FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

Trabalho de Conclusão de Curso

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO E DIRECIONAMENTO DE BIOINSUMOS PARA O TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

GABRIELLE ARRUDA SOUSA
TEOFILHO AQUINO PAIVA

Campina Grande

2023

GABRIELLE ARRUDA SOUSA
TEOFILHO AQUINO PAIVA

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO E DIRECIONAMENTO DE BIOINSUMOS PARA O TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

Orientadora: Prof. Dra Wilma Raianny Vieira Rocha

Campina Grande

2023

FACULDADE REBOUÇAS® DE CAMPINA GRANDE

GABRIELLE ARRUDA SOUSA

TEOFILHO AQUINO PAIVA

NOVAS PERSPECTIVAS EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO E DIRECIONAMENTO DE BIOPRODUTOS PARA O TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharéis em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 20 de outubro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Wilma Raianny Vieira da Rocha

Profª. Drª. Wilma Raianny Vieira Rocha

(Orientador - Faculdade Rebouças)

Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

Profª. Drª. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

(Examinadora Externa – UEPB)

Katharina R. de Lima Porto Ramos

Profª. Drª. Katharina Rodrigues de Lima Porto

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

ARTIGO

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO E DIRECIONAMENTO DE BIOINUMOS PARA O TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

Gabrielle Arruda Sousa[1]
Teofilho Aquino Paiva[2]
Orientadora: Wilma Raianny Vieira Rocha

RESUMO

A pele, como o maior órgão do corpo humano, desempenha um papel importante como uma barreira multifuncional, proporcionando funções imunológicas, sensoriais e protetoras. Devido à exposição constante ao ambiente externo, a pele está sujeita a fatores externos que podem resultar em diversos tipos de danos e lesões sistêmicas. O processo de cicatrização dessas lesões é prolongado e complexo, muitas vezes propenso a infecções e outras complicações. Para superar as limitações do tratamento convencional de lesões, as inovações no campo da microfabricação surgem como um domínio promissor na busca por abordagens terapêuticas mais eficazes. Os Sistemas de Liberação de Medicamentos (SLM) englobam formulações ou dispositivos que permitem a entrega seletiva de uma substância ativa para um local específico no corpo. Esta pesquisa investigou, por meio de uma revisão integrativa, as novas perspectivas em sistemas de liberação e direcionamento de bionsumos para o tratamento de lesões. Após a análise de 234 artigos, 18 estudos foram selecionados e lidos na íntegra. Com base nos resultados apresentados, formulações como lipossomas, hidrogéis, nanofibras, nanocelulose bacteriana, nanoemulsões, sistemas auto-nanoemulsificantes (SNEDDSs) e nanopartículas (NPs). Tais sistemas oferecem diversas vantagens, incluindo alta eficácia de liberação, prolongada biodisponibilidade, baixa toxicidade e aprimoramento das propriedades físico-químicas dos bioinsumos, minimizando a ocorrência de efeitos adversos e reduzindo a formação de lesões secundárias e cicatrizes. No entanto, novos sistemas aplicados aos bioinsumos requerem investigações adicionais para otimizar sua eficácia clínica. Portanto, a continuidade das pesquisas na exploração de novos bioinsumos e sistemas de liberação é essencial para perpetuar os avanços no tratamento de lesões cutâneas, contribuindo para a evolução contínua da prática clínica.

Palavras-chave: Bioinsumos**;** Lesões cutâneas; Sistemas de liberação de medicamentos; Liberação controlada de medicamentos; Atividade farmacológica.

ABSTRACT

The skin, as the largest organ in the human body, plays an important role as a multifunctional barrier, providing immune, sensory and protective functions. Due to constant exposure to the external environment, the skin is subject to external factors that can result in various types of damage and systemic injuries. The healing process of these injuries is prolonged and complex, often prone to infections and other complications. To overcome the limitations of conventional injury treatment, innovations in the field of microfabrication are emerging as a promising area in the search for more effective therapeutic approaches. Drug delivery systems (DLS) encompass formulations or devices that allow the selective release of an active substance at a specific site in the body. This research investigated, through an integrative review, the new perspectives on biosound delivery and targeting systems for the treatment of lesions. After analyzing 234 articles, 18 studies were selected and read in full. Based on the results presented, formulations such as liposomes, hydrogels, nanofibers, bacterial nanocellulose, nanoemulsions, self-nanoemulsifying systems (SNEDDSs) and nanoparticles (NPs). These systems offer several advantages, including high release efficiency, prolonged bioavailability, low toxicity and enhanced physicochemical properties of the biosupplements, minimizing the occurrence of adverse effects.

Keywords: Bioinputs, skin lesions; Drug release systems; Controlled drug release; Pharmacological activity.

1. INTRODUÇÃO

A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, desempenha uma função essencial ao atuar como uma barreira multifuncional, provida de capacidade imunológica, sensorial e protetora. Em virtude de sua constante exposição ao ambiente externo, a pele está sujeita a uma ampla gama de fatores exógenos, os quais podem culminar em diversos tipos de danos e lesões sistêmicas (KUEHN, 2007).

Desse modo, diante de uma lesão, torna-se necessário promover a restauração de sua integridade e função por meio do processo de cicatrização de feridas, visando restabelecer plenamente a função de barreira sistêmica (MONTEIRO-RIVIERE, 2010). Nesse contexto, a cicatrização de feridas se caracteriza como um processo complexo, envolvendo a atuação coordenada de mediadores e diversas células, culminando nas fases de hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (GILABERTE *et al*., 2016).

As lesões cutâneas, englobando feridas, queimaduras, úlceras e traumas, são ocorrências frequentes em diversos contextos. O processo de cicatrização dessas lesões se configura como uma etapa prolongada e intrincada, frequentemente sujeita a infecções e outras complicações. Nesse cenário, uma variedade de fatores, como mediadores sistêmicos, condições subjacentes (isso pode incluir, por exemplo, condições como diabetes, doenças vasculares, comprometimento imunológico, distúrbios metabólicos, entre outras) e a natureza da lesão, exerce influência sobre o processo de cicatrização de lesões cutâneas (ABDO, 2020).

Imerso nessa realidade, o tratamento convencional dessas lesões enfrenta uma série de desafios, sobretudo no contexto de feridas crônicas. Estas, com frequência, apresentam contaminação bacteriana, o que culmina na subsequente formação de biofilme, conferindo maior complexidade ao processo de cicatrização. Além disso, a multiplicação das células inflamatórias e a amplificação da produção de citocinas pró-inflamatórias contribuem para a manutenção do estado inflamatório (ABDO, 2020). Essas feridas, frequentemente, adentram um estado de inflamação patológica devido a um processo de cicatrização adiado, incompleto ou descoordenado (MIRÓ, 2012).

Para contornar as limitações do tratamento atual de lesões cutâneas, as inovações no campo da microfabricação emergem como um domínio de interesse na busca por abordagens terapêuticas mais eficazes (HAMDAN *et al*., 2017). Os Sistemas de de Medicamentos (SLM), conforme definidos na literatura, abrangem formulações ou dispositivos que possibilitam a entrega seletiva de uma substância ativa para um local específico no corpo. Isso permite que a substância atue de forma eficaz no local desejado, sendo liberada e distribuída de maneira controlada e direcionada, otimizando assim sua eficácia terapêutica (HAMDAN *et al*., 2017).

A habilidade de manipular estruturas em escala microscópica oferece perspectivas notáveis para otimizar a entrega de agentes terapêuticos diretamente no local afetado, resultando em uma amplificação da eficácia do tratamento (HELARY *et al.,* 2015). Nesse sentido, tais sistemas visam promover uma cicatrização eficaz e prevenir infecções bacterianas. Entre as formulações destacam-se nanopartículas lipídicas sólidas, lipossomas, microemulsões, hidrogéis e nanoemulsões (PATRA *et al.,* 2018). Essa variedade de sistemas vai desde nanossistemas até micropartículas com diâmetro de 100 µm, ambos desempenhando papéis fundamentais no desenvolvimento de diversos Sistemas de Liberação de Medicamentos (SLM) de relevância clínica (HAMDAN *et al.,* 2017).

Deste modo, esses avanços delineiam uma perspectiva promissora no campo da terapia para lesões cutâneas, fornecendo bases sólidas para o avanço das estratégias terapêuticas nesta área. Nesse contexto, esta revisão de escopo busca lançar luz a investigar e reunir as novas perspectivas em sistemas de liberação e direcionamento de bioinsumos para o tratamento de lesões cutâneas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Sistemas de Liberação para o Tratamento das Lesões Cutâneas

A inserção de materiais de grande porte no contexto da distribuição de medicamentos suscita uma série de desafios intrínsecos e multifacetados. Dentre esses, destacam-se a instabilidade in vivo, a baixa biodisponibilidade e solubilidade reduzida. Desse modo, emerge a necessidade de superar essas limitações relacionadas à entrega precisa ao alvo terapêutico e aos eventuais efeitos adversos dos medicamentos (MARTINHO, 2011).

Para superar tais limitações e aprimorar a eficácia terapêutica, a concepção e desenvolvimento de Sistemas de Distribuição de Medicamentos (DDS) constituem campos específicos multidisciplinares, fundamentados em diversas áreas, como a ciência dos materiais poliméricos, química de bioconjugação, biologia molecular e química farmacêutica (CARVALHO *et al.,* 2020). Essa abordagem visa otimizar a eficácia farmacológica de um fármaco, direcionando-o de forma precisa a um alvo local e regulando parâmetros como farmacodinâmica, farmacocinética, reconhecimento biológico, além de prevenir toxicidade não específica e imunogenicidade (VERMA, 2021).

Os Sistemas de Liberação de Fármacos (DDSs), que abrangem nanossistemas (1- 1000 nm) e microssistemas com dimensões aproximadas de 100 μm, desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de DDSs clinicamente eficazes (PARK, 2007). A farmacocinética e farmacodinâmica de um composto farmacêutico é fortemente influenciada por suas características físico-químicas, as quais, por sua vez, são moldadas pela formulação empregada para sua administração. Dessa forma, um DDS pode modular e otimizar a eficácia terapêutica de um fármaco, proporcionando benefícios que não são alcançáveis por meio de formulações convencionais, em virtude das propriedades dos materiais em escala micro e nano (CARVALHO *et al*., 2020).

Com efeito, muitos agentes terapêuticos tradicionais requerem uma redução na dose a fim de mitigar a toxicidade, o que, por sua vez, pode restringir a eficácia. Em contrapartida, em situações envolvendo agentes terapêuticos hidrofóbicos, a necessidade de solubilizantes tóxicos é imperativa (HUA *et al*., 2018).

Com base nisso, os Sistemas de Distribuição de Medicamentos (DDSs) destacam-se dos métodos convencionais em diversos aspectos, como tamanho, áresuperficial, biodistribuição, atoxicidade, farmacocinética e perfis de excreção dos agentes terapêuticos.

Nesse sentido, os DDSs se configuram como uma alternativa promissora para superar a baixa solubilidade, conferindo a capacidade de gerir a toxicidade limitante e reduzir a dependência de agentes solubilizantes potencialmente prejudiciais (DE MATTEIS *et al.,* 2018). Além disso, esses sistemas permitem a incorporação e transporte simultâneo de moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas (VERMA, 2021).

Desse modo, a introdução da micro e nanotecnologia abriu novas perspectivas para o desenvolvimento de Sistemas de Distribuição de Medicamentos (DDSs) voltados ao tratamento de lesões cutâneas. Estes incluem lipossomas, nanofibras, hidrogeis, nanoemulsões e nanopartículas lipídicas sólidas. Esses sistemas demonstraram eficácia em superar os desafios associados à terapia de lesões cutâneas. Em consequência, inúmeros estudos têm sido conduzidos com diferentes bioprodutos direcionados ao tratamento dessas condições (HUA *et al*., 2018).

2.1.1 Lipossomas

Os lipossomas são estruturas compostas principalmente por fosfolipídios, que têm demonstrado ser uma promissora ferramenta no campo da administração de medicamentos (Kammerlander *et al*., 2005). Devido à sua natureza anfifílica, essas vesículas lipídicas possuem uma camada externa composta por grupos hidrofílicos, enquanto a parte interna é formada por uma fase lipídica. Essa configuração única permite que os lipossomas acomodem substâncias tanto hidrofílicas quanto lipofílicas (MITRAGOTRI; BURKE; LANGER, 2014).

No contexto do tratamento de lesões cutâneas, os lipossomas têm se destacado como veículos eficazes. Evidências científicas indicam que essas estruturas podem proteger o agente terapêutico, proporcionando uma liberação controlada e sustentada ao local da lesão (MAZUR, 2017). Além disso, os lipossomas promovem a formação de uma barreira física na superfície da lesão, criando um ambiente úmido que favorece a cicatrização (PATTNI *et al.,* 2015).

As propriedades biocompatíveis e biodegradáveis dos lipossomas, juntamente com sua habilidade de carregar uma ampla variedade de substâncias terapêuticas, fazem deles uma opção promissora para o tratamento de lesões cutâneas (MANCA *et al*., 2016). A aplicação dessas estruturas inovadoras representa um avanço significativo no campo da medicina regenerativa, com o potencial de melhorar a eficácia dos tratamentos e, consequentemente, a qualidade de vida dos pacientes (NOGUEIRA, 2015).

2.1.2 Nanofibras

As nanofibras, originadas de cadeias poliméricas naturais e sintéticas, desempenham um papel fundamental na engenharia de tecidos (Jayarama *et al.,* 2013). Estas estruturas, ao assumirem a forma de folhas nanofibrosas ou estruturas 3D, são meticulosamente projetadas para emular a Matriz Extracelular (MEC). Dessa forma, proporcionam um ambiente propício à adesão celular e intensificam a interação célula-fármaco, apresentando-se como substitutos promissores para análogos dérmicos artificiais (HROMADKA *et al*., 2008).

Evidências científicas apontam que as nanofibras oferecem vantagens significativas. Sua alta área superficial e porosidade permitem a incorporação e liberação controlada de agentes terapêuticos (KAMBLE, 2017). Além disso, as nanofibras podem formar um ambiente favorável à cicatrização, ao criar uma barreira física sobre a lesão, mantendo-a úmida e protegida contra agentes externos (FILHO, 2014).

Desse modo, a capacidade de manipular as propriedades das nanofibras, como composição, morfologia e carga superficial, proporciona uma plataforma versátil para o desenvolvimento de sistemas de liberação específicos para diferentes tipos de lesões cutâneas (KAJDIČ, 2019).

2.1.3 Hidrogéis

Hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos capazes de absorver e reter quantidades consideráveis de água ou soluções aquosas. São amplamente reconhecidos na área biomédica devido às suas propriedades únicas e versatilidade em diversas aplicações, incluindo a cicatrização de lesões cutâneas (BHATTACHARYA *et al.,* 2012).

Suas propriedades físico-químicas desempenham um papel crucial nos sistemas de liberação para o tratamento de lesões cutâneas (PACHUAU, 2015). A capacidade de retenção de água dos hidrogéis proporciona um ambiente úmido essencial para a cicatrização eficaz da ferida, ao mesmo tempo em que previne a formação de crostas secas que poderiam interferir no processo de recuperação (BHATTACHARYA *et al.,* 2012).

Além disso, a porosidade controlável dos hidrogéis permite a incorporação e liberação gradual de agentes terapêuticos, promovendo uma entrega mais eficaz e prolongada dos fármacos. Ajustando-se a composição e a estrutura do hidrogel, é possível criar sistemas de liberação personalizados para atender a diferentes necessidades e tipos de lesões cutâneas (ANUMOLU *et al.*, 2011).

2.1.4 Nanocelulose

A nanocelulose é um biopolímero versátil e promissor obtido a partir da celulose, a qual é a substância principal encontrada em plantas e vegetais (Murugarren *et al*., 2022). Com dimensões nanométricas, a nanocelulose exibe propriedades físico-químicas notáveis, que a tornam uma candidata valiosa para aplicações biomédicas, incluindo sistemas de liberação no tratamento de lesões cutâneas (AJDARY *et al*., 2022).

A sua alta área superficial específica e a capacidade de formar géis e filmes resistentes a partir de soluções aquosas a tornam um material atrativo para o desenvolvimento de formulações de liberação controlada (KHINE, 2020). Além disso, a nanocelulose possui a capacidade de absorver e reter grandes quantidades de água, promovendo um ambiente úmido na superfície da lesão, condição essencial para o processo de cicatrização (ABEER, 2014).

A sua biocompatibilidade e biodegradabilidade são características fundamentais para a aplicação em sistemas de liberação destinados à pele, minimizando reações adversas e garantindo a segurança do paciente (AJDARY *et al*., 2022). Desse modo, a nanocelulose pode ser facilmente funcionalizada e combinada com outros agentes terapêuticos, potencializando ainda mais as suas capacidades de liberação de fármacos (ZUBIK, 2017).

2.1.5 Nanoemulsões

As nanoemulsões representam sistemas coloidais termodinamicamente estáveis, compostos por gotículas de óleo ou lipídicas dispersas em uma fase aquosa, tipicamente variando de 20 a 200 nanômetros de diâmetro (VIJAYA *et al*., 2022). Esta característica confere às nanoemulsões propriedades físico-químicas singulares que as tornam relevantes para aplicações terapêuticas, particularmente no tratamento de lesões cutâneas (ZHOU, 2018).

A dimensão das gotículas em nanoemulsões oferece uma área superficial ampliada, o que resulta em uma eficiente liberação e absorção de substâncias ativas. Adicionalmente, a estabilidade proporcionada por essa formulação previne a coalescência das gotículas, mantendo-as uniformemente distribuídas na formulação (ABBAS, 2015).

A possibilidade de encapsular agentes terapêuticos lipossolúveis no núcleo lipídico da nanoemulsão, aliada à capacidade de dissolver substâncias hidrofílicas na fase aquosa, a torna um veículo eficaz para o transporte de diferentes classes de fármacos (AUNGST, 2017). Além disso, as nanoemulsões são facilmente aplicáveis na pele, proporcionando uma cobertura homogênea da área afetada (VIJAYA et al., 2022).

Outro aspecto relevante é a capacidade de modulação da viscosidade das nanoemulsões, o que permite a adequação da formulação de acordo com a necessidade da lesão a ser tratada. A adição de tensoativos e estabilizantes adequados desempenha um papel importante na manutenção da estabilidade coloidal, assegurando a eficácia da formulação ao longo do tempo (ZHOU, 2018).

2.1.6 Nanopartículas lipídicas

Nanopartículas lipídicas são sistemas coloidais constituídos por lipídios e tensoativos que, devido à sua estrutura, apresentam uma capacidade única de encapsular e liberar agentes terapêuticos de forma controlada (MUKHERJEE, 2009). Essas partículas têm demonstrado grande potencial no desenvolvimento de sistemas de liberação para o tratamento de lesões cutâneas (GHASEMIYEH, 2018).

A matriz lipídica oferece uma proteção eficaz ao agente terapêutico encapsulado, preservando sua estabilidade e biodisponibilidade. Além disso, a natureza lipofílica das nanopartículas lipidicas permite a incorporação de fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis, ampliando assim a diversidade de substâncias que podem ser transportadas (FILHO, 2017).

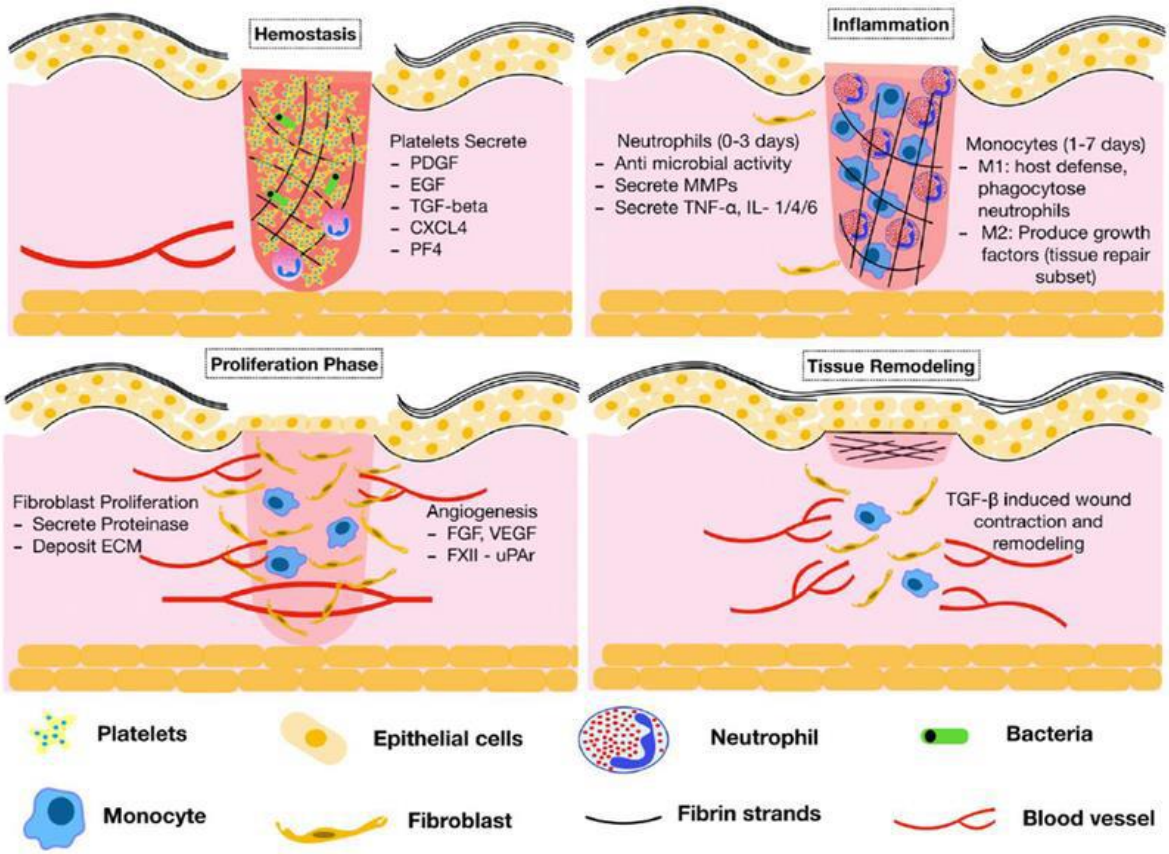
A estrutura flexível das nanopartículas lipídicas confere uma elevada capacidade de penetração nas camadas mais profundas da pele, facilitando a entrega precisa dos fármacos no local de ação. Isso resulta em uma eficácia terapêutica aumentada e minimiza a exposição de tecidos saudáveis a altas concentrações de medicamentos (PARHI, 2010).

Além disso, a superfície das nanopartículas lipídicas pode ser funcionalizada com moléculas específicas, como polímeros e ligantes direcionados, para aprimorar a especificidade do sistema de liberação. Essa capacidade de direcionamento ativo possibilita a entrega seletiva dos fármacos no local da lesão, otimizando a terapia e minimizando efeitos adversos (GHASEMIYEH, 2018).

2.2 Processo de Cicatrização das Lesões Cutâneas

A cicatrização de feridas representa um processo fundamental no organismo humano, composto por quatro fases interdependentes e essencias: Hemostasia; Inflamação; Proliferação e Remodelação (GUO *et al.,* 2010). Desse modo, o tempo requerido para a completa restauração varia consideralvelmente entre diferentes tipos de tecidos (VELNAR, 2009).

Figura 1. Fases da cicatrização de feridas



Fonte: Opneja, 2019

A hemostasia, um processo essencial para interromper a perda de sangue, é primariamente mediada pela adesão plaquetária e a coagulação sanguínea, que envolve uma série de reações fisiológicas (RANG, 2011). O início da coagulação se dá em células que expressam fatores teciduais (TF), tipicamente localizadas fora da vasculatura (HOFFMAN, 2003). Dessa forma, quando ocorre uma lesão vascular, as células que expressam TF, como os fibroblastos adventícios, entram em contato com o sangue e desencadeiam a formação do complexo TF com o fator VII (HIGGINS, 2016).

Posteriormente, as vias intrínsecas e extrínsecas convergem para uma rota comum que, em última instância, leva à formação de subunidades de fibrina. Essas subunidades se aglomeram em filamentos de fibrina que conectam as plaquetas e estabilizam o tampão (CHAUDHRY, 2021).

A fase inflamatória do processo é cuidadosamente regulada por diversos mediadores químicos, desempenhando um papel essencial na formação do coágulo e na contenção da perda de sangue. As células endoteliais, por exemplo, são ativadas

por meio da ciclooxigenase 2 (COX-2) e produzem prostaglandinas que desencadeiam a vasodilatação, a desagregação plaquetária e a síntese de leucotrienos (VELNAR, 2009).

Desse modo, quando agregadas, as plaquetas realizam a desgranulação, liberando potentes quimioatraentes para neutrófilos, macrófagos e linfócitos, dando início à fase exsudativa e de limpeza (GUO *et al*., 2010). Geralmente, os primeiros migrantes para a matriz de fibrina são os neutrófilos, atraídos por substâncias como o PDGF e outras citocinas. Estes desempenham um papel fundamental na "limpeza" do local da lesão, removendo detritos celulares, bactérias e materiais estranhos por meio da liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres reativos de oxigênio (RANG, 2021).

Na fase da Proliferação, após a redução do nível de células pró-inflamatórias e a conclusão da limpeza dos detritos, diferentes tipos celulares são recrutados para iniciar a produção de novo tecido. Neste processo, destacam-se a restauração da função estrutural do tecido, a angiogênese e a formação de tecido de granulação e epitelização (CHAUDHARY, 2015).

Os fibroblastos têm um papel central, sendo atraídos para a derme para a neovascularização e a deposição de colágeno. Eles transformam o coágulo em tecido de granulação, fornecendo suporte físico e nutricional para a reparação das camadas superiores. Ao mesmo tempo, os queratinócitos migram e se multiplicam na borda da ferida, estendendo o tapete epitelial recém-formado que compõe as diversas camadas da epiderme (BEN AMAR, 2014).

Na fase de remodelação, o tecido de granulação passa por um processo de transformação em tecido cicatricial, caracterizado pela maior concentração de fibras colágenas, menor presença de células e vasos (RANG, 2021). Inicialmente, o colágeno depositado segue uma orientação paralela à pele e é mais fino em comparação ao colágeno em pele não lesada. Este colágeno apresenta maior hidroxilação e glicosilação dos resíduos de lisina, o que resulta em uma textura mais delicada. Posteriormente, o colágeno tipo III é substituído pelo colágeno tipo I, conferindo ao tecido reparador maior resistência à tração, com uma organização mais espessa e alinhada ao longo das linhas de tensão da pele relaxada (HOFFMAN, 2003).

A atividade dessas enzimas é rigidamente controlada por inibidores enzimáticos específicos produzidos pelas próprias células do leito da ferida. Enquanto as MMPs são inibidas pelos TIMPs, a serina protease é regulada pelo inibidor da α1-protease e pela macroglobulina α2. Simultaneamente, os fibroblastos persistem na síntese de fibrilas de colágeno, as quais se agregam progressivamente ao longo do tempo, formando feixes maiores com ligações cruzadas covalentes estáveis, conferindo assim maior resistência ao colágeno. Estes processos contribuem para a restauração da integridade tecidual (MACNEIL, 2007).

2.3 Desafios do Tratamento Convencional de Lesões Cutâneas

O tratamento de lesões cutâneas crônicas, como também as fibroses ainda se destacam por sua dificuldade na adesão ao tratamento, devido a dor e o desconforto, como também o longo tempo de tratamento e a complexidade, diversos efeitos colaterais, altos custos, comorbidades e condições subjacentes. A fibrose na pele humana é caracterizada pelo surgimento das quelóides e das cicatrizes hipertróficas, que surgem após cirurgias, queimaduras e cortes em geral, assim causando deformidade, prurido e hiperestesia na área lesionada (CAÑEDO-DORANTES; CAÑEDO-AYALA, 2019).

Na cicatrização normal é possível identificar uma organização nos processos de remodelação tecidual, células mononucleares do sangue periférico e todas as vias de sinalização são acionadas de forma ordena, porém, quando há fibrose cutânea todo esse processo apresentam desregulação, na qual inclui a inflamação patológica, hiperprodução de colágeno, vias de sinalização alteradas e sem comunicação, transição epitelial- mesenquimal persistente e alterações dos componentes da membrana extracelular (CAÑEDO-DORANTES; CAÑEDO-AYALA, 2019).

Os distúrbios nos pés, como úlceras, infecções e gangrenas atingem cerca de 15 a 20% das pessoas portadoras da diabetes mellitus nos Estados Unidos, e infelizmente muitos desses pacientes precisam de amputação do membro lesionado, pois o seu tratamento e cicatrização são bem difíceis de serem alcançados. Estimativas mostram que 85% das amputações acontecem nos membros inferiores precedidas por úlceras nos pés (FRYKBERG, 2022).

A complicação que mais acomete esses pacientes com úlceras é a neuropatia periférica, na qual causa a dormência nos membros inferiores e sensações semelhantes a choques elétricos. Os tratamentos convencionais mais utilizados nesses casos é o controle da glicemia, perda de peso em pacientes com obesidade, aquecimento da área lesionada, uso de medicamentos anti-infecciosos, vasodilatadores e neurotróficos, porém o longo prazo de tratamento e os elevados custos de medicamentos e curativos dificultam o sucesso da terapia (WANG; ZHANG, 2022).

De acordo com o Ministério da Saúde (2016), o manejo clínico dessa patologia no Brasil consiste no uso de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios, como o paracetamol e o ibuprofeno. Porém, quando não há sucesso nessa terapia é indicado o uso de antidepressivos tricíclicos, como também uso do ácido valproico e da carbamazepina em baixas doses, mas é sabido que o uso desses medicamentos para alivio da dor e do desconforto pode trazer diversos malefícios para a condição de saúde do paciente, como um aumento de interações medicamentosas e um risco de teratogenicidade.

Outro desafio bastante preocupante no tratamento convencional de lesões cutâneas é a proliferação de organismos multirresistentes, o que causam diversas falhas no tratamento com antibióticos. Estudos demonstraram que as infecções por esses organismos aumentam drasticamente a recorrência das lesões e as amputações, como também a hiperglicemia afeta a atividade das células imunológicas contra a eliminação desses patógenos e em outros casos as infecções graves podem vir a causar hiperglicemia de estresse, e assim um abcesso necrosante pode se desenvolver em até 6 dias (LIU *et al*., 2022).

Com base nessas evidências acerca das dificuldades do tratamento convencional de lesões cutâneas surgem como alternativas promissoras os curativos inteligentes, pois os curativos convencionais devem ser trocados com frequência, o que pode causar lesões secundarias e retardar ainda mais o processo de cicatrização. Além disso, um curativo ideal deve permitir que o ambiente permaneça úmido, temperatura e valores de pH adequados, e que tenha uma remoção facilitada, sem causar danos as células da pele, e o principal que tenha capacidade antinfecciosa, ou seja, que possa fazer com que o ambiente permaneça livres de agentes infeciosos como bactérias e fungos (RAJU *et al*., 2022).

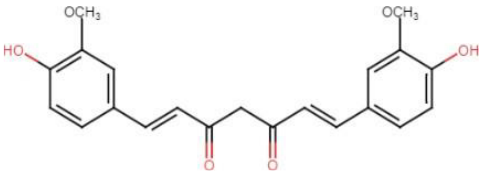
2.4 Bioinsumos para Tratamento de Lesões Cutâneas

Os bioinsumos são compostos derivados de produtos naturais, como vegetais e animais, e que conferem as características biodegradáveis e biocompatíveis, na qual são considerados componentes chaves na regeneração tecidual (GEEVARGHESE *et al*., 2022). Nos últimos anos os bioinsumos vêm sendo desenvolvidos para funcionalidades mais complexas e que abrange diversas áreas da ciência (BACKLUND *et al*., 2023).

Assim, sua biodegrabilidade e biocompatibilidade o torna totalmente aplicável a cicatrização de feridas, engenharia de tecidos, revestimentos de superfície e na suplementação da pele (REZVANI GHOMI *et al*., 2021).

3.3.1 Ácido garcinóico

Figura 2) Fórmula estrutural do Ácido Garcinóico

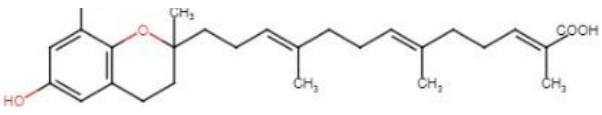


Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

O Ácido Garcinóico é um produto fitoquímico extraído das sementes da planta *Garcinia kola,* na qual apresenta propriedades anti-inflamatórias (Wallert *et al*., 2019). Também é conhecido como *trans* -13′-carboxi-δ-tocotrienol, o ácido garcinóico é um análogo da vitamina E, na qual os seus efeitos anti-inflamatórios acontecem por meio da inibição das expressões da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e da oxido nítrico sintase indutível (OLAJIDE *et al*., 2021).

3.3.2 Curcumina

Figura 3) Fórmula estrutural da Curcumina

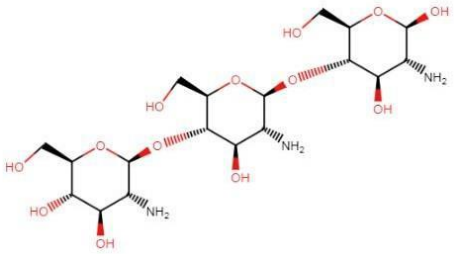


Fonte: Elaboração dos autores, 2023

A Curcumina é um dos constituintes do açafrão na qual é caracterizado como um polifenol lipídico com atividades antibacterianas e anti-inflamatórias, porém, sua baixa solubilidade aquosa e biodisponibilidade limitam o seu uso terapêutico. Assim, para tentar driblar essas dificuldades a curcumina foi incorporada a diversas tecnológicas como os polímeros e as nanopartículas. De acordo com Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, a curcumina é considerada como segura (KOTHA; LUTHRIA, 2019).

3.3.3 Quitosana

Figura 4) Fórmula estrutural da Quitosana

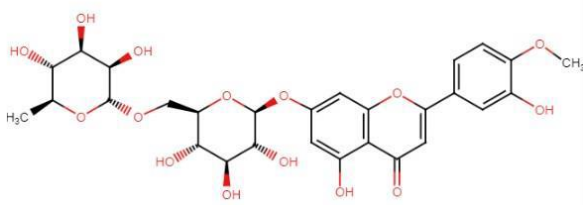


Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

A Quitosana é um polissacarídeo obtido a partir da desacetilização da quitina, que é facilmente encontrado em abundância em crustáceos, insetos e na parede celular de fungos. Possui sua cadeia de forma linear com unidades de *D* -glucosamina e *N* -acetil-glucosamina unidas por ligações glicosídicas. É considerado o único polissacarídeo com afinidade por moléculas aniônicas, devido ao seu agrupamento de amina (NH2) e os dois grupos hidroxílicos (OH), na qual a amina confere a quitosana uma natureza catiônica por meio da sua protonação em meios ácidos, essa peculiaridade infere essa afinidade por moléculas, e assim obtendo a capacidade de mucoadesividade (RIBEIRO *et al*., 2017).

3.3.4 Diosmina

Figura 5) Fórmula estrutural da Diosmina



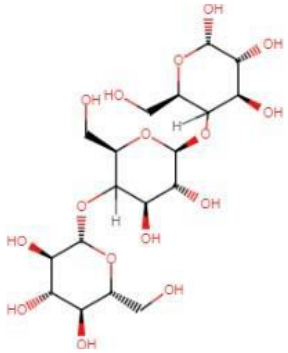
Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

A Diosmina é uma flavonóide derivado de frutas cítricas, que confere propriedades anti-inflamatórias e protegem o corpo dos radicais livres e de outras moléculas instáveis. O seu uso prevalente ocorre em feridas nos membros inferiores causadas por dificuldades na circulação sanguínea (HUWAIT; MOBASHIR, 2022).

Após a administração oral, a Diosmina é convertida em diosmetina para então ser absorvida e esterificada em conjugados glicuronídeos, e assim serão excretados na urina. Durante os testes de toxicidade percebeu-se um perfil de segurança ideal e tem o seu tratamento eficaz e seguro para várias patologias, incluindo o tratamento de lesões cutâneas (GERGES *et al*., 2022).

3.3.5 Beta-glucana

Figura 6) Fórmula estrutural da Beta-glucana



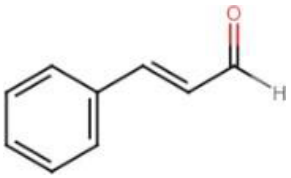
Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

A Beta-glucana é considerada um polissacarídeo derivado da parede celular de fungos, bactérias, leveduras e também de alguns cereais. Possuem estrutura linear central, porém há diferenças no ramo principal, na qual origina a beta-glucana de alto e baixo peso molecular. O seu extrato mostrou respostas positivas no controle de proliferação celular, como também na ativação do sistema imunológico (WANI *et al*., 2021).

Esse polissacarídeo também é comumente utilizado na indústria alimentícia por sua capacidade de formular géis e aumentar a viscosidade em substancias aquosas, como também apresenta uma ampla faixa de pH, temperatura e concentrações de sal (DU *et al*., 2019).

3.3.6 Cinamaldeído

Figura 7) Fórmula estrutural da Cinamaldeído

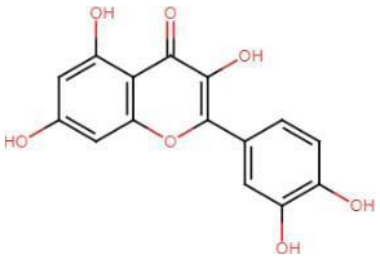


Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

O Cinamaldeído é um aromatizante derivado da canela e de outras espécies do gênero *Cinnamomum,* no qual constitui 98% do óleo essencial da casca da canela *(*ZHU *et al., 2017).* Demostra-se como agente antimicrobiano e antioxidante. Apresenta em sua estrutura dois locais de reação eletrofílicos, como também apresenta carbono beta na ligação dupla e carbono do grupo aldeído carbonila *(*WARSITO *et al., 2021).*

3.3.7 Quercetina

Figura 8) Fórmula estrutural da Quercetina



Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

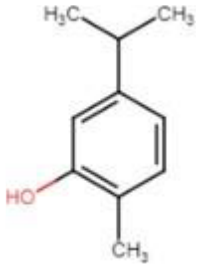
A Quercetina é um flavonóide que pode ser encontrada em maiores concentrações na cebola, aspargos e na alface vermelha, e que contém propriedades anti-inflamatórias e imunoprotetoras (DI PETRILLO *et al*., 2022).

Desse modo, desempenha um potencial bacteriano contra uma gama de cepas de bactérias, em destaque estão aquelas que acometem o sistema gastrointestinal,

respiratório, urinário e tegumentar. Essa característica está associada a presença dos grupos hidroxilas presentes na quercetina, que causam a ruptura das paredes celulares da bactéria, como também a interrupção na síntese de ácidos nucleicos (NGUYEN; BHATTACHARYA, 2022).

3.3.8 Óleo essencial do orégano

Figura 9) Fórmula estrutural do Óleo Essencial do Orégano



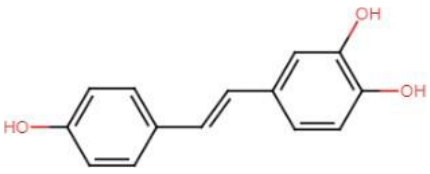
Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

O Óleo essencial do orégano é comumente conhecido devido ao seu efeito terapêutico antimicrobiano, como também suas propriedades antivirais e antifúngicas. Pode ser obtido através da destilação ou através da prensagem. Seus principais constituintes são os terpenos, aldeídos, álcool e os ésteres (LEYVA-LÓPEZ *et al*., 2017).

A sua atividade antimicrobiana acontece por meio de interferências na parede celular do fungo, como também podem atuar interferindo na síntese do ergosterol, que é um esterol muito importante para viabilidade celular (MEDEIROS *et al*., 2022).

3.3.9 Resveratrol

Figura 10) Fórmula estrutural do Resveratrol



Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

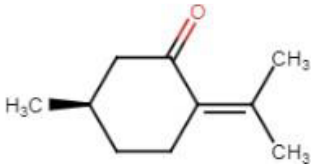
O Resveratrol é um fitoalexina polifenólica encontrado principalmente na casca e sementes da uva, como também pode ser facilmente encontrado no amendoim e frutas vermelhas. Sua molécula apresenta dois anéis de fenol (monofenol e o difenol), que estão ligados por uma ligação dupla de estireno. Seu potencial terapêutico baseia-

se em atividade anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetor (GALINIAK *et al*., 2019).

Vale ressaltar que o seu efeito predominante é antioxidante, pois o resveratrol tem a capacidade de proteger as células contra o estresse oxidativo, como também pode evitar a morte celular causada pela radiação dos raios UV. Na pele o resveratrol reduz a inflamação por meio do alvo fator nuclear-Kb (NFkB) e das expressões de citocinas pró-inflamatórias (HECKER *et al*., 2022).

3.3.10 Hortelã-pimenta

Figura 11) Fórmula estrutural da Hortelã-pimenta

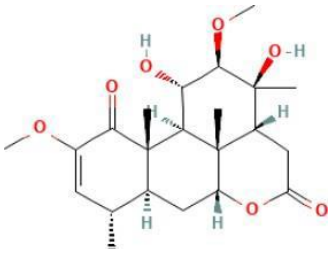


Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

A hortelã-pimenta é uma planta que pertence ao gênero taxonômica *Lamiaceae,* e pode ser encontrada principalmente nas regiões temperadas do mundo. O seu extrato contém propriedades antioxidantes e escolicidas. A hortelã-pimenta é constituído principalmente por mentol, mentona, neomentol, isomentona e também apresenta uma mistura de substâncias biologicamente ativas com efeitos anti-inflamatórios, antibacteriano e imunomodeladora (ZHAO *et a*l., 2022).

3.3.11 Cissus quadrangulares

Figura 12) Fórmula estrutural da *Cissus quadrangulares*



Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

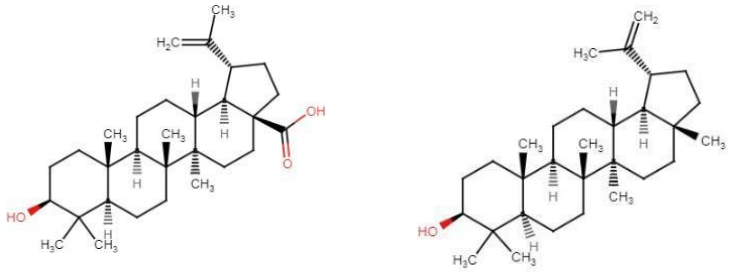
A planta *Cissus quadrangularis* pertence ao gênero da família *Vitaceae,* sendo mais abundante na África, Arábia, Sri Lanka, e a Índia. Essa planta é bastante utilizada

para o tratamento de úlceras peptídicas, escorbutos, queimaduras, feridas e distúrbios menstruais (BAFNA *et al*., 2021).

Estudos de toxicidade realizados com a *Cissus quadrangularis* indicaram que não há riscos de efeitos tóxicos em doses terapêuticas a longo prazo, bem como, estudos feitos a partir do extrato evidenciou sua atividade antimicrobiana, antiulcerosa e antioxidante (LEKSHMI *et al*., 2014).

3.3.12 Betulina e Lupeol

Figura 13) Fórmula estrutural da Betulina e Lupeol



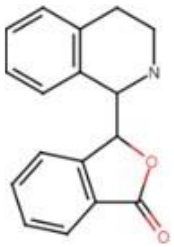
Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

A Betulina é um triterpenóide pentacíclico natural derivado da casca da bétula verrucosa, que faz parte da família *Lupan*. Possui atividade farmacológicas como antibacteriano, antiviral e é de grande interesse para as áreas farmacêuticas e medicas (DEMETS *et al*., 2022).

O Lupeol também é um triterpenóide, no entanto, é encontrado em vegetais como o repolho branco, pepino e pimenta, e em frutas como figo, manga e morango. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram sua ação sob as inflamações, toxicidade hepática e renal. Em estudos comparativos do Lupeol com a indometacina, foi observado atividades semelhantes quando utilizados de forma tópica para o tratamento das inflamações (SALIM, 2009).

3.3.13 Fumaria officinalis

Figura 14) Fórmula estrutural da *Fumaria officinalis*



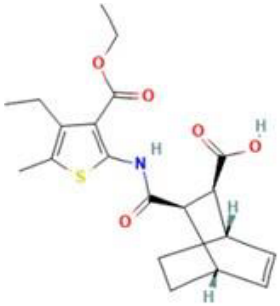
Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

A *Fumaria officinalis* é uma planta pertencente à família *Papaveraceae,* na qual é conhecida popularmente como fumaça da terra, e comumente utilizada em países do Mediterrâneo Oriental. Testes comprovaram sua eficácia como agente antioxidante, antimicrobiano e antiviral (RAAFAT; EL-ZAHABY, 2020).

Para melhores resultados e direcionamento a *fumaria officinalis* pode ser carregado diretamente em formulações de hidrogéis para a aplicação em cicatrização de feridas, assim podendo conferir a propriedades de liberação sustentada e atividades hemostáticas (YANG *et al*., 2023).

3.3.14 Oxytropis falcata bunge

Figura 14) Fórmula estrutural da *Oxytropis falcata bunge*



Fonte: Elaboracão dos autores. 2023.

A *Oxytropis falcata bunge* é uma planta da família *Leguminosae*, e é bastante conhecida na região Oeste devido as suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Até o presente momento 91 flavonoides foram insolados da planta, que incluem isoflavona, flavona, flavonona, homoisoflavonóide e o diidrocalona (ZHANG *et al*., 2019).

3. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura conduzida em setembro de 2023, utilizando um método científico composto por cinco etapas:

1. Definição do tema, a partir da identificação de uma problemática e a formulação de uma hipótese ou questão de pesquisa;
2. Seleção da amostra, após estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão;
3. Caracterização dos estudos;
4. Análise dos resultados, focalizando a identificação de semelhanças e divergências; e
5. Apresentação e discussão dos resultados.

Para guiar esta revisão, foi formulada a seguinte pergunta norteadora: "Quais são as inovações mais promissoras em sistemas de liberação e direcionamento de bioinsumos para o tratamento avançado de lesões cutâneas, e como elas impactam a eficácia terapêutica e a recuperação do paciente?"

A pesquisa de artigos científicos foi conduzida em periódicos indexados na base de dados Web of Science, utilizando termos indexados pelo Medical Subject Headings (MeSH), como "drug delivery", "drug release", "sustained release", "drug eluting", "controlled release", "delivery system", "antibiotics", "anti-inflammatory", "skin injuries" e "skin wounds", combinados através do operador booleano AND e OR.

Os critérios de inclusão foram definidos como artigos publicados em português, inglês e espanhol, na íntegra, que abordassem a temática desta revisão integrativa e que estivessem publicados e indexados nos referidos bancos de dados entre 2019 e 2023. Foram excluídas teses, dissertações, cartas ao editor e textos incompletos.

A estratégia de busca resultou em 234 artigos. Após a leitura de títulos e resumos, 42 estudos foram selecionados. Destes, 18 atenderam aos critérios de inclusão e foram lidos na íntegra.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de apresentar os resultados deste estudo de forma abrangente, procedeu-se à síntese dos artigos selecionados, consolidando os dados no quadro subsequente.

Quadro 1. Pesquisas utilizando Sistemas de Liberação de Medicamentos no tratamento de lesões cutâneas.

Sistemas de Liberação de Medicamentos (SLM)	Bioinsumo utilizado	Via desejadade administração	Liberação *in vitro*	Atividade *in vivo*	Resultado principal	Ref.
Hidrogel	Curcumina; Quitosona	Transdérmica	-	88,1% do composto foramliberados em 9 dias.	Liberação sustentada; Deposição de colágeno; Angiogênese; Ausência de citotoxidade	Hu *et al.*, (2021)
Hidrogel	Quitosana	Transdérmica			Neovascularização; Regeneração tecidual	Lu *et al.*, (2022)
Nanoemulsão	Diosmina	Transdérmica	Liberação sustentada aolongo de um período de tempo de 24 horas.	-	Ausência de toxicidade; Efeitos anti-inflamatórios	Anwer *et al.*, (2023)
Lipossomas	Quitosana	Transdérmica	40% em 5 horas.	-	Erradicação bacteriana	Hemmingsen *et al.*, (2022)
Hidrogéis	Curcumina	Transdérmica	~ 50% em 6 horas.	-	Atividade antimicrobiana – 28% contra *S. aureus* e 50% *E. coli*; Liberação controlada; Cicatrização tecidual	Li *et al.*, (2023)
Nanofibras	Beta-glucana; Quitosana	Transdérmica	Liberação de 77% a 89% do fármaco (CAM)após 6 horas.	-	Ausência de citotoxidade; Biocompatibilidade; Biodegradabilidade;	Schulte-werning *et al.*, (2021)

Nanoemulsão	Cinamaldeído	Transdérmica	16% em 4 horas e 70% após 6 horas.	-	O tratamento com CA-SNEDDS declarou propriedades de cicatrização de feridas; Aumento das enzimas antioxidantes; Redução de marcadores pró-inflamatórios; Efeitos antioxidantes e antiinflamatórios	Qureshi *et al.*, (2022)
Nanopartículas Lipídicas	Quercetina	Transdérmica	-	Maior viabilidade celular (168,52 ± 14,46%) em 72 horas de tratamento.	Cicatrização de feridas; Citocompatibilidade; Biodegradação; Migração celular; Acelerar o fechamento de lesões; Liberação controlada	Hatahet *et al.*, (2020)
Nanopartículas Poliméricas	Betulina; Lupeol	Transdérmica	-	16% e 38% após 6 e 24 horas.	Biocompatibilidade em células humanas imortais HaCaT; Propriedades cicatrizantes ao estimular a migração das células HaCaT; Hidratação da pele e diminuição do eritema.	Pârvănescu *et al.*, (2021)
Hidrogel	Resveratrol	Transdérmica	-	Resistência mecânica significativamente maior, atingindo 149,6 kPa; Comportamento de liberação de medicamento responsivo ao pH. A liberação cumulativa do antibiótico RSV em pH 5,4 foi 2,33 vezes maior do que em pH 7,4; O hidrogel RPC/PB-0,5 acelerou significativamente o fechamento das feridas, com resultados notáveis após 12 dias de tratamento.	Altamente eficaz que apresenta liberação de medicamento responsiva ao pH; Capacidade antibacteriana e antioxidante; Aceleração da cicatrização	Yang *et al.*, (2022)

Nanopartículas	Hortelã-pimenta	Transdérmica	-	A CIM foi de 0,26 ± 0,01 mg/ml para *S. aureus* e 0,29 ± 0,01 mg/ml para *E. coli*. Durante um período de 72 horas, as CGNs liberaram até 81,2%;	99,9% de eficácia contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas; Redução significativa da inflamação nas feridas; Maior cicatrização.	Almasiano *et al.*, (2021)
Nanofibras	Quitosana; *Cissus quadrangularis*	Transdérmica	-	Liberação controlada; Liberação do extrato de *Cissus quadrangularis* (CQ) dos curativos de bicamada em solução de PBS a 37°C; Liberação de forma gradual ao longo de vários dias, com aproximadamente 78-80% de liberação cumulativa após 4 dias.	Atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas; Migração e a aplicação celular;	Aker *et al.*, (2023)
Membranas de nanofibras de poli (L-lactídeo-co-caprolactona)	Óleo essencial do orégano	Transdérmica	-	A membrana PLCL/SF/5% OEO NF permitiu a liberação controlada do OEO; Taxa de cicatrização de feridas foi acelerada significativamente (P <0,05) pelo OEO contendo membrana NF.	Atividade antibacteriana significativa das membranas contendo OEO contra bactérias gram-positivas e gram-negativas; Cicatrização de feridas in vivo; Neoepitelização; Formação de tecido de granulação; Angiogênese e deposição de colágeno.	Khan *et al.*, (2020)
Hidrogel de alginato de cálcio	Fumaria *officinalis* (FOE)	Transdérmica	-	Após 48 horas, as nanopartículas carregadas com FOE liberaram o medicamento de forma controlada nos hidrogéis. A liberação cumulativa do medicamento para os hidrogéis FOE10%-CHNPs/alginato de cálcio e FOE20%-CHNPs/alginato de cálcio foi de 61,58% ± 3,04% e 70,24% ± 4,43%, respectivamente.	Ausência de toxicidade contra células L929 e, além disso, promoveu a atividade de migração dessas células; Regulação positiva entre os níveis de expressão de genes relacionados à cicatrização, como VEGF, b-FGF, TGF-β, colágeno tipo II e colágeno tipo I.	Yang *et al.*, (2023)

Lipossomas	Oxytropis falcata Bunge	Transdérmica	-	Nos dias 7, 14 e 21 após a queimadura, o grupo de tratamento com TFOFB-CPLG apresentou uma redução significativa no tamanho das feridas em comparação com o grupo de queimadura sem tratamento (P<0,05).	O sistema de liberação direcionada regulou as vias de sinalização p38 MAPK e NF-κB/IκB; Crescimento de apêndices epidérmicos, tecido cutâneo, fibras fibrovasculares e colágeno.	Zeng *et al.*, (2020)
Lipossomas	Curcumina	Transdérmica	-	Penetração sustentada da curcumina através de toda a espessura da pele humana, garantindo uma alta retenção de curcumina na pele.	Atividades anti-inflamatórias e antibacterianas; Ausência de toxicidade para as células fibroblásticas da pele humana; Estimulação a proliferação celular.	Ternullo *et al.*, (2019)
Nanofibras	Quitosana	Transdérmica	-	Liberação sustentada de fatores de crescimento duplos (EGF/bFGF) pelas nanofibras; inibição bacteriana de 95,15 ± 0,77% e 93,63 ± 1,44%	Atividade antibacteriana eficiente, inibindo o crescimento de bactérias como *S. aureus* e *E. coli*. Redução a resposta inflamatória, < a deposição de colágeno, angiogênese, regeneração dos folículos capilares no local da lesão.	Wang *et al.*, (2023)
Nanocelulose bacteriana	Ácido garcinóico	Transdérmica	Espessura epidérmica maior, uma redução na infiltração de neutrófilos e uma redução na deposição de colágeno após 10 dias.	-	Ausência de toxidade; Acelerou o fechamento de feridas e melhorou a qualidade do tecido recém-formado; aumentou as concentrações de mediadores lipídicos anti-inflamatórios, incluindo resolvena D5 (RvD5), maresina 1 (MaR1) e protectorina DX (PDX) na ferida. tempos de cicatrização de feridas mais curtos e fechamento completo das lesões.	Hoff *et al.*, (2021)

Fonte: Elaboração dos autores, 2023

Zeng e colaboradores (2020) utilizaram a técnica de dispersão em filme fino para criar um lipossoma composto por fosfolipídios, incorporando os compostos de flavonoides totais de *Oxytropis falcata* Bunge (TFFOFB-CPL). Esse lipossoma, formado pelos fosfolipídios juntamente com os flavonoides totais da planta, apresentou partículas de tamanho reduzido, com diâmetro inferior a 70 nm, e uma dispersão reduzida (PDI <0,2), o que facilitou a concentração das substâncias nos tecidos queimados.

Além disso, o gel TFFOFB-CPL demonstrou a capacidade de manter uma liberação constante e prolongada da droga, com uma permeação menor em comparação com o gel comum. Observou-se um aprimoramento significativo no crescimento da epiderme, contribuindo significativamente para o processo de cicatrização de feridas, juntamente com a regulação das vias de sinalização p38 MAPK e NF-ÿB/IÿB. Por fim, a formação de novos vasos sanguíneos otimizou a circulação nos locais de reparo, fomentando, de maneira notável, a cicatrização de feridas neonatais em estágios iniciais (ZENG *et al*. 2020).

O estudo desenvolvido por Ternullo *e* colaboradores (2019) propôs uma abordagem inovadora ao desenvolver lipossomas deformáveis (DLs) como alternativa para contornar as limitações da aplicação tópica de curcumina na pele. Para avaliar os efeitos biológicos e as propriedades das curcumina-DLs, os pesquisadores prepararam nanocarreadores com diferentes cargas superficiais: neutros (NDLs), catiônicos (CDLs) e aniônicos (ADLs). As vesículas, com um diâmetro médio de 200-300 nm, foram capazes de incorporar uma quantidade substancial de curcumina, dependendo do tipo de surfactante empregado.

Os CDLs de curcumina demonstraram uma penetração mais duradoura na pele humana, além de uma atividade anti-inflamatória *in vitro* em comparação com a curcumina não lipossomal. Todos os DLs, incluindo os CDLs, apresentaram uma notável inibição do crescimento bacteriano *in vitro*. A incorporação da curcumina nos DLs resultou em uma penetração sustentada na pele e uma potencialização de suas propriedades biológicas, principalmente nos nanocarreadores catiônicos (TERNULLO *et al*. 2019).

No estudo conduzido por Hemmingsen *et al*. (2022), investigou-se o impacto da quitosana na liberação de clorexidina (CHX) e nas propriedades biológicas do novo

sistema, seja através da inserção em vesículas lipídicas, como lipossomas ou quitossomas contendo quitosana, ou pelo revestimento de transportadores lipídicos pré-fabricados com quitosana. Além disso, explorou-se o potencial da quitosana de baixo peso molecular (Mw) em aprimorar as propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias da clorexidina (CHX).

Os resultados revelaram que a combinação de quitosana e CHX em vesículas demonstrou a atividade antimicrobiana. Especificamente, os lipossomas CHX contendo quitosana apresentaram efeito bactericida diante de *S*. *aureus*, evidenciando um efeito anti-inflamatório claro e dose-dependente nas células tratadas (HEMMINGSEN *et al*. 2022).

O estudo de Aker *et al*., (2023), baseou-se na produção de curativos de dupla camada, usando a técnica de eletrofiação e liofilização, empregando a quitosana como base. Esses curativos foram impregnados com o extrato de *Cissus quadrangularis* (CQ) e recobertos com esponjas de nanocompósitos de quitosana/POSS. A análise revelou que as nanofibras apresentavam um diâmetro variando de 77,9 a 97,4 nm. Por sua vez, a permeabilidade ao vapor de água dos curativos, situando-se entre 4.021 e 4.609 g/m2 dias, demonstrou ser ideal para promover a cicatrização de feridas.

A liberação do extrato de CQ ao longo de 4 dias alcançou uma taxa de cerca de 78– 80%, evidenciando uma notável atividade antibacteriana contra diferentes espécies bacterianas, como S*. aureus, S. pyogenes* e *E. coli*. Em paralelo, os testes *in vitro* indicaram que tanto o extrato de CQ quanto a inclusão de POSS estimularam a proliferação celular, aceleraram a cicatrização de feridas e promoveram a deposição de colágeno (AKER *et al*., 2023).

O estudo de Wang *et al*., (2023), empregou a técnica de eletrofiação coaxial, para desenvolver uma membrana multifuncional de nanofibra núcleo-casca. Posteriormente, essa membrana foi modificada com polidopamina carregada com quitosana sulfonada enxertada com sal de amônio quaternário antibacteriano (QAS-SCS) e bioativos EGF/bFGF na camada central, conferindo- lhe propriedades ideais para simular a pele humana.

A inclusão de QAS-SCS proporcionou uma atividade antibacteriana eficaz, resultando na inibição do crescimento de *S. aureus* e *E. coli*. Nos testes de biocompatibilidade, as nanofibras demonstraram uma alta tolerância tanto por células sanguíneas quanto celulares. Em um modelo de defeito cutâneo em camundongos, as nanofibras multifuncionais não apenas regularam a resposta inflamatória, mas também estimularam a formação de colágeno e a angiogênese. Esse conjunto de efeitos culminou em uma notável aceleração no processo de cicatrização de feridas (WANG *et al*., 2023).

Schulte-Werning *et al.*, (2021) empregaram uma nova formulação que combina a quitosana (CHI) com beta-glucana e o antimicrobiano cloranfenicol, com o propósito de desenvolver um curativo nanofibroso multifuncional, visando proporcionar atividade anti- inflamatória e antibacteriana para a cicatrização de lesões cutâneas. Esses testes foram conduzidos por meio da tecnologia de eletrofiação sem agulha NanospiderTM. Durante o processo, observou-se que as nanofibras contendo CHI apresentam uma distribuição mais difusa no substrato, em comparação com as nanofibras sem o CHI.

Por outro lado, nos ensaios de toxicidade realizados em queratinócitos e macrófagos indicaram ausência de toxicidade nessas linhagens celulares. No entanto, durante os testes antimicrobianos, não foi possível detectar atividade antimicrobiana. O efeito anti-inflamatório foi observado somente na formulação que continha quitosana em conjunto com o cloranfenicol, quando testados de forma independente nas nanofibras, houve apenas uma melhora leve e não significativa nas lesões (SCHULTE-WERNING *et al*., 2021).

Khan *et al*. (2020) adotaram uma abordagem similar, empregando nanofibras e incorporando-as com óleo essencial de orégano (OEO) para desenvolver um curativo biodegradável com propriedades antibacterianas e isento de toxicidade. O método escolhido foi a eletrofiação, e os experimentos foram conduzidos em camundongos. Os resultados relativos às propriedades antiadesivas revelam que as membranas sem OEO suportam a proliferação celular, ao passo que as membranas contendo OEO retardam esse processo, devido à característica antiadesiva presente no OEO.

A análise microbiológica empregou o método de difusão em disco, revelando ausência de inibição na membrana sem OEO. Por outro lado, nas amostras contendo

OEO a 5%, observou-se notável inibição frente a algumas cepas de *S. aureus* e *E. coli,* demonstrando a eficácia antimicrobiana do óleo essencial de orégano. No processo de cicatrização, as lesões tratadas com a membrana de OEO apresentaram aceleração significativa, resultado da estrutura porosa e das atividades bioativas do OEO (KHAN *et al.*, 2020).

Hu *et al*. (2021) desenvolveram um hidrogel a partir da reação reversível de base de Schiff entre ácido hialurônico (HA) e quitosana (OHA-CMC). Esse composto, denominado OHA-CMC, não só apresentou marcantes propriedades antibacterianas e hemostáticas, como também permitiu a co-encapsulação de curcumina nanotecnologicamente modificada (CNP) e fator de crescimento epidérmico (EGF). Essa sinergia promoveu uma liberação rápida e constante de curcumina, atenuando a inflamação e o estresse oxidativo nas fases iniciais da cicatrização. Paralelamente, observou-se uma liberação mais gradual de EGF, estimulando a proliferação celular e a formação da matriz extracelular (ECM) em estágios posteriores.

Os resultados *in vitro* demonstraram que o OHA-CMC/CNP/EGF não apenas reduziu significativamente o estresse oxidativo intracelular e a inflamação, como também, promoveu a migração celular. Essa habilidade de liberar medicamentos de forma controlada em diferentes fases da cicatrização evidenciou suas atividades antioxidantes e anti- inflamatórias. Como resultado adicional, o OHA-CMC/CNP/EGF exibiu uma notável aceleração na cicatrização de feridas diabéticas (HU *et al*., 2021).

Li *et al*. (2023) produziram um hidrogel flexível a partir de uma matriz de alginato de sódio (SA) e MOFs carregados com curcumina (CCM), visando à liberação prolongada de medicamento e à manifestação de atividade antibacteriana. A análise da morfologia e das propriedades físico-químicas, conduzida por diversas técnicas, corrobora a marcante adaptabilidade à pele humana do hidrogel composto.

Os resultados evidenciam a eficácia na captação e liberação controlada de CCM, culminando na erradicação efetiva de bactérias. Sob tal perspectiva, este hidrogel se apresenta como um sistema de gestão promissor para curativos em feridas crônicas, destacando-se por suas propriedades antimicrobianas excepcionais contra *E. coli* e *S. aureus*, além de sua influência na cicatrização tecidual (LI *et al*. 2023).

O hidrogel responsivo ao pH (RPC/PB), desenvolvido por Yang *et al*. (2022), combina poli (álcool vinílico) -bórax (PB) e nanofibrilas de celulose enxertadas com

resveratrol (RPC) para tratar feridas infectadas por bactérias. Esta matriz apresenta uma rede semi- interpenetrante, onde o RPC se entrelaça na rede de PB, resultando em propriedades mecânicas robustas, com resistência à fratura de 149,6 kPa, alta eficiência de autocura (> 90%) e excelente capacidade de adesão (54,2 kPa de tensão de cisalhamento).

Notavelmente, o hidrogel RPC/PB demonstrou liberação de fármaco dependente do pH, com uma quantidade cumulativa de resveratrol em pH 5,4 sendo 2,33 vezes maior do que em pH 7,4, alinhando-se com o microambiente ácido das feridas. Além disso, o RPC/PB exibiu biocompatibilidade notável e efeito antioxidante. Tanto os testes *in vitro* quanto os *in vivo* revelaram as excelentes capacidades antibacterianas, de regeneração de tecidos da pele e de fechamento de feridas proporcionadas por esse hidrogel RPC/PB (YANG *et al*., 2022).

Yang *et al*. (2023) desenvolveram uma abordagem promissora ao incorporar nanopartículas de quitosana carregadas com extrato da *Fumaria officinalis* (FOE-CHNPs) em um hidrogel de alginato de cálcio. Os testes *in vitro* evidenciaram que o sistema de hidrogel estimulou a migração das células da pele. Do mesmo modo, os experimentos de cicatrização de feridas *in vivo* indicaram que os animais tratados com o hidrogel FOE- CHNPs/alginato de cálcio apresentaram um potencial de cicatrização comparável ao do GranuGEL®, um hidrogel comercializado para o tratamento de feridas.

No estudo conduzido por Lu *et al*. (2022), foi elaborado um hidrogel injetável inovador baseado na reação de Schiff e coordenação de catecol e prata, resultando nos hidrogéis CCS/CCHO-Ag. Estes apresentaram notáveis propriedades de formação *in situ*, juntamente com um desempenho mecânico satisfatório, liberando prata de maneira controlada. Por outro lado, demonstraram uma marcante capacidade antibacteriana e excelente biocompatibilidade. Destaca-se ainda que os hidrogéis mostraram-se altamente adaptáveis, podendo adequadamente cobrir e fixar feridas de formatos irregulares, o que contribuiu para a redução da incidência de novas lesões.

Nos experimentos conduzidos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, foi claramente demonstrado que os hidrogéis CCS/CCHO-Ag desempenham um papel crucial na promoção de neovascularização e regeneração tecidual. Essa notável influência é atribuída aos marcantes efeitos anti-inflamatórios e antibacterianos desses materiais. Esses

resultados solidificam a perspectiva de que os hidrogéis multifuncionais têm um potencial promissor como bioprodutos para aprimorar novos sistemas de liberação e tratamento de lesões cutâneas, destacando-se como uma valiosa contribuição para a engenharia de tecidos (LU *et al*., 2022).

Hoff *et al*., (2021) conjugou o ácido garcinóico com nanocelulose bacteriana (BNC) para o tratamento de lesões cutâneas em condições normais e diabéticas. A BNC foi obtida através do cultivo de *Komagataeibacter xylinus* em meio de cultura Hestrin-Scharmm (HSM). O ácido garcinóico foi isolado das sementes da Garcinia Kola e, a partir dele, sintetizou-se o α-13'-COOH, que foi subsequente dissolvido em poli(etinoglicol) e agitado suavemente para a segunda dissolução em PEG400.

Os resultados do estudo indicam que o tempo usual para cicatrização completa de uma lesão em camundongos é de aproximadamente 10 dias. No entanto, quando a formulação foi aplicada nas lesões, houve um notável estímulo na cicatrização em apenas 5 dias. Em análise histológica, não se observou aumento na espessura da epiderme. No período de 10 dias, a aplicação do BNC -13`- COOH resultou no fechamento total das lesões em 5 dos 6 casos avaliados. Isso sugere que a combinação do -13`- COOH com o BNC representa uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento de lesões cutâneas com dificuldades de cicatrização (HOFF *et al*., 2021).

Anwer *et al.,* (2022) empregou a técnica de titulação aquosa no modelo de Box-Behnken para preparar nanoemulsões (NEs) carregadas com Diosmina (DSM), sendo posteriormente vinculada ao carbopol 940. Os resultados preliminares indicaram a alta hidrofobicidade da DSM, contudo, ao ser incorporada nas NEs, observou-se um aumento significativo em sua solubilidade.

Devido ao tamanho nanométrico de suas partículas, a nanoemulsão carregada com diosmina demonstrou uma penetração mais rápida e eficiente na pele, acelerando o processo de cicatrização de lesões. Estudos *in vivo* e *in vitro* corroboram que essa combinação em uma formulação tópica apresenta grande promessa para a cicatrização de feridas, oferecendo efeitos anti-inflamatórios significativos (ANWER *et al*., 2022).

Qureshi *et al*., (2022) conduziram uma avaliação do potencial de cicatrização de lesões cutâneas utilizando o cinamaldeído formulado em um SNEDDS, com o intuito de investigar tanto seus efeitos cicatrizantes quanto antimicrobianos. A pesquisa

incluiu testes com 10 diferentes micro-organismos (MO), nos quais se observou que o cinamaldeído em conjunto com o SNEDDS (CA-SNEDDS) praticamente eliminou o crescimento dos MO, resultados corroborados por experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Durante os ensaios, ficou demonstrado que a aplicação do CA-SNEDDS em lesões de um grupo de camundongos resultou em uma cicatrização rápida e isenta de infecções. Em contraste, o grupo controle enfrentou dificuldades no processo de cicatrização, o que sublinha a relevância da inclusão do cinamaldeído. Além disso, é importante ressaltar o incremento nos níveis de enzimas antioxidantes no tecido lesionado (QURESHI *et al*., 2022).

Pârvănescu *et al*., (2021) buscou evidenciar a eficácia da betulina e do lupeol em formulações de oleogéis. Os testes, conduzidos *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo*, revelaram que, embora a formulação tenha exibido um notável potencial cicatrizante nos testes *in vitro*, nos estudos *ex vivo*, foram identificadas propriedades de penetração e permeação tanto da betulina quanto do lupeol. Além disso, demonstraram excelente biocompatibilidade e ausência de toxicidade nos testes *in vivo.*

Almasiano *et al.,* (2021) conduziram um estudo onde integraram um novo extrato de hortelã-pimenta com nanopartículas de gelatina, que foram subsequentemente incorporadas em nanofibras por meio do método de eletrofiação, escolhido pela sua eficiência, baixo custo e facilidade de integração.

Os resultados demonstraram que essa combinação exibiu notável atividade antibacteriana, tanto contra bactérias Gram-negativas quanto Gram-positivas. Além disso, observou-se uma rápida contração da ferida, indicando uma redução na fase inflamatória e uma aceleração na fase de proliferação, resultando em uma cicatrização significativa já no 7° dia (ALMASIANO *et al.,* 2021).

Hatahet *et al*., (2020) conduziram um estudo no qual desenvolveram nanocápsulas lipídicas carregadas com quercetina, com o propósito de aprimorar a solubilidade e a capacidade de penetração da quercetina na pele. Como resultado, observou-se um aumento na solubilidade da quercetina em mais de 5000 vezes, e sua liberação seguiu uma cinética prolongada. Adicionalmente, os testes de estabilidade realizados em três diferentes temperaturas (4°C, 25°C e 37°C) revelaram que as nanocápsulas permaneceram estáveis ao longo de todo o período de estudo, com partículas apresentando uma média de 58 ± 14 nm.

O estudo de toxicidade foi conduzido em células THP-1 ao longo de 72 horas, revelando que não houve alteração na viabilidade celular. Por sua vez, a avaliação do efeito protetor contra o estresse oxidativo foi realizada in vitro, resultando em uma redução de aproximadamente 65% no estresse oxidativo. Assim, essa aplicação dérmica apresenta um significativo potencial no avanço de curativos destinados ao tratamento de lesões cutâneas (HATAHET *et al*., 2020).

Com base nos resultados apresentados, torna-se evidente que diferentes formulações e tecnologias, como lipossomas, hidrogéis, nanofibras, nanocelulose bacteriana, nanoemulsões, sistemas auto-nanoemulsificantes (SNEDDSs) e nanopartículas (NPs), têm demonstrado notável eficácia no tratamento de feridas e na regeneração da pele.

Em síntese, os avanços na formulação e tecnologia desses sistemas oferecem perspectivas promissoras para o desenvolvimento de curativos e tratamentos de feridas mais eficazes, com o potencial de revolucionar a área da regeneração da pele e o tratamento de lesões cutâneas. Esses estudos representam uma valiosa contribuição para a engenharia de tecidos e para a prática clínica, oferecendo alternativas inovadoras e eficazes para o cuidado das lesões cutâneas.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo, foram analisadas estratégias para a administração de bioinsumos através de Sistemas de Liberação de Medicamentos (SLM), que se mostram uma alternativa promissora no tratamento de lesões cutâneas. Esses sistemas apresentam uma série de vantagens, notabilizando-se pela alta eficácia de liberação, prolongada biodisponibilidade, baixa toxicidade e melhorias nas propriedades físico-químicas dos bioinsumos.

As recentes inovações em sistemas de liberação e direcionamento de bionsumos para o tratamento de lesões cutâneas representam um marco significativo no avanço da medicina regenerativa. O desenvolvimento de tecnologias inovadoras permite a criação de formulações que não apenas aprimoram a eficácia na entrega de bioinsumos, mas também minimizam os efeitos adversos, reduzindo assim o surgimento de lesões secundárias e cicatrizes.

Os novos sistemas aplicados aos bioinsumos demandam investigações adicionais para garantir a otimização de sua eficácia clínica. Portanto, a continuidade das pesquisas na exploração de novos bioinsumos e sistemas de liberação é essencial para perpetuar os avanços no campo do tratamento de lesões cutâneas, contribuindo assim para a evolução contínua da prática clínica.

Apêndices

Quadro 2. Bioinsumos utilizados no tratamento das lesões cutâneas

Bioinsumos	Obtenção	Log P	Peso molecular	Efeito terapêutico	Ref.
Ácido garcinóico	O pó da casca de Garcinia cambogia é então submetido a um processo de extração usando um solvente adequado, como álcoolou água. O solvente é usado para separar o ácido garcinóico dos outros componentes da casca.	7,3	426,6g/mol	Efeito antioxidante e potencial anti-inflamatório	Hoff et al., (2021)
Beta-glucana	Realizada de várias fontes naturais, incluindo grãos de cereais, como aveia e cevada, bem como cogumelos, leveduras ealgas	6,9	504,4g/mol	Imunomodulação; Cicatrização de lesões cutâneas; Propriedades anti-inflamatórias; Antioxidante	Schulte-werning etal., (2021)
Betulina	Triterpenóide da Betula papyrifera	8,607	442,7g/mol	Atividades antioxidantes e anti-inflamatórias.	Pârvănescu et al.,(2021)
Cinamaldeído	Flavonóides derivados da Canela	1,90	132,16g/mol	Propriedades Antioxidantes; Anti-Inflamatórias; Antimicrobianas	Qureshi et al., (2022)
Cissus quadrangularis	Envolve o uso de solventes, como álcool ou água, para extrair oscompostos desejados das partes moídas da planta.	6,5	348,4g/mol	Efeitos antioxidantes; Propriedades anti-inflamatórias	Aker et al., (2023)

Curcumina	Rede de polissacarídeo-lignina do açafrão	3,29	368,4g/mol	Propriedades anti-infecciosas; Efeito antioxidante; Atividades anti-inflamatórias	Hu et al., (2021); Jiaxin et al., (2023)
Diosmina	Porções flávonóicas daLaranja	2,05	608,5g/mol	Antioxidante e anti-inflamatório.	Anwer et al., (2023)
Fumaria officinalis	As partes da planta moídas são maceradas ou submetidas a um processo de extração, onde o solvente é usadopara extrair os compostos ativos. O processo pode ser realizado em temperatura ambiente ou sob aquecimento, dependendo dos compostos alvo.	7,5	189,5g/mol	Ação anti-inflamatória; Atividade antimicrobiana; Ação antioxidante	Yang et al., (2023)
Hortelã-pimenta	Folhas secas por meio de destilação a vapor.	1,90	156,27g/mol	Propriedades antimicrobianas; Alivio de coceira e irritação cutânea	Almasian et al., (2021)
Lupeol	Triterpenóide de seringueiras	9,23	426,7g/mol	Propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas	Pârvănescu et al., (2021)
Óleo essencial do orégano	Extraído das folhas e flores da planta de orégano (Origanum vulgare) por meio de um processo de destilação a vapor.	4,10	150,22 g/mol	Antifúngico; Antibacteriano; Propriedades anti-inflamatórias	Khan et al., (2020)
Oxytropis falcata bunge	O pó da planta é submetido a um processo de extração usando solventes adequados, como água, álcool ou outros	4,2	391,5g/mol	Anti-inflamatória; Propriedades antioxidantes	Zeng et al., (2020)

	solventes orgânicos.				
Quercetina	Flavonóides de vegetais comestíveis, frutas e vinhos	1,8	302,23g/mol	Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias	Hatahet et al.,(2020)
Quitosana	Obtido a partir da quitina, que é encontrada nas cascas de crustáceos, como camarões e caranguejos, e também em fungos.	3,71	1526,5g/mol	Propriedades antimicrobianas; Estimulação do sistema imunológico; Cicatrização de feridas	Lu et al., (2022); Hemmingsen et al.,(2022); Wang et al.,(2023); Termullo et al., (2019)
Resveratrol	Polifenol derivado de uvas vermelhas.	3,10	228,24g/mol	Propriedades anti-inflamatória; Antioxidantes,	Yang et al., (2022)

REFERÊNCIAS

ABDO, José M.; SOPKO, Nikolai A.; MILNER, Stephen M. A anatomia aplicada da pele humana: um modelo para regeneração. **Medicina de Feridas**, v. 28, p. 100179, 2020.

AJDARY, R. et al. Bacterial nanocellulose enables auxetic supporting implants. **Carbohydrate Polymers**, v. 284, p. 119198, 15 maio 2022.

ALMASIAN, A. et al. Preparation of Polyurethane/Pluronic F127 Nanofibers Containing Peppermint Extract Loaded Gelatin Nanoparticles for Diabetic Wounds Healing: Characterization, In Vitro, and In Vivo Studies. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, p. e6646702, 15 maio 2021.

ANUMOLU, SivaNaga S. et al. Hidrogéis de doxiciclina com ligações cruzadas de dissulfeto reversíveis para cicatrização dérmica de lesões de mostarda. **Biomateriais**, v. 32, n. 4, pág. 1204-1217, 2011.

BAFNA, P. S. et al. Cissus quadrangularis L: A comprehensive multidisciplinary review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 279, p. 114355, 28 out. 2021.

BHATTACHARYA, Madhushree et al. Hidrogel de celulose nanofibrilar promove cultura tridimensional de células hepáticas. **Revista de liberação controlada**, v. 164, n. 3, pág. 291- 298, 2012.

Biomaterials-Mediated Engineering of the Immune System - PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36696570/>. Acesso em: 20 set. 2023.

CAÑEDO-DORANTES, L.; CAÑEDO-AYALA, M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. **International Journal of Inflammation**, v. 2019, p. 3706315, 2 jun. 2019.

CASTAÑO, M. et al. Development of Genistein Drug Delivery Systems Based on Bacterial Nanocellulose for Potential Colorectal Cancer Chemoprevention: Effect of Nanocellulose Surface Modification on Genistein Adsorption. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 21, p. 7201, 24 out. 2022.

CHAUDHRY, R.; OSAMA, SM; BABIKER, HM. **Fisiologia, Vias de Coagulação**. Publicação StatPearls: Treasure Island, FL, EUA, 2021. Disponível online em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/ . (Acesso em 24 de setembro de 2023).

DĄBROWSKA, AK et al. A relação entre função da pele, propriedades de barreira e fatores dependentes do corpo. **Pesquisa e Tecnologia da Pele**, v. 2, pág. 165-174, 2018.

DEMETS, O. V. et al. Methods of Betulin Extraction from Birch Bark. **Molecules**, v. 27, n. 11, p. 3621, 5 jun. 2022.
Development of Cissus quadrangularis-Loaded POSS-Reinforced Chitosan-Based Bilayer Sponges for Wound Healing Applications: Drug Release and In Vitro Bioactivit

ACS Omega. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.3c00999>. Acesso em: 25 set. 2023.

DI PETRILLO, A. et al. Quercetin and its derivates as antiviral potentials: A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, v. 36, n. 1, p. 266–278, jan. 2022.

DREIFKE, Michael B.; JAYASURIYA, Amil A.; JAYASURIYA, Ambalangodage C. Procedimentos atuais de cicatrização de feridas e cuidados potenciais. **Ciência e Engenharia de Materiais: C**, v. 651-662, 2015.

DU, B. et al. A Concise Review on the Molecular Structure and Function Relationship of β- Glucan. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 16, p. 4032, 18 ago. 2019.

EL-DAKROURY, W. A. et al. Famotidine-loaded solid self-nanoemulsifying drug delivery system demonstrates exceptional efficiency in amelioration of peptic ulcer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 611, p. 121303, 5 jan. 2022.

Engenharia de nanopartículas de precisão para administração de medicamentos - PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277608/>. Acesso em: 11 set. 2023.

Frontiers | Chitosan-based delivery system enhances antimicrobial activity of chlorhexidine. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.1023083/full>. Acesso em: 25 set. 2023.

FRYKBERG, R. G. Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management. **American Family Physician**, v. 66, n. 9, p. 1655–1663, 1 nov. 2002.

GALINIAK, S.; AEBISHER, D.; BARTUSIK-AEBISHER, D. Health benefits of resveratrol administration. **Acta Biochimica Polonica**, v. 66, n. 1, p. 13–21, 28 fev. 2019.

GEEVARGHESE, R. et al. Biodegradable and Non-Biodegradable Biomaterials and Their Effect on Cell Differentiation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 24, p. 16185, 19 dez. 2022.

Gels | Free Full-Text | Diosmin-Loaded Nanoemulsion-Based Gel Formulation: Development, Optimization, Wound Healing and Anti-Inflammatory Studies. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2310-2861/9/2/95>. Acesso em: 8 set. 2023.

GERGES, S. H. et al. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 47, n. 1, p. 1– 18, jan. 2022.

GILABERTE, Yolanda et al. Anatomia e Função da Pele. In: **Nanociência em dermatologia**. Imprensa Acadêmica, 2016. p. 1-14.

GUO, S.al; DIPIETRO, Luisa A. Fatores que afetam a cicatrização de feridas. **Revista de pesquisa odontológica** , v. 3, pág. 219-229, 2010.

HAMDAN, Suzana et al. Intervenções terapêuticas baseadas na nanotecnologia na cicatrização de feridas: usos e aplicações potenciais. **Ciência central ACS**, v. 3, pág. 163- 175, 2017.

HATAHET, T. et al. Dermal quercetin lipid nanocapsules: Influence of the formulation on antioxidant activity and cellular protection against hydrogen peroxide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 518, n. 1, p. 167–176, 25 fev. 2017.

HELARY, Christophe et al. Avaliação de matrizes densas de colágeno como curativo medicamentoso para tratamento de feridas cutâneas crônicas. **Ciência dos biomateriais**, v. 2, pág. 373-382, 2015.

HIGGINS, via de coagulação RA e fisiologia. In: **FISIOLOGIA DA HEMOSTASIA**. Esquemático Acadêmico: Washington, DC, EUA, 2016. p. 3-15.

HOFF, J. et al. Controlled Release of the α-Tocopherol-Derived Metabolite α-13′- Carboxychromanol from Bacterial Nanocellulose Wound Cover Improves Wound Healing. **Nanomaterials**, v. 11, n. 8, p. 1939, ago. 2021.

HOFFMAN, M. Remodelando a Cascata de Coagulação Sanguínea. **J Thromb Thrombolysis 16**, 17–20 (2003). https://doi.org/10.1023/B:THRO.0000014588.95061.28

HROMADKA, Michael et al. Nanofiber applications for burn care. **Journal of burn care & research**, v. 29, n. 5, p. 695-703, 2008.

HU, B. et al. An intrinsically bioactive hydrogel with on-demand drug release behaviors for diabetic wound healing. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 12, p. 4592–4606, 1 dez. 2021.

HUWAIT, E.; MOBASHIR, M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1076, 6 maio 2022.

IJMS | Free Full-Text | Flexible Curcumin-Loaded Zn-MOF Hydrogel for Long-Term Drug Release and Antibacterial Activities. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422- 0067/24/14/11439>. Acesso em: 25 set. 2023.

JAYARAMA REDDY, Venugopal et al. Nanofibrous structured biomimetic strategies for skin tissue regeneration. **Wound Repair and regeneration**, v. 21, n. 1, p. 1-16, 2013.

KAMMERLANDER, G. et al. Papel da fase úmida-seca da limpeza na preparação do leito da ferida crônica para aplicação do curativo. **Revista de tratamento de feridas**, v. 14, n. 8, pág. 349-352, 2005.

KHAN, A. U. R. et al. Physico-Chemical and Biological Evaluation of PLCL/SF Nanofibers Loaded with Oregano Essential Oil. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 8, p. 386, 2 ago. 2019.

KOTHA, R. R.; LUTHRIA, D. L. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. Molecules (Basel, Switzerland), v. 24, n. 16, p. 2930, 13 ago. 2019.

KUEHN, Bridget M. Diretrizes para tratamento de feridas crônicas emitidas. **Jama**, v. 9, pág. 938-939, 2007.

LEKSHMI, R. K.; DIVYA, B. T.; MINI, S. Cissus quadrangularis extract attenuates hyperglycaemia-mediated oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. **Redox Report : Communications in Free Radical Research**, v. 19, n. 5, p. 214–220, 19 jun. 2014.

LEYVA-LÓPEZ, N. et al. Essential Oils of Oregano: Biological Activity beyond Their Antimicrobial Properties. **Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, v. 22, n. 6, p. 989, 14 jun. 2017
.

LIU, X. et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Infection in Diabetic Foot Ulcer. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 1627–1635, 7 abr. 2022.

LORENZ, H. Peter; LONGAKER, Michael T. Wounds: biology, pathology, and management. In: **Surgery: basic science and clinical evidence**. New York, NY: Springer New York, 2008. p. 191-208.

LU, H. et al. Antibacterial Cellulose Nanocrystal-Incorporated Hydrogels With Satisfactory Vascularization for Enhancing Skin Regeneration. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, 2022.

MACNEIL, Sheila. Progresso e oportunidades para a pele com engenharia de tecidos. **Natureza**, v. 445, n. 7130, pág. 874-880, 2007.

MANCA, Maria Letizia et al. Combinação de óleo de argan e fosfolipídios para o desenvolvimento de uma formulação eficaz semelhante a lipossomas, capaz de melhorar a hidratação da pele e a distribuição dérmica de alantoína. **Revista Internacional de Farmacêutica**, v. 505, n. 1-2, pág. 204-211, 2016.

MARSHALL, Clement D. et al. Cicatrizes cutâneas: ciência básica, tratamentos atuais e direções futuras. **Avanços no tratamento de feridas**, v. 7, n. 2, pág. 29-45, 2018.

MEDEIROS, C. I. S. et al. Antifungal activity of linalool against fluconazole-resistant clinical strains of vulvovaginal *Candida albicans* and its predictive mechanism of action. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, p. e11831, 15 ago. 2022.

MIRÓ, Elena Montalván; SÁNCHEZ, Néstor P. Manifestações cutâneas de doenças infecciosas. **Atlas de dermatologia em medicina interna**, p. 77-119, 2012.

MITRAGOTRI, Samir; BURKE, Paul A.; LANGER, Robert. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. **Nature reviews Drug discovery**, v. 13, n. 9, p. 655-672, 2014.

MONTEIRO-RIVIERE, Nancy A. Estrutura e função da pele. **Toxicologia da Pele**, v. 1, 2010.

MORBIDELLI, Lúcia; GENAH, Shirley; CIALDAI, Francesca. Efeito da microgravidade na função das células endoteliais, na angiogênese e na remodelação dos vasos durante a cicatrização de feridas. **Fronteiras em Bioengenharia e Biotecnologia**, v. 9, p. 720091, 2021.

MURUGARREN, N. et al. Highly Aligned Bacterial Nanocellulose Films Obtained During Static Biosynthesis in a Reproducible and Straightforward Approach. **Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)**, v. 9, n. 26, p. e2201947, set. 2022.

Nanomaterials | Free Full-Text | Controlled Release of the α-Tocopherol-Derived Metabolite α-13′-Carboxychromanol from Bacterial Nanocellulose Wound Cover Improves Wound Healing. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/8/1939>. Acesso em: 8 set. 2023.

NGUYEN, Alan V.; SOULIKA, Athena M. A dinâmica do sistema imunológico da pele. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 20, n. 8, pág. 1811, 2019.

NGUYEN, T. L. A.; BHATTACHARYA, D. Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. **Molecules**, v. 27, n. 8, p. 2494, 12 abr. 2022.

OLAJIDE, O. A. et al. Garcinia kola and garcinoic acid suppress SARS-CoV-2 spike glycoprotein S1-induced hyper-inflammation in human PBMCs through inhibition of NF-κB activation. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 12, p. 6963–6973, dez. 2021.

PACHUAU, Lalduhsanga. Desenvolvimentos recentes em novos sistemas de administração de medicamentos para cicatrização de feridas. **Parecer pericial sobre entrega de medicamentos**, v. 12, n. 12, pág. 1895-1909, 2015.

PÂRVĂNESCU (PANĂ), R. D. et al. Oleogel Formulations for the Topical Delivery of Betulin and Lupeol in Skin Injuries—Preparation, Physicochemical Characterization, and Pharmaco- Toxicological Evaluation. **Molecules**, v. 26, n. 14, p. 4174, jan. 2021.
PATRA, Jayanta Kumar et al. Sistemas de entrega de medicamentos baseados em nano: desenvolvimentos recentes e perspectivas futuras. **Revista de nanobiotecnologia**, v. 1, pág. 1-33, 2018.

Preparation, characterization, and pharmacodynamic study on deep second degree burns of total flavonoids composite phospholipids liposome gel of Oxytropis falcata Bunge: **Drug Development and Industrial Pharmacy:** Vol 46, No 12. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2020.1841787>. Acesso em: 25 set. 2023.

K. A. et al. Cinnamaldehyde-Based Self-Nanoemulsion (CA-SNEDDS) Accelerates Wound Healing and Exerts Antimicrobial, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Effects in Rats' Skin Burn Model. **Molecules**, v. 27, n. 16, p. 5225, jan. 2022.

RAAFAT, K. M.; EL-ZAHABY, S. A. Niosomes of active Fumaria officinalis phytochemicals: antidiabetic, antineuropathic, anti-inflammatory, and possible mechanisms of action. **Chinese Medicine**, v. 15, p. 40, 1 maio 2020.

RANG, Humphrey P. et al. **Rang & Dale's pharmacology**. Elsevier Health Sciences, 2011.

RANI RAJU, N. et al. Multifunctional and Smart Wound Dressings—A Review on Recent Research Advancements in Skin Regenerative Medicine. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 8, p. 1574, 28 jul. 2022.

REZVANI GHOMI, E. et al. Collagen-based biomaterials for biomedical applications. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 109, n. 12, p. 1986– 1999, 2021.

RIBEIRO, J. C. V. et al. Versatility of Chitosan-Based Biomaterials and Their Use as Scaffolds for Tissue Regeneration. **The Scientific World Journal**, v. 2017, p. 8639898, 2017.

SALEEM, M. Lupeol, A Novel Anti-inflammatory and Anti-cancer Dietary Triterpene. **Cancer letters**, v. 285, n. 2, p. 109–115, 28 nov. 2009.

SCHNEIDER, Aurora; GARLICK, Jonathan A.; EGLES, Christophe. **Andaimes de nanofibras peptídicas de automontagem aceleram a cicatrização de feridas**. PloS um, v. 1, pág. e1410, 2008.

SCHULTE-WERNING, L. V. et al. Multifunctional Nanofibrous Dressing with Antimicrobial and Anti-Inflammatory Properties Prepared by Needle-Free Electrospinning. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1527, 21 set. 2021.

SCHULTZ, Gregory S. et al. 23 principles of wound healing. **Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists**, p. 423, 2011.

TALKAR, S. et al. Transmucosal Nanoparticles: Toxicological Overview. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1048, p. 37–57, 2018.
The Effect of Polymers on Drug Release Kinetics in Nanoemulsion In Situ Gel Formulation - PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160417/>. Acesso em: 8 set. 2023.

The impact of resveratrol on skin wound healing, scarring, and aging - PMC. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8684849/>. Acesso em: 20 set. 2023.

VELNAR, Tomaz; BAILEY, Tracey; SMRKOLJ, Vladimir. O processo de cicatrização de feridas: uma visão geral dos mecanismos celulares e moleculares. **Revista de pesquisa médica internacional** , v. 5, pág. 1528-1542, 2009.

WALLERT, M. et al. The vitamin E derivative garcinoic acid from Garcinia kola nut seeds attenuates the inflammatory response. **Redox Biology**, v. 24, p. 101166, 12 mar. 2019.

WANG, C. et al. Sustained release of EGF/bFGF growth factors achieved by mussel-inspired core–shell nanofibers with hemostatic and anti-inflammatory effects for promoting wound healing. **European Polymer Journal**, v. 190, p. 112003, 25 maio 2023.

WANG, N.; ZHANG, Y. Difficulties in the Treatment of Diabetic Foot and Research Progress of Combination of Traditional Chinese and Western Medicine. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2022, p. 9449427, 11 ago. 2022.

WANI, S. M. et al. β-Glucan: A dual regulator of apoptosis and cell proliferation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 182, p. 1229–1237, 1 jul. 2021.

WARSITO, W. et al. Molecular Docking Compounds of Cinnamaldehyde Derivatives as Anticancer Agents. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP**, v. 22, n. 8, p. 2409–2419, ago. 2021.

YANG, G. et al. A cellulose nanofibril-reinforced hydrogel with robust mechanical, self-healing, pH-responsive and antibacterial characteristics for wound dressing applications. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, p. 312, 6 jul. 2022.

YANG, X. et al. Fumaria officinalis-loaded chitosan nanoparticles dispersed in an alginate hydrogel promote diabetic wounds healing by upregulating VEGF, TGF-β, and b-FGF genes: A preclinical investigation. **Heliyon**, v. 9, n. 7, p. e17704, 29 jun. 2023.

YANG, Ye et al. Promoção da regeneração da pele em ratos diabéticos por fibras eletrofiadas da bainha do núcleo carregadas com fator básico de crescimento de fibroblastos. **Biomateriais**, v. 32, n. 18, pág. 4243-4254, 2011.

ZHANG, M.-R. et al. Flavonoids as key bioactive components of Oxytropis falcata bunge, a traditional anti-inflammatory and analgesic Tibetan medicine. **Natural Product Research**, v. 34, n. 23, p. 3335–3352, dez. 2020.

ZHAO, H. et al. Peppermint essential oil: its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 154, p. 113559, 1 out. 2022.

ZHU, R. et al. Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. **Pharmacological Research**, v. 122, p. 78–89, ago. 2017.
MAZUR, Federico et al. Lipossomas e bicamadas lipídicas em biossensores. **Avanços na ciência de colóides e interfaces** , v. 249, p. 88-99, 2017.

PATTNI, Bhushan S.; CHUPIN, Vladimir V.; TORCHILIN, Vladimir P. Novos desenvolvimentos na administração lipossomal de medicamentos. **Revisões químicas** , v. 115, n. 19, pág. 10938-10966, 2015.

NOGUEIRA, Eugênia et al. Projeto de formulações lipossomais para direcionamento celular. **Colóides e superfícies B: Biointerfaces** , v. 136, p. 514-526, 2015.

KAMBLE, Pallavi et al. Sistemas de administração de medicamentos baseados em nanofibras para a pele: uma abordagem terapêutica promissora. **Jornal de Ciência e Tecnologia de Entrega de Medicamentos** , v. 124-133, 2017.

FILHO, Jovem Ju; KIM, Woo Jin; YOO, Hyuk Sang. Aplicações terapêuticas de nanofibras eletrofiadas para sistemas de administração de medicamentos. **Arquivos de pesquisa farmacêutica** , v. 37, p. 69-78, 2014.

KAJDIČ, Saša et al. Nanofibras eletrofiadas para sistemas personalizados de administração de medicamentos. **Jornal de Ciência e Tecnologia de Entrega de Medicamentos** , v. 672-681, 2019.

KHINE, Yee Yee; STENZEL, Martina H. Surface modified cellulose nanomaterials: a source of non-spherical nanoparticles for drug delivery. **Materials Horizons**, v. 7, n. 7, p. 1727-1758, 2020.

ABEER, Muhammad Mustafá; MOHD AMIN, Mohd Cairul Iqbal; MARTIN, Clara. Uma revisão dos sistemas de administração de medicamentos baseados em celulose bacteriana: sua bioquímica, abordagens atuais e perspectivas futuras. **Revista de Farmácia e Farmacologia** , v. 66, n. 8, pág. 1047-1061, 2014.

ZUBIK, Katarzyna et al. Thermo-responsive poly (N-isopropylacrylamide)-cellulose nanocrystals hybrid hydrogels for wound dressing. **Polymers**, v. 9, n. 4, p. 119, 2017.

ZHOU, Xingli et al. Nanoformulações para administração transdérmica de medicamentos: uma revisão. **Cartas Químicas Chinesas** , v. 12, pág. 1713-1724, 2018.

ABBAS, Shabbar et al. Fabricação de nanocápsulas poliméricas a partir de modelos de nanoemulsão carregados de curcumina por automontagem. **Sonoquímica ultrassônica** , v. 23, p. 81-92, 2015.

AUNGST, Bruce J. Otimizando a biodisponibilidade oral na descoberta de medicamentos: uma visão geral das estratégias de design e teste e opções de formulação. **Revista de ciências farmacêuticas** , v. 106, n. 4, pág. 921-929, 2017.

MUKHERJEE, S.; RAIO, S.; THAKUR, RS Nanopartículas lipídicas sólidas: uma abordagem moderna de formulação em sistemas de liberação de medicamentos. **Revista Indiana de Ciências Farmacêuticas** , v. 4, pág. 349, 2009.

GHASEMIYEH, Parisa; MOHAMMADI-SAMANI, Soliman. Nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados como novos sistemas de administração de medicamentos: aplicações, vantagens e desvantagens. **Pesquisa em ciências farmacêuticas** , v. 13, n. 4, pág. 288-303, 2018.

FILHO, Gi-Ho; LEE, Beom-Jin; CHO, Cheong-Weon. Mecanismos de liberação de medicamentos a partir de formulações avançadas de medicamentos, como sistemas de administração de medicamentos de base polimérica e nanopartículas lipídicas. **Journal of Pharmaceutical Investigation** , v. 287-296, 2017.

PARHI, Rabinarayan; SURESH, Padilama. Produção de nanopartículas lipídicas sólidas - mecanismo de carregamento e liberação de drogas. **J Chem Pharm Res** , v. 1, pág. 211-27, 20