sobre o tema, na intenção de que a análise dos artigos fosse mais abrangente sobre as inovações terapêuticas disponíveis. As palavras chaves usadas foram "nanotechnology" e "wound treatment" em inglês, e "nanotecnologia" e "tratamento de feridas" em português.
Já os critérios para a inclusão foram: Publicações em inglês e português, estudos clínicos e testes experimentais realizados nos últimos cinco anos e artigos que abordem diretamente o uso da nanotecnologia no tratamento de feridas, sempre com o foco em resultado clínicos e experimentais.
Além disso, também foram estabelecidos os critérios de exclusão, que são: Publicações em outras línguas diferentes de português e inglês, estudos que não se enquadram no período determinado de 5 anos, e revisões sistemáticas.
A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados acadêmicas como Google Acadêmico e PubMed, usando as palavras chave já mencionadas anteriormente. A análise dos dados coletados foi realizada de forma qualitativa, sempre buscando identificar resultados significativos e tendências relacionadas ao tema.

Resultados e Discussão

Nas últimas décadas a aplicação de nanotecnologia no tratamento de feridas tornou-se uma temática com gradativo interesse para a medicina contemporânea. Alguns estudos consideram as feridas crônicas como uma nova epidemia escondida e que afeta milhões de pessoas no mundo inteiro. Até 10% dos pacientes diabéticos possuem feridas difíceis de cicatrizar. As nanopartículas poliméricas, possuem propriedades físico-químicas modificáveis e surgem como recursos promissores na indústria farmacêutica. A versatilidade dessas nanopartículas que são originadas tanto de polímeros sintéticos quanto naturais, permite uma ampla gama de aplicações, desde a entrega direcionada de fármacos até o desenvolvimento de novos sistemas de liberação

controlada e prolongada. O tratamento de feridas usando as partículas em escala nanométrica para utilização tópica de fármacos tem como objetivo promover a cicatrização da lesão, reparar a função tecidual e eliminar a infecção (Atikin et al., 2019).

Na terapia de feridas, os nanomateriais podem ser usados de duas maneiras. Alguns nanomateriais possuem características que ajudam diretamente na cicatrização de feridas, como nanopartículas metálicas (MNPs) dentre elas as nanopartículas de prata (AgNPs), óxidos metálicos e nanopartículas de não metais e metaloides. Esses materiais podem atuar em diferentes fases do processo de cicatrização. Em contrapartida, outros nanomateriais, como nanopartículas orgânicas, são usados como veículos para transportar agentes terapêuticos para o local da ferida (Mihai et al., 2019; Hamdan et al., 2017)

As nanoformulações de nanopartículas de prata (AgNPs) demonstraram um grande potencial na cicatrização de feridas, especialmente quando combinadas com outros materiais de curativos, mostrando alta eficácia na eliminação de micróbios que podem causar infecções. Devido ao seu pequeno tamanho, as AgNPs possuem uma alta proporção de área de superfície em relação ao volume, o que possibilita a funcionalização de sua superfície com biomoléculas. Biomoléculas benéficas, como DNA e medicamentos, podem ser incorporadas a essas nanopartículas para aumentar sua atividade e prolongar seu tempo de circulação. Como resultado dessas propriedades, juntamente com sua atividade antimicrobiana de amplo espectro, as AgNPs são amplamente utilizadas como agentes tópicos em aplicações de cicatrização de feridas, frequentemente em combinação com outros materiais (Amaro, 2023)

Os lipossomas são nanopartículas formadas por membranas fosfolipídicas em meio aquoso, este nanomaterial é um carreador usado em liberação sustentada dos medicamentos. É utilizado na cicatrização de feridas e na regeneração tecidual, podem incorporar compostos hidrofóbicos na membrana lipídica e os hidrofílicos ficam incorporados no meio aquoso. Segundo testes realizados in vivo, foi observada a ação da pomada lipossomal deformável contendo ácido trans-retinóico e lipossomas deformáveis catiônicos de fator de crescimento epidérmico na cicatrização de queimaduras profundas em ratos. Os estudos relataram que a pomada incorporada com os dois lipossomas auxiliou na permeação cutânea, na liberação sustentada dos fármacos, aumentou a produção de colágeno, estimulou o fechamento das feridas e a deposição de ácido trans-retinóico e o fator de crescimento epidérmico na pele aumentou 2,9 e 18,8 vezes, respectivamente. Outras considerações indicaram que a combinação dos dois lipossomas causaram uma aceleração no processo de cicatrização e aumentaram sinérgicamente a proliferação e migração celular. A análise histológica confirmou que esses lipossomas promovem a formação de apêndices cutâneos (Lu et al., 2019).

Um estudo diferente apresentou a análise de um gel lipossomal flexível carreado com ácido trans-retinóico e betametasona usado para melhorar as lesões da psoríase. Foram realizados testes in vivo usando ratos, a pesquisa revelou que os lipossomas flexíveis apresentaram alto desempenho na permeação, retenção, encapsulamento e liberação sustentada de fármacos. Os dois lipossomas exerceram um efeito sinérgico melhorando o tratamento das lesões psoriáticas. A análise das células HaCAT (queratinócitos humanos imortalizados) demonstrou que os lipossomas são atóxicos e sua absorção celular depende do tempo (Wang et al., 2020).

O estudo realizado por Moreira et al., (2021) investigou o custo e a eficácia dos curativos a base de prata nanocristalina em relação ao uso da sulfadiazina de prata para tratar feridas em pacientes de um ambulatório. Os curativos cobrem as lesões, acelerando a cicatrização e protegendo de agressões externas. Foram realizados testes in vivo, com 100 pacientes entre 20 e 60 anos. O estudo demonstrou que as feridas obtiveram uma melhora significativa e uma cicatrização mais rápida usando o curativo a base de prata comparada a sulfadiazina de prata. Além disso, os curativos demonstraram ser uma alternativa com melhor custo benefício, pois devido sua eficácia

exigiu menos trocas de curativos.

Outra pesquisa, abordou o uso de hidrogel nanocompósito termossensível à base de gelatina exertada com plurônico e nanocurcumina como injetável para tratamento das feridas. Os nanogéis carreadores de curcumina apresentam uma boa compatibilidade biológica e estimulam a proliferação de fibroblastos. Foram realizados testes experimentais in vivo, e demonstraram que o uso de hidrogéis a base de curcumina pode acelerar a cicatrização e melhorar a qualidade das feridas (Dang et al., 2019).

Algumas evidências cientificas apoiam a ideia de que a angiogênese aumentada pode ajudar a melhorar a distribuição dos nutrientes e do oxigênio para os locais onde as feridas se encontram, auxiliando em uma cicatrização mais rápida. O uso da angiogênese para o tratamento dos pacientes com diabetes tem o potencial de se tornar algo promissor. Os exossomos, podem conduzir as proteínas e os fatores de crescimento até as células-alvo, onde elas tem a capacidade de promover efeitos diferentes. As células tronco mesenquimais provenientes da medula óssea, apresentam diversas vantagens como o isolamento, cultivo e purificação mais usuais na aplicação clínica. Estudos mostraram que os exossomos de medula óssea podem facilitar de forma significativa a neovascularização e também a capacidade de regenerar tecidos. Também existem estudos que relatam que as células tronco mesenquimais apresentam efeito cardioprotetor, pois inibe a lesão apoptótica dos cardiomiócitos (Hu et al., 2021).

Abdollahimajd et al., (2019) em um estudo realizado no Irã, com um curativo a base de quitosana, com dez pacientes que possuem Leishmaniose cutânea e que não tinham mais resultados com os tratamentos convencionais, mostrou-se promissor, foi utilizado um filme nanocomposto estéril de quitosana, que foi aplicado por baixo de gazes estéreis de vaselina por sete dias, tendo a sua troca a cada semana até que o processo de cicatrização fosse totalmente concluído. Após oito semanas de tratamento, alguns dos pacientes participantes apresentaram uma redução parcial significativa e outros apresentaram uma redução completa das feridas. Não havendo efeitos adversos, sangramento na remoção do curativo ou dor. Os atuais tratamentos para leishmaniose possuem uma certa toxicidade e uma resistência aos medicamentos atuais, dessa forma, o tratamento tópico com o uso da quitosana torna-se uma opção interessante.

Conclusão

A análise da aplicação da nanotecnologia no tratamento de feridas evidência seu potencial significativo como uma abordagem inovadora e eficaz. Os estudos têm demonstrado que a utilização de nanosistemas para a entrega de ingredientes ativos, demonstra melhorias notáveis em biocompatibilidade e aceleração do processo de cicatrização. Além do mais, a nanotecnologia facilita a administração tópica, garantindo maior biodisponibilidade e estabilidade dos compostos, enquanto minimiza os riscos associados à administração sistêmica. Apesar das limitações que ainda precisam ser abordadas, a pesquisa atual evidencia a nanotecnologia como uma ferramenta promissora na otimização do tratamento de feridas diabéticas. Com o contínuo avanço nesta área, espera-se que novas estratégias e nanosistemas possam ser desenvolvidos, proporcionando resultados ainda mais eficazes e seguros no cuidado de lesões diabéticas. Dessa forma, a nanotecnologia se configura como um aliado valioso na busca por soluções inovadoras para um problema de saúde amplamente reconhecido, trazendo consigo uma expectativa quanto a melhoria na qualidade de vida dos pacientes, que por muitas vezes sofrem limitações por conta das feridas.

Referências

ABDOLLAHIMAJD, Fahimeh et al. Chitosan-based biocompatible dressing for treatment of recalcitrant lesions of cutaneous leishmaniasis: A pilot clinical study. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, v. 85, p.

609, 2019.

AMARO, Ana Rita Martins. Nanotecnologia aplicada à regeneração de feridas. 2023. Tese de Doutorado.

Atkin L, Buko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, Romanelli M, Schultz GS, Tettelbach W. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. J Wound Care. 2019 Mar 1;23(Sup3a):S1-S50. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1. PMID: 30835604.

DA SILVA, Makcine Timm et al. Os desafios na conduta terapêutica em pacientes acometidos com feridas crônicas. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 27, n. 3, p. 1242-1268, 2023.

Dang, LH, Huynh, NT, Pham, NO et al. Plataforma de hidrogel nanocompósito de gelatina plurônica dispersa em nanocurcumina injetável para tratamento de feridas por queimadura. Bull Mater Sci 42 , 71 (2019). https://doi.org/10.1007/s12034-019-1745-0

HAMDAN, Suzana et al. Nanotechnology-driven therapeutic interventions in wound healing: potential uses and applications. ACS central science, v. 3, n. 3, p. 163-175, 2017.

HU, Yiqiang et al. Exosomes derived from pioglitazone-pretreated MSCs accelerate diabetic wound healing through enhancing angiogenesis. Journal of nanobiotechnology, v. 19, n. 1, p. 150, 2021.

LEITE, Viviane Vasconcelos et al. Tratamento de feridas crônicas com oleorresina de copaíba. 2022.

LU KJ , Wang W , Xu XL , Jin FY , Qi J , Wang XJ , Kang XQ , Zhu ML , Huang QL , Yu CH , You J , Du YZ . A dual deformable liposomal ointment functionalized with retinoic acid and epidermal growth factor for enhanced burn wound healing therapy. Biomater Sci. 2019 May 28;7(6):2372-2382. doi: 10.1039/c8bm01569d. PMID: 30916681

MIHAI, Mara Madalina et al. Nanomaterials for wound healing and infection control. Materials, v. 12, n. 13, p. 2176, 2019.

Moreira SS, Camargo MC, Caetano R, Alves MR, Itria A, Pereira TV, Lopes LC. Efficacy and costs of nanocrystalline silver dressings versus 1% silver sulfadiazine dressings to treat burns in adults in the outpatient setting: A randomized clinical trial. Burns. 2021 May;48(3):568-576. doi: 10.1016/j.burns.2021.05.014. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34688520.

NETHI, Susheel Kumar et al. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. Biomaterials science, v. 7, n. 7, p. 2652-2674, 2019.

WANG W, Shu GF, Lu KJ, Xu XL, Sun MC, Qi J, Huang QL, Tan WQ, Du YZ. Flexible liposomal gel dual-loaded with all-trans retinoic acid and betamethasone for enhanced therapeutic efficiency of psoriasis. J Nanobiotechnology. 2020 May 24;18(1):80. doi: 10.1186/s12951-020-00635-0. PMID: 32448273

WANG Menglei, Huang X, Zheng H, Tang Y, Zeng K, Shao L, Li L. Nanomaterials applied in wound healing:

Mechanisms, limitations and perspectives. J Control Release. 2021 Sep 10;337:236-247. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.07.017.PMID: 34273419.