

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60 



Universidade de Brasília

**Reitora
Vice-Reitor**

Márcia Abrahão Moura
Enrique Huelva

EDITORA



UnB

Diretora


Germana Henriques Pereira

Conselho editorial

Germana Henriques Pereira (Presidente)
Fernando César Lima Leite
Ana Flávia Magalhães Pinto
Andrey Rosenthal Schlee
César Lignelli
Gabriela Neves Delgado
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo
Liliane de Almeida Maia
Mônica Celeida Rabelo Nogueira
Roberto Brandão Cavalcanti
Sely Maria de Souza Costa

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60 

Coordenação de produção editorial

Preparação e revisão

Diagramação

Equipe editorial

Marília Carolina de Moraes Florindo

Gabriela Artemis

Bruno Ribeiro Soares

© 2022 Editora Universidade de Brasília

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília

Centro de Vivência, Bloco A - 2ª etapa, 1ª andar

Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF

CEP: 70910-900

Site: www.editora.unb.br

E-mail: contato.editora@unb.br

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito da Editora.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

N186 Nanotecnologia : considerações em materiais, saúde e meio ambiente / Graziella Anselmo Joanitti, Paulo César de Moraes e Ricardo Bentes de Azevedo (organizadores). – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2022.
517 p.

ISBN 978-65-5846-109-8 .

1. Nanomedicina. 2. Nanotecnologia. 3. Nanociência. 4. Materiais nanoestruturados. I. Joanitti, Graziella Anselmo (org.). II. Moraes, Paulo César de (org.). III. Azevedo, Ricardo Bentes de (org.).

CDU 57:61

Rhuama Barbosa do Carmo - CRB 1/3060



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Sumário

Introdução	7
-------------------------	----------

PARTE I

MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

Capítulo 1	11
-------------------------	-----------

Nanopartículas de ouro: métodos clássicos de obtenção e caracterização

Claire N. Lunardi, Fellipy S. Rocha e Anderson J. Gomes
Universidade de Brasília

Capítulo 2	45
-------------------------	-----------

Nanoemulsões: preparação, características e estabilidade

Lucas C. Silva, Leonardo O. B. Silva e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 3	77
-------------------------	-----------

Lipossomas e suas aplicações

Jaqueline R. Da Silva, Jaqueline V. Oliveira e Victor Hugo S Araujo
Universidade de Brasília

Capítulo 4	101
-------------------------	------------

Síntese verde de nanomateriais

Luciano P. Silva, Beatriz S. Carvalho, Cíntia C. Bonatto, Júlia M. Pupe,
Tatiane M. Pereira e Thalita F. Araujo
EMBRAPA, Universidade de Brasília e Tecsinapse

Capítulo 5	174
-------------------------	------------

Microscopia eletrônica de transmissão e de varredura como ferramentas de caracterização de nanossistemas

Tatiane Oliveira dos Santos e Renata Montenegro Igo
Universidade Federal de Goiás e Universidade Positivo

PARTE II

APLICAÇÕES EM SAÚDE

Capítulo 6	220
-------------------------	------------

Aplicações da nanotecnologia em câncer

Marcela G. Landim, Alicia S. Ombredane e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 7	266
Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer Ailton Sousa-Junior, Harley Rodrigues, Marcus Carrião, Elisângela Silveira-Lacerda e Andris Bakuzis <i>Universidade Federal de Goiás e Instituto Federal de Goiás</i>	
Capítulo 8	308
Aplicações da nanotecnologia em tratamentos antivirais Andréia C. Pinheiro, Beatriz C. A. O. Faria, Patrícia L. Costa, Marília F. Calmon e Graziella A. Joanitti <i>Universidade de Brasília e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”</i>	
Capítulo 9	356
Nanotecnologia aplicada para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual Marcella L. B. Carneiro, Glécia V. S. Luz, Christian R. Q. Quijia, Thamís F. Santana, Luna A. N. de Carvalho e Lourdes M. Brasil <i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 10	402
Aplicação oftalmológica da nanotecnologia Maíra N. Pereira, Marcílio Cunha-Filho, Tais Gratieri e Guilherme M. Gelfuso <i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 11	436
Aplicações da nanotecnologia em desordens e patologias cutâneas Patrícia Mazureki Campos, Fabíola Silva Garcia Praça e Marcelo Henrique Kravicz <i>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de São Paulo e Universidade de Milano-Bicocca</i>	
<hr/>	
PARTE III	
MEIO AMBIENTE	
Capítulo 12	479
Nanotecnologias para descontaminação de águas Alex Fabiano Cortez Campos <i>Universidade de Brasília</i>	
Conclusão	513
Sobre os Organizadores	516

PARTE II

APLICAÇÕES EM SAÚDE

CAPÍTULO 9

Nanotecnologia aplicada para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual

Marcella L. B. Carneiro^{1,3,*}; Glécia V. S. Luz^{1,2}; Christian R. Q. Quijia³; Thamis F. Santana¹; Luna A. N. de Carvalho²; Lourdes M. Brasil^{1,2}

1. Introdução

Desde o século XX, vários materiais têm sido investigados visando à regeneração tecidual tornando, assim, sua aplicação notável para a indústria médica¹. De acordo com a origem e o tipo de ferida, vários produtos estão disponíveis no mercado. Sistemas combinados com nanotecnologia, como a incorporação de nanopartículas em biomateriais ou o emprego de nanopartículas como um veículo para *drug delivery*, fornecem uma promissora opção para a entrega de agentes bioativos com características químicas distintas e que possuem potencial aplicação na regeneração tecidual². Nesse contexto, nanopartículas biocompatíveis, ao transportar e liberar fármacos bioativos de maneira controlada e sustentada, podem melhorar significativamente a eficácia terapêutica de fármacos na medicina regenerativa e cicatricial de feridas em comparação com tratamentos convencionais empregados atualmente. Por exemplo, a administração tópica de NPs carregadas de fármacos, por exemplo, pode permitir melhor adesão à derme e, com isso, melhorar a eficácia do fármaco na pele³.

1. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Faculdade Gama, Universidade de Brasília, Brasil.

2. Laboratório de Nanotecnologia NANOTEC-FGA/UnB, Faculdade Gama, Universidade de Brasília, Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia, Faculdade Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Brasil.

* E-mail: marbretas@gmail.com

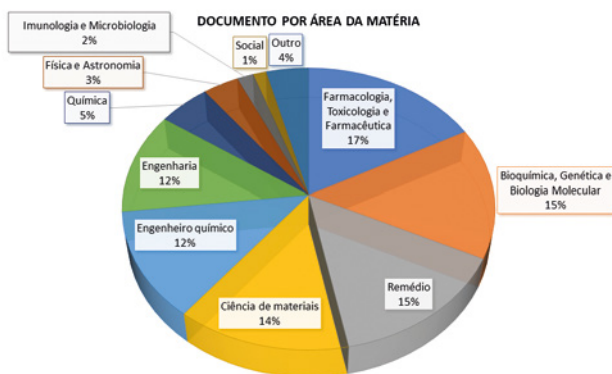
Um componente central da indústria de nanotecnologia são nanopartículas (NPs) projetadas. O número de produtos de consumo que contêm NPs está crescendo a um ritmo acelerado a cada ano. Nas últimas duas décadas, as NPs emergiram como uma nova classe de terapêutica, devido à sua capacidade de ser alvo específica e de ter baixa toxicidade⁴.

As NPs são geralmente definidas como partículas que variam de 1 nm a 1.000 nm de tamanho. As propriedades inovadoras desses materiais, em virtude do seu tamanho, podem incluir alterações em pontos de fusão, áreas de superfície, propriedades ópticas específicas, forças mecânicas e magnetizações. Devido à aquisição dessas propriedades únicas decorrentes do seu tamanho nanométrico, as NPs tornam-se atraentes para várias aplicações industriais e médicas e, dentre as últimas, grandes pesquisas têm sido realizadas no campo da medicina regenerativa nas últimas duas décadas⁵.

Muitos processos biológicos ocorrem por meio de mecanismos que atuam fundamentalmente na escala nanométrica. Assim, materiais como NPs podem ser usados como ferramentas únicas para processos de administração de fármacos⁶.

Na **Figura 1** são apresentadas as áreas envolvidas nas 135 publicações encontradas por meio de pesquisa realizada na base de dados Scopus, entre os anos de 2008 e 2018, utilizando-se a string de busca: (*“wound healing” OR regeneration OR cicatrix OR “granulation tissue” OR “fracture healing”*) AND nanotechnology AND nanoparticles).

Figura 1: Porcentagem de publicações sobre Nanopartículas e Cicatrização de Feridas (*string utilizado: “wound healing” OR regeneration OR cicatrix OR “granulation tissue” OR “fracture healing”*) AND nanotechnology AND nanoparticles)



Fonte: Scopus. Publicações de 2008 a 2018. Elaborada pelos autores. Acesso em 2 de agosto de 2018.

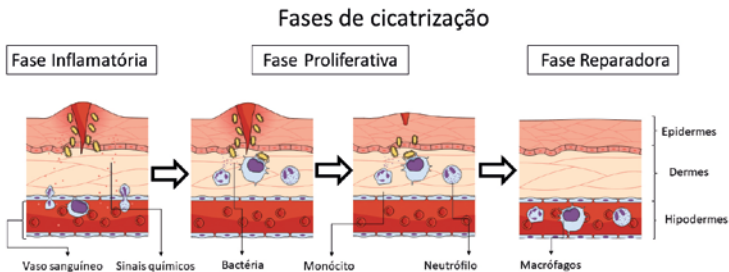
Dos resultados encontrados (**Figura 1**), observou-se que as áreas relacionadas aos 135 documentos são: 17% na “Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica”; 15% em “Fármacos”, 15% em “Bioquímica, genética e Biologia Molecular”; 12% em “Engenharia Química” e “Engenharia”; entre outros. Tais dados revelam, no contexto da cicatrização de feridas, que as propriedades especiais de NPs como condutividade elétrica, atividade antimicrobiana, alta relação superfície/volume, dentre outras, são importantes para sua aplicação nas áreas relacionadas.

De acordo com vários estudos, citados neste capítulo, têm sido demonstrados que as NPs podem acelerar o processo de cura em feridas crônicas graves, visto que podem melhorar o processo de cicatrização por apresentar potencial para associar diversos fármacos que inibem a inflamação excessiva, isquemia e infecção na ferida, além de poder favorecer a revascularização do tecido lesado (**Tabelas 2, 3 e 4**).

A cicatrização de feridas consiste em um dinâmico e complexo processo de regeneração e crescimento dos tecidos e ocorre em quatro fases diferentes, sendo elas: a coagulação e a hemóstase (fase imediatamente após a lesão); a fase inflamatória, (logo após a lesão no tecido) durante a qual ocorre o inchaço; o período de proliferação, em que novos tecidos e vasos sanguíneos são formados; e a fase de maturação, em que a remodelação de novos tecidos ocorre (**Figura 2**). Essas fases ocorrem em uma ordem que se sobrepõe uns com os outros em uma cascata integrada. A promoção dessas fases depende, em grande parte, do tipo de ferida e suas condições patológicas associadas⁷.

Figura 2: Processo de cicatrização de feridas. Fase inflamatória:

Ocorre a ativação do sistema de coagulação sanguínea e a liberação de mediadores químicos, podendo haver edema, vermelhidão e dor. Fase proliferativa: é a fase da regeneração. Nela ocorre a proliferação de fibroblastos. Nesse período, as células endoteliais se proliferam, resultando em rica vascularização e infiltração de macrófagos. Esse conjunto forma o tecido de granulação. Na fase reparadora, a densidade celular e a vascularização são diminuídas, resultando na remodelação do tecido cicatricial (formado na fase anterior). As fibras são realinhadas para aumentar a resistência do tecido e induzir à cicatrização. Nessa fase, a cicatriz altera progressivamente sua tonalidade, passando do vermelho-escuro a um tom rosa-claro



Fonte: Adaptado de Mandelbaum et al., 2003⁷.

Neste capítulo, abordaremos algumas pesquisas relacionando o uso de diferentes tipos de nanopartículas para cicatrização e regeneração tecidual. Nas seções a seguir, falaremos, especificamente, de várias terapias baseadas em NPs que estão sendo avaliadas em pesquisas pré-clínicas ou que se encontram em uso clínico nos últimos anos.

2. Tipos de nanopartículas aplicadas para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual

Nanopartículas metálicas (NpsMet)

O uso de Nanopartículas Metálicas (NpsMet) remonta da antiguidade. Por exemplo, nanopartículas de cobre (NpsCu) eram adicionadas pelos egípcios em vidro, tornando-o de coloração vermelha intensa, e também nanocristais de sulfeto de chumbo (PbS) eram utilizados em tinturas de cabelo ^{8,9}. Outros exemplos de uso de NpsMet são descritos em estudos de vitrais coloridos utilizados para adornar capelas medievais ^{10,11}.

Dentre as diversas aplicações das NpsMet, têm sido utilizadas para aumentar o sinal oriundo de moléculas orgânicas mediante a técnica de Espectroscopia Raman¹², para amplificar sinais de fluorescência; para produzir células solares sensibilizadas por corantes¹³, catálise ¹⁴; como antioxidante¹⁵ e cicatrizante¹⁵⁻¹⁸, no uso em dispositivos antimicrobianos^{19,20}, ópticos, eletrônicos e biossensores²⁰⁻²²; em sistemas de entrega de fármacos (*drug delivery*)^{13,16,20,23} e em nanodispositivos ²², dentre outros.

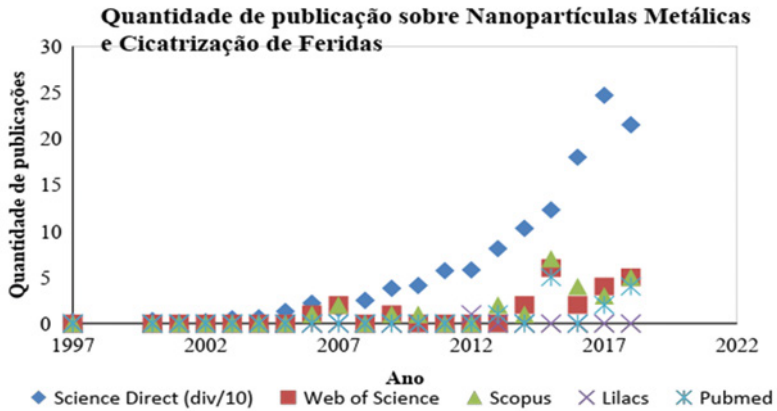
Especificamente, nanopartículas de metais nobres como ouro, prata, paládio e platina têm despertado grande interesse devido ao seu reduzido tamanho e à grande área de superfície em relação ao seu volume ^{24,25}, além das especificidades relacionadas aos materiais em

nanoescala com relação às suas peculiares características ópticas, elétricas, magnéticas e biológicas^{22,26}.

Por pesquisas realizadas nas bases de dados científicos Scopus, Web of Science, Lilacs, Scielo, Science Direct e Pubmed/Medline, em agosto de 2018, com o termo “*metallic nanoparticle**”, foram encontrados, respectivamente, 5.840, 5.766, 34, 50, 10.810 e 250 documentos. Quando se filtram essas informações acerca de publicações relacionadas à (“*metallicnanoparticle**”) AND (“*woundhealing*” OR *regeneration* OR *cicatrix* OR “*granulationtissue*” OR “*fracturehealing*”), os resultados das buscas tornam-se 27, 23, 1, 0, 1.238 e 12 documentos, respectivamente. O período de busca não foi limitado e se estabeleceu para qualquer idioma.

Assim, como é mostrado na **Figura 3**, há um aumento consideravelmente alto na quantidade de publicações sobre estudos de cicatrização de feridas com o uso de NpsMet. A base Science Direct, a qual dispõe do maior acervo de publicações, caracteriza-se por apresentar 50% das publicações como artigos originais e 22% como revisões de literatura. Isto é, pesquisas experimentais sobre o assunto estão em pleno desenvolvimento na comunidade científica.

Figura 3: Quantidade de publicações sobre nanopartículas metálicas e cicatrização de feridas



Fontes: Science Direct, Web of Science, Scopus, Lilacs e Pubmed/Medline. Elaborada pelos autores. Acesso em 2 de agosto de 2018.

Outra evidência do desenrolar das atividades nesse campo de estudo com NpsMet, cicatrização de feridas e regeneração tecidual encontra-se ao se analisar os resultados das buscas na base de dados *Science Direct* sobre as recorrências entre termos específicos nas publicações, os quais são apresentados nas **Figuras 4 a 6** a seguir.

Dessa forma, as maiores recorrências foram encontradas com relação às palavras destacadas na **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1. Termos com maior recorrência em publicações sobre nanopartículas metálicas, cicatrização de feridas e regeneração tecidual

Ordem	Termo*	Recorrências	Ordem	Termo*	Recorrências
1	<i>Nanoparticles</i>	110	16	<i>Metallicnanoparticles</i>	22
2	<i>Silver nanoparticles</i>	62	17	<i>Antibacterialactivity</i>	22
3	<i>Nanotechnology</i>	52	18	<i>Antibacterial</i>	21
4	<i>Drug Delivery</i>	48	19	<i>Tissueengineering</i>	20
5	<i>Gold nanoparticles</i>	44	20	<i>Biosensor</i>	19
6	<i>Nanomaterials</i>	42	21	<i>Biosensors</i>	19
7	<i>Graphene</i>	35	22	<i>Catalysis</i>	18
8	<i>CarbonNanotubes</i>	32	23	<i>Chitosan</i>	18
9	<i>Silver</i>	27	24	<i>Biomaterials</i>	17
10	<i>Electrospinning</i>	25	25	<i>Biocompatibility</i>	17
11	<i>Nanoparticle</i>	25	26	<i>Toxicity</i>	17
12	<i>Nanomedicine</i>	25	27	<i>Woundhealing</i>	16
13	<i>Nanocomposites</i>	25	28	<i>Cytotoxicity</i>	16
14	<i>Green Synthesis</i>	23	29	<i>Platinum</i>	15
15	<i>Adsorption</i>	22			

Fontes: Science Direct e análise no software VOSviewer 1.6.8 (2018)²⁸. Elaborada pelos autores. Acesso em 2 de agosto de 2018.

Na **Tabela 1**, são demonstradas as pesquisas entre os diversos materiais estudados para cicatrização de feridas e regeneração tecidual. Nesse contexto, as nanopartículas de prata, de ouro e de platina são as mais avaliadas pela comunidade acadêmica atualmente. Assim, confirma-se que desde o trabalho de Michael Faraday, em 1857, sobre as propriedades óticas de filmes finos de nanopartículas de ouro e de outros metais, as pesquisas com nanopartículas metálicas têm crescido exponencialmente. Isso é refletido diretamente no avanço tecnológico da área, e no aumento das suas aplicações diretamente à sociedade, como é mostrado nas **Figuras 3 a 6** e **Tabela 1**, e tem-se como exemplo a aplicação em pacientes com feridas provocadas por *Diabetes mellitus* ^{16,29-33}.

Com relação às nanopartículas magnéticas, estas serão tratadas no próximo tópico, em que destacaremos mais informações sobre suas aplicações na cicatrização de feridas e regeneração tecidual.

Nanopartículas magnéticas (NpsMg)

Nanopartículas do tipo magnéticas possuem um comportamento que pode mudar do ferromagnético ou ferrimagnético para superparamagnéticos, de tal forma que as nanopartículas se orientam mais facilmente a favor do campo magnético externo aplicado, e se desmagnetizam quando retirado esse campo externo ^{34,35}. Ao se vislumbrarem aplicações em biomedicina, devem-se considerar alguns requisitos desses materiais, como uniformidade na morfologia, baixa polidispersão, tamanho e, dependendo da via de administração a ser usada, por exemplo via endovenosa, possuir características hidrofílicas, favorecendo a distribuição na corrente sanguínea e evitando a aglomeração nos vasos ^{35,36}.

Na medicina, as nanopartículas magnéticas são usadas para várias abordagens, como a separação de células magnéticas ou Ressonância Magnética (RM) ³⁷. Reporta-se na literatura científica uma variedade de nanopartículas com comportamento magnético. Entre as mais comuns, atualmente, estão as nanopartículas de óxido de Fe como a magnetita (Fe_3O_4), que possuem comportamento superparamagnéticos ³⁸⁻⁴⁴, toxicidade tolerável ⁴⁵. É retratado que essas nanopartículas são eliminadas do corpo por meio do sistema retículo endotelial (RES) ^{46,47}.

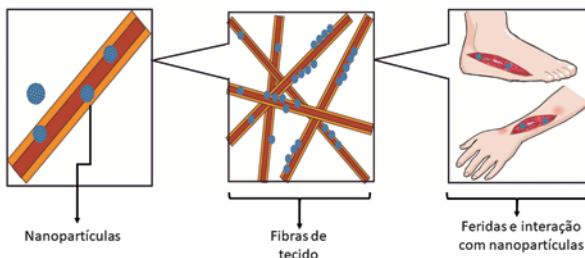
Há mais de 30 anos, as nanopartículas magnéticas têm sido investigadas para aplicações biomédicas. Em pesquisa na base de dados científicos SCOPUS (SCOPUS, 2018) com o termo “*magnetic nanoparticle**” (no título, palavras-chaves ou resumo), encontraram-se 18.298 trabalhos no período de 2008 a 2018. Quando se observa, nesse mesmo período, a *string* (código contendo as palavras-chaves de interesse) (“*magneticnanoparticle** AND (*health OR healthcare*)), encontram-se 408. Ao se filtrarem esses documentos com a *string* (“*woundhealing*” OR *regeneration OR cicatrix OR “granulationtissue” OR “fracturehea-*

ling”) AND “magneticnanoparticle”) e para apenas artigos, revisões ou capítulos de livros nas áreas: engenharia, medicina ou farmácia, foram encontrados 150 documentos.

Desses trabalhos, selecionaram-se 12 artigos/revisões que contivessem informações sobre o tema proposto. Para melhor apresentação, os dados foram dispostos em uma tabela (**Tabela 2**) contendo os seguintes itens: Autores, Tipo de Estudo, Objetivo (s) do trabalho, Nanopartículas/Nanoestruturas magnéticas citadas, potenciais aplicações e Resultados obtidos pelo trabalho.

Os trabalhos selecionados demonstraram pesquisas com nanopartículas magnéticas de níquel³⁹ e óxido de ferro^{38,39,42,43}. Observou-se o uso de nanopartículas magnéticas, principalmente de óxido de ferro, em conjugações/funcionalizações com fibras de celulose^{38,48} (**Figura 7**), fibras de seda⁴¹, curcumina³³, peptídeos³⁹, células endoteliais⁴², anticorpos²¹, microRNA⁴⁹, dentre outros. Tais materiais foram reportados ter utilização como curativos, terapia cicatrizante e antimicrobial.

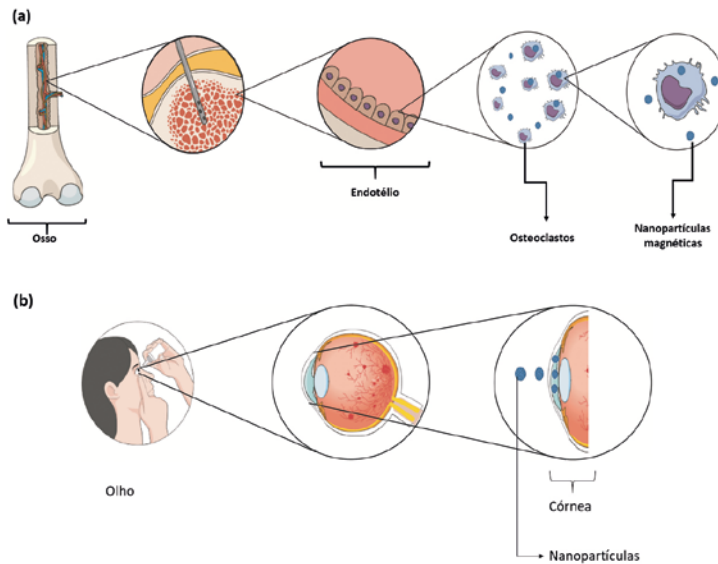
Figura 7: Dentre aplicações de nanopartículas magnéticas, elas são utilizadas em conjugações, por exemplo com fibras de celulose ou seda



Fonte: elaborada pelos autores.

Verificou-se também uma ampla aplicação em tecidos de diversos locais como em tecidos de pele dorsal ⁵⁰, tecido ósseo ⁴⁸ (**Figura 8a**) e endotélio da córnea ^{33,42} (**Figura 8b**). No caso do trabalho de Krismastuti *et al.*, nanopartículas magnéticas com terminação de ácido carboxílico (imuno-magNPs) foram utilizadas como biossensores fotônicos para a detecção seletiva de diferentes tipos de metaloproteinasas de matriz (MMPs) para o prognóstico da cicatrização de feridas e consequente acompanhamento da condição desta ²¹.

Figura 8: Aplicações de nanopartículas magnéticas para (a) regeneração de tecido ósseo e (b) do endotélio da córnea



Fonte: elaborada pelos autores.

Perante tais achados, observou-se que o interesse da comunidade acadêmica tem crescido progressivamente, e essa tecnologia tem evoluído de forma que seus resultados e aplicações efetivas à sociedade sejam uma realidade em um curto espaço de tempo, conforme é apresentado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Trabalhos sobre informações de materiais contendo nanopartículas/nanoestruturas magnéticas aplicadas no tratamento de feridas e regeneração tecidual

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
38	Bayer et al. (2011)	Artigo	Demonstrar uma técnica simples e eficiente com propriedades multifuncionais em redes de fibras de celulose, com soluções de monômero de etil-cianoacrilato contendo partículas submicrométricas orgânicas suspensas ou nanopartículas inorgânicas.	Nanopartículas de $MnFe_2O_4$.	Folhas de celulose antimicrobiana podem ser usadas como curativo em medicina.	Demonstram uma técnica de baixo custo, escalável, e processo verde capaz de tornar qualquer tipo de material celulósico fibroso multifuncional. Características como: responsividade magnética, atividade antibacteriana, entre outras, foram alcançadas.
39	Brandelli (2012)	Revisão	O presente trabalho discute as possíveis aplicações de nanopartículas no transporte e na entrega de peptídeos antimicrobianos.	Nanopartículas de níquel; Nanopartículas de óxido de ferro.	Nanopartículas de níquel magnético uniformemente revestidas com biofilme poliacrílico podem ser utilizadas para imobilização de peptídeo antimicrobiano; as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro podem ser utilizadas revestido-as com vários polímeros.	O autor conclui que peptídeos antimicrobianos incorporados a nanocarreadores podem controlar a presença de bactérias patogênicas, melhorando também a estabilidade, eficácia e sua entrega nos tecidos.
43	Kim et al. (2013)	Artigo	Desenvolver e validar uma plataforma de termoterapia com nanopartícula magnética antimicrobiana (NSPMA) que poderia especificamente visar e matar bactérias em um modelo de cultura in vitro do biofilme de <i>S. aureus</i> e em um modelo de rato de infecção cutânea por <i>S. aureus</i> .	Nanopartículas de Fe_3O_4 .	NSPMAnti-Staphylococcus aureus NSPMAnti-IgG como agentes antimicrobianos resultando em melhoria da cicatrização de feridas.	Foi desenvolvida uma plataforma de termoterapia antimicrobiana magnética utilizando NSPMA direcionados a anticorpos e campo magnético alternado (CMAs) de alta frequência e alta amplitude, e foi validada sua eficácia na rápida depuração de patógenos de <i>S. aureus</i> in vitro e in vivo em um modelo de rato com infecção da ferida cutânea.

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
33	Yallapu et al. (2015)	Revisão	Este trabalho pretende fornecer uma visão geral de uma eficiente nanoformulação de curcumina como opção terapêutica direcionada para diversas doenças humanas. Discutem-se as evidências clínicas, o status atual e as oportunidades futuras de nanoformulação (s) de curcumina (s) no campo da medicina.	Curcumina encapsulada com nanopartículas magnéticas.	Nanopartículas magnéticas de curcumina podem aumentar a temperatura sob um campo magnético externo e promover atividade antimicrobiana.	Os autores mostram publicações que relatam sistemas comumente usados para fornecer curcumina com uso de nanopartículas magnéticas, as quais podem ser usadas para fins multifuncionais, incluindo a administração de drogas (curcumina), RM e hipertermia.
42	Cornell et al. (2016)	Artigo	O trabalho avaliou a biocompatibilidade de SPIONPs em CEC bovinos. Especificamente, a viabilidade e estrutura do citoesqueleto de CECs expostos a SPIONPs na presença de uma força magnética.	Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticos (SPIONPs) conjugadas com células endoteliais.	Usar nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticos (SPIONPs) como guias para células endoteliais da córnea (CECs) às áreas lesadas através de força magnética externa sem alterar sua morfologia ou viabilidade.	Os autores observaram que a exposição de nanopartículas aos CECs teve impacto mínimo na viabilidade e estrutura das células. Verificou-se que a exposição magnética inicial teve um efeito benéfico na viabilidade, o que ajudaria no reparo celular e seria uma interessante alternativa a procedimentos cirúrgicos.
40	Brett et al. (2017)	Artigo	O presente estudo analisou os efeitos da regulação positiva de Bcl-2 mediada por minicirculo usando magnetofecção na diferenciação osteogênica e um novo perfil pré-fabricado para transfectar células estromais derivadas de tecido adiposo (CTA) após implantação de um modo temporoespacialmente controlado para estimular a regeneração óssea.	Núcleos de óxido de ferro revestidos sequencialmente com polietilenoimina ramificada, plasma minicirculo codificador de proteína verde fluorescente e Bcl-2 e poli-b-aminooéster.	Direcionamento ao local-alvo e aumento da velocidade de regeneração óssea e da cicatrização de feridas.	Os autores mostraram que, por meio de transfecção assistida magnética de um minicirculo que expressa Bcl-2, aumentaram a expressão do gene de interesse, a proliferação celular e a redução dos marcadores de apoptose comparados com CTA-nucleofecção. Além disso, o novo perfil pré-fabricado ligado à NPmg permite o controle temporoespacial in situ para pós-implante da transfecção celular para amplificar a regeneração óssea.

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
48	Hao et al. (2017)	Artigo	Investigar se as funções dos macrófagos relacionados à regeneração do tecido ósseo podem ser moduladas empregando uma estrutura superparamagnética após a magnetização e para esclarecer os mecanismos subjacentes.	Nanofibras contendo nanopartículas de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanopartículas de hidroxapatita.	Regeneração de tecido ósseo.	Houve inibição da secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α e MCP-1, bem como as citocinas de diferenciação de osteoclastos MMP-9 e TRAP, e up-regulando VEGF e PDGF. Os meios condicionados estimularam a osteogênese dos osteoblastos e a angiogênese das células endoteliais.
50	Heun et al. (2017)	Artigo	Desenvolver uma técnica de transferência de genes baseada no direcionamento magnético de complexos de nanopartículas-lentivírus magnéticos (NPMg-LV), permitindo a entrega de genes em locais para feridas na pele dorsal de ratos.	Complexos de nanopartículas-lentivírus magnéticos (NPMg-LV).	Influência positiva na angiogênese de tecidos.	Os autores relataram que não apenas alcançaram a expressão gênica diferencial desejada em sítios definidos do mesmo tecido usando o direcionamento magnético de partículas magnéticas e lentivirais, mas também informam um papel decisivo na hipertrofia e angiogênese dependente <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Assim, a modulação da atividade dos materiais estudados em áreas doentes por direcionamento magnético pode ser uma excelente ferramenta para melhorar condições patofisiológicas envolvendo vasculatização.
21	Krismastuti et al. (2017)	Artigo	Projetar e testar biossensores fotônicos para a detecção seletiva de tipo de diferentes metaloproteínas de matriz (MMPs).	Nanopartículas magnéticas ligadas a anticorpos; Nanopartículas Magnéticas com Terminação de Ácido Carboxílico (imuno-magnNPs).	Capacidade de detecção de diferentes tipos de MMPs corrobora com o prognóstico da cicatrização de feridas.	Os autores demonstraram com sucesso a prova de princípio para o biossensor seletivo de tipo para dois tipos diferentes de MMPs via imuno-magnNPs e transdutores pSIRM funcionalizados com peptídeos fluorogênicos. Relatam que essa plataforma multiparamétrica de detecção é adequada para desenvolvimento adicional como uma ferramenta de diagnóstico para a avaliação de feridas crônicas.
41	Bunea et al. (2017)	Artigo	Sintetizar, caracterizar um biomaterial de fibra-magnética de seda para cicatrização de feridas, além de avaliar seu comportamento biológico <i>in vitro</i> .	Biomaterial de fibra de seda com nanopartículas de Fe_3O_4 .	Dentre outras aplicações, pode ser utilizado na cicatrização de feridas.	Os autores relatam que o biomaterial possui boa biocompatibilidade dos filmes compostos em células-tronco derivadas de tecido adiposo humano (hASCs). Esses materiais biocompostos podem ser utilizados para aplicações de cicatrização de feridas e na engenharia de tecidos.

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
49	Meng et al. (2018)	Revisão	Esta revisão tem o objetivo de apresentar informações sobre novas tecnologias para cicatrização de feridas baseadas em microRNA (miRNA).	miRNA conjugado com nanopartículas magnéticas (Anti-miRNA).	Terapia para a cicatrização de feridas.	Os autores relatam que o microambiente úmido e protegido, além da entrega eficaz do miRNA, é posto-chave da terapêutica. Além disso, diversos sistemas de entrega não viral para administração de miRNA foram desenvolvidos e comprovadamente eficazes, incluindo lipossomas, polímeros catiônicos, nanopartículas e até mesmo materiais inorgânicos. Assim, prevê-se que o miRNA tenha o potencial de se tornar a nova geração de terapêuticas de ácido nucleico para tratamento e manejo de cicatrização de feridas, juntamente com o desenvolvimento bem-sucedido de sistemas de entrega seguros e eficientes.
44	Moniri et al. (2018)	Artigo	O objetivo deste estudo foi preparar filmes de nanocelulose com nanocompositos magnética/bacteriana como curativo ecoamigável.	Filmes de nanocompositos de nanocelulose magnética / bacteriana (Fe ₃ O ₄ / BNC).	Podem ser usadas como um curativo eficaz para tratamento de feridas cutâneas.	Os autores informam que a síntese <i>in situ</i> e a deposição de NPs de Fe ₃ O ₄ em membranas fibrosas de BNC foram desenvolvidas com sucesso por meio de uma abordagem verde. Além disso, obtiveram resultados promissores com o uso da membrana de nanocomposito BNC/Fe ₃ O ₄ como um curativo antibacteriano e biocompatibilidade desejáveis para a cicatrização de feridas.

Fonte: elaborada pelos autores.

Nanopartículas lipídicas

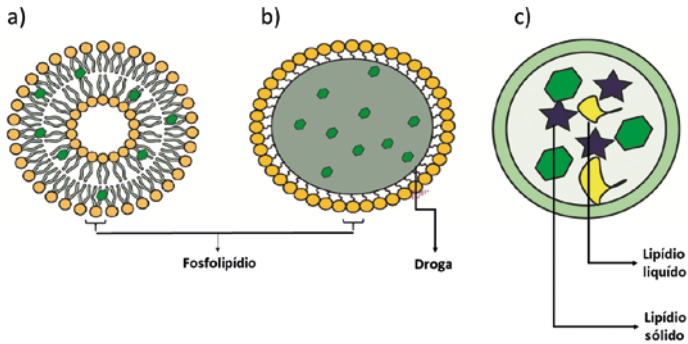
Dentre as diversas classes de nanocarreadores lipídicos desenvolvidas para a entrega de drogas, existem as nanopartículas à base de lipídios (LNPs) e nanoformulações compostas de lipídios e surfactantes biocompatíveis. Estas podem conter fármacos encapsulados em um núcleo lipídico ou adsorvidos na superfície da nanopartícula ⁵¹. Esses sistemas de liberação têm sido amplamente utilizados em aplicações biomédicas para transporte e liberação de fármacos ^{52,53} e ácidos nucleicos ⁵⁴ devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixa toxicidade e versatilidade ⁴, além de permitir liberação controlada e proporcionar melhor estabilidade química às moléculas ⁵⁵.

Os lipossomas foram as primeiras LNPs a surgir, em 1965. Outros exemplos de LNPs são as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e portadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) (**Figura 9**) ⁵¹, diferindo entre si em termos de hidrofílica / lipofilicidade e peso molecular, sendo os lipossomas o sistema com maior versatilidade, pois possibilita o encapsulamento de moléculas lipofílicas e hidrofílicas, independentemente do peso molecular ⁴. A seguir, é apresentado cada exemplo de LNPs.

Devido às grandes vantagens das LNPs, atenção crescente está sendo dada a esses nanocarreadores em diversas áreas, como cosméticos, alimentos, nutracêuticos e farmacêuticos ⁵⁶, além de possuir potenciais aplicações para cicatrização de feridas ^{29,57,58}.

Atualmente, LNPs têm sido utilizadas para diversos tratamentos na pele. Por exemplo, LNPs atuaram de forma promissora como agentes terapêuticos tópicos no tratamento de queimaduras em associação com RNAi ⁵⁹, além de serem eficientemente utilizadas para o encapsulamento de drogas ⁶⁰ e de compostos naturais ^{29,61,62} para a cicatrização de feridas.

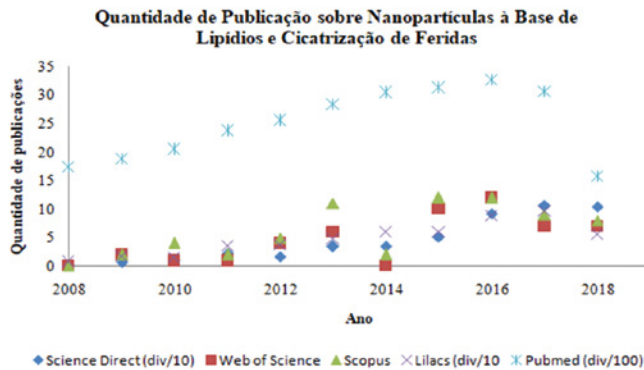
Figura 9: Representação esquemática de nanopartículas lipídicas. (a) Lipossomas; (b) Nanopartículas lipídicas sólidas; (c) Portadores lipídicos nanoestruturados



Fonte: adaptada de Zhang & Zhang (2013) ⁵¹.

Pesquisas sobre o uso de nanopartículas à base de lipídios relacionadas à cicatrização de feridas têm aumentado progressivamente nos últimos dez anos, como é mostrado na **Figura 10**.

Figura 10: Quantidade de publicações sobre nanopartículas lipídicas e cicatrização de feridas nos últimos dez anos



Fontes: Science Direct, Web of Science, Scopus, Lilacs e Pubmed/ Medline. Elaborada pelos autores. Acesso em 9 de agosto de 2018.

Lipossomas

Os lipossomas são os nanocarreadores lipídicos que apresentam a maior versatilidade devido à possibilidade de encapsular moléculas lipofílicas e hidrofílicas, independentemente do peso molecular ⁴.

Os fosfolipídios em soluções aquosas podem formar estruturas fechadas em bicamadas, o que permitiu que a pesquisa sobre os lipossomas percorresse um longo caminho, convertendo-os de simples objetos de pesquisa biofísica em carreadores terapêuticos para numerosas aplicações clínicas ⁶³.

Lipossomas são definidos como vesículas esféricas fechadas que possuem uma cavidade interna aquosa cercada de uma ou mais bicamadas lipídicas **Figura 9**. Essa estrutura permite-lhes transportar compostos hidrofóbicos e hidrofílicos sem modificação química. Seu núcleo aquoso permite a encapsulação de drogas solúveis em água, enquanto que moléculas hidrofóbicas podem ser absorvidas na bicamada ^{51,64}.

A bicamada lipídica dos lipossomas permite a liberação controlada do conteúdo presente em seu núcleo devido à possibilidade de fusão da bicamada lipídica com outras camadas, como a membrana celular ⁶⁴.

Lipossomas demonstraram potencial para aplicação tópica na cicatrização de feridas. Colírios lisossômicos baseados em verbascosídeos foram utilizados para tratar feridas corneanas alcalinas em lebres. A administração tópica de verbascosídeo mostrou reduzir o tempo de ação das células, em que o tempo de cicatrização do epitélio da córnea foi de apenas 48 horas ³⁸. Uma formulação lipossomal da proteína Wnt3a aplicada topicamente para tratar feridas na pele aumentou a sinalização endógena de Wnt e resultou em melhor cicatrização da ferida da pele, indicando que o Wnt3a lipossômico pode ter aplicação generalizada na prática clínica. Para promover a cicatrização de feridas diabéticas murinas humanizadas, lipossomas foram utilizados para realizar a administração tópica de siRNA direcionado contra o Keap1 e mostraram acelerar a regeneração do tecido diabético e aumentar a homeostase de redução-oxidação no ambiente da ferida ⁶⁵.

Recentemente, hidrogéis contendo lipossomas carregados de quercetina⁶⁶ e com ácido ricinoleico⁶⁷ foram utilizados para promover aceleração da cicatrização de feridas em estudos *in vivo*.

Em outro estudo, os lipossomas foram utilizados para transportar fator de crescimento epidérmico (EGF), a fim de promover reparo ósseo, e apresentaram potencial para administrar fatores de crescimento de maneira controlada, estimulando a migração de células mesenquimais e a diferenciação osteoblástica na cicatrização óssea⁶⁸.

Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs)

As SLNs surgiram desde 1990 como um sistema de transporte substituto para lipossomas, emulsões e nanopartículas poliméricas⁵¹. São LNPs que apresentam formato esférico com tamanho médio de 40 nm a 1.000 nm, compostas por lipídios em fase sólida, à temperatura corporal e ambiente, mais surfactante. SLNs proporcionam estabilidade ao fármaco e liberação prolongada quando comparadas com lipossomas, e são mais seguras que os portadores poliméricos por não possuírem solventes orgânicos^{64,69}. Essas LNPs apresentaram bom potencial na indústria de cosméticos e alimentos⁶⁹ e para cicatrização de feridas⁵⁷.

SLN modificada com material de própolis forneceu uma aceleração do processo de cicatrização de feridas *in vivo*, representando um sistema tópico de liberação de própolis para o tratamento de feridas. Essas LNPs também foram testadas, a fim de promover o fornecimento sustentado e controlado de LL37 e A1 para melhorar a cicatrização de feridas e aumentar sinergicamente a atividade antibacteriana *in vitro*. Os resultados mostraram cicatrização acelerada de feridas, além de aumentar a atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *coli*⁷⁰.

Hidrogel contendo SLNs (SLN-gel) foi preparado para a administração tópica de astragaloside IV. A formulação aumentou a migração e a proliferação de queratinócitos, e a captação de fármacos em fibroblastos *in vitro*, fortalecendo a cicatrização de feridas e inibindo a formação de cicatriz *in vivo*, aumentando a taxa de fechamento da ferida e contribuindo para a angiogênese e organização regular do colágeno⁵⁷.

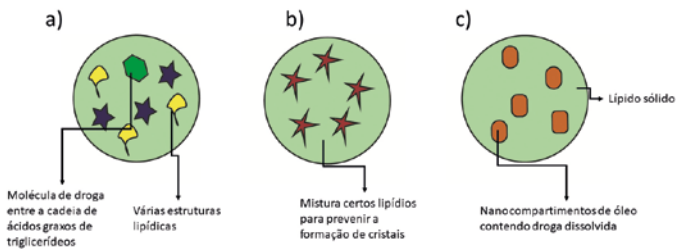
Portadores lipídicos nanoestruturados (NLCs)

Os NLCs surgiram no final dos anos 90 para dominar as possíveis limitações das SLNs⁶⁹, em que o núcleo lipídico sólido foi transformado em uma nanoestrutura menos organizada, no qual a fase lipídica contém lipídios sólidos (gordurosos) e líquidos (óleo) à temperatura ambiente. Surgiram a fim de melhorar a estabilidade, capacidade de carga e liberação de drogas durante o armazenamento destes^{69,71}.

Devido à sua matriz lipídica extremamente desordenada, encapsulamento e estabilidade melhorados da droga e bom perfil de liberação, os NLCs tornaram-se populares no campo de pesquisa nanofarmacêutica⁶⁹.

O aumento da capacidade de carga de fármaco e a diminuição da expulsão do fármaco durante o armazenamento são obtidos por meio dos lipídios líquidos, pois estes podem romper a estrutura de rede cristalina das SLNs e aumentar o número de imperfeições na matriz durante o armazenamento em comparação com as SLNs. Além disso, o perfil de liberação do fármaco pode ser controlado variando a composição e a quantidade do lipídio⁵¹. Na **Figura 11**, são representadas três estruturas de NLCs.

Figura 11: Estruturas de portadores lipídicos nanoestruturados (NLC).
(a) Classe I (tipo imperfeito); (b) classe II (tipo sem forma) e (c) classe III (tipo múltiplo)



Fonte: adaptada de Zhang & Zhang (2013)⁵⁰.

A primeira classe, do tipo imperfeito, possui gorduras sólidas e líquidas (óleo) misturadas em várias estruturas lipídicas. A estrutura de matriz lipídica imperfeita apresenta lacuna entre as cadeias de ácidos graxos triglicerídeos no cristal, aumentando a capacidade de as drogas de entrarem na matriz. A segunda classe é do tipo sem forma (matriz não cristalina). Esta não possui estrutura cristalina, o que evita a expulsão do fármaco carregado. Nessa forma, os cristais são formados durante o resfriamento. A terceira classe é do tipo múltipla, em que a solubilidade do fármaco no lipídio líquido é maior do que no lipídio sólido. Os NLCs são produzidos por diferentes métodos avançados e sua preparação é possível e praticável em laboratório e em larga escala ⁶⁹.

NLCs foram utilizados para encapsular timol, composto natural promissor para a cicatrização de feridas, e depois incorporados em um gel. A formulação foi testada em ratos com psoríase e mostrou melhor cicatrização em comparação com o controle negativo ²⁹.

Em estudos *in vitro*, gel de hialuronato baseado em nanopartículas (NLCs e SLNs) contendo palmitato de retinol apresentou diferenças significativas em áreas de feridas entre as células tratadas e de controle durante as primeiras 24 horas após o ferimento, sugerindo que esse composto poderia ser eficientemente usado para a cicatrização de feridas ⁷².

SLNs e NLCs foram utilizados para carrear óleo de oliva e óleo de eucalipto, e, além de apresentar propriedades físico-químicas adequadas, mostraram boa bioadesão, citocompatibilidade, realce proliferativo *in vitro* e propriedades de cicatrização de feridas para fibroblastos, associadas a propriedades antimicrobianas. Além disso, evidenciaram capacidade de melhorar o processo de cicatrização *in vivo* ⁶¹.

LNPs, além de todas as vantagens e possibilidades citadas, possuem grande versatilidade em relação às vias de administração, podendo ser utilizadas por (1) via tópica suprimindo uma das principais limitações para o tratamento de pele, que é a baixa eficácia do medicamento devido à deficiente penetração de drogas na pele; (2) via oral, que é

o sistema de administração de medicamentos mais comum; (3) via ocular, pois são sistemas de liberação de drogas capazes de passar a barreira ocular sanguínea, obter liberação sustentada e controlada de drogas, proteger drogas de enzimas lacrimais e prolongar a deposição de drogas e o tempo de permanência nos olhos; (4) via parental, uma vez que LNPs carregadas com drogas podem ser injetadas por via intravenosa, subcutânea, intramuscular e diretamente nos órgãos-alvo; (5) entrega pulmonar, uma via não invasiva de administração de drogas para administração local e sistêmica e (6) entrega cerebral, visto que as LNPs aumentam o tempo de retenção de drogas no sangue dos capilares cerebrais e induzem um gradiente de fármaco do sangue para os tecidos cerebrais, abrindo junções estreitas para facilitar a passagem da barreira hematoencefálica ⁷³. Assim, o uso de LNPs resulta em diversas possibilidades e potenciais para aplicações biomédicas, especialmente para cicatrização de feridas e regeneração tecidual.

Selecionaram-se 14 artigos com informações sobre o tema proposto, e, para melhor apresentação, os dados foram dispostos em uma tabela (**Tabela 3**) contendo os seguintes itens: Autores, Tipo de Estudo, Objetivo (s) do trabalho, Nanopartículas à base de lipídios citadas, potenciais aplicações e Resultados obtidos pelo trabalho.

Tabela 3. Alguns trabalhos contendo informações sobre materiais contendo nanopartículas/nanoestruturas à base de lipídios aplicadas no tratamento de feridas e regeneração tecidual

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
38	Bayer et al. (2011)	Artigo	Demonstrar uma técnica simples e eficiente com propriedades multifuncionais em redes de fibras de celulose, com soluções de monômero de etil-cianoacrilato contendo partículas submicrométricas orgânicas suspensas ou nanopartículas inorgânicas.	Nanopartículas de MnFe ₂ O ₄ .	Folhas de celulose antimicrobiana podem ser usadas como curativo em medicina.	Demonstram uma técnica de baixo custo, escalável, e processo verde capaz de tornar qualquer tipo de material celulósico fibroso multifuncional. Características como: responsividade magnética, atividade antibacteriana, entre outras, foram alcançadas.
39	Brandelli (2012)	Revisão	O presente trabalho discute as possíveis aplicações de nanopartículas no transporte e na entrega de peptídeos antimicrobianos.	Nanopartículas de níquel; Nanopartículas de óxido de ferro.	Nanopartículas de níquel magnético uniformemente revestidas com biofilme de nanocamada de ácido poliacrílico podem ser utilizadas para imobilização de peptídeo antimicrobiano; as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro podem ser utilizadas revestido-as com vários polímeros.	O autor conclui que peptídeos antimicrobianos incorporados a nanocarreadores podem controlar a presença de bactérias patogênicas, melhorando também a estabilidade, eficácia e sua entrega nos tecidos.
43	Kim et al. (2013)	Artigo	Desenvolver e validar uma plataforma de termoterapia com nanopartícula magnética antimicrobiana (NSPMA) que poderia especificamente visar e matar bactérias em um modelo de cultura <i>in vitro</i> do biofilme de <i>S. aureus</i> e em um modelo de rato de infecção cutânea por <i>S. aureus</i> .	Nanopartículas de Fe ₃ O ₄ .	NSPMAanti- <i>Staphylococcus aureus</i> NSPMAanti-IgG como agentes antimicrobianos resultando em melhoria da cicatrização de feridas.	Foi desenvolvida uma plataforma de termoterapia antimicrobiana magnética utilizando NSPMA direcionadas a anticorpos e campo magnético alternado (CMAs) de alta frequência e alta amplitude, e foi validada sua eficácia na rápida depuração de patógenos de <i>S. aureus in vitro</i> e <i>in vivo</i> em um modelo de rato com infecção da ferida cutânea.

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
33	Yallapu et al. (2015)	Revisão	Este trabalho pretende fornecer uma visão geral de uma eficiente nanoformulação de curcumina como opção terapêutica direcionada para diversas doenças humanas. Discutem-se as evidências clínicas, o status atual e as oportunidades futuras de nanoformulação (s) de curcumina (s) no campo da medicina.	Curcumina encapsulada com nanopartículas magnéticas.	Nanopartículas magnéticas de curcumina podem aumentar a temperatura sob um campo magnético externo e promover atividade antimicrobiana.	Os autores mostram publicações que relatam sistemas comumente usados para fornecer curcumina com uso de nanopartículas magnéticas, as quais podem ser usadas para fins multifuncionais, incluindo a administração de drogas (curcumina), RM e hipertermia.
42	Cornell et al. (2016)	Artigo	O trabalho avaliou a biocompatibilidade de SPIONPs em CEC bovinos. Especificamente, a viabilidade e estrutura do citoesqueleto de CECs expostos a SPIONPs na presença de uma força magnética.	Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticos (SPIONPs) conjugadas com células endoteliais.	Usar nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticos (SPIONPs) como guias para células endoteliais da córnea (CECs) às áreas lesadas através de força magnética externa sem alterar sua morfologia ou viabilidade.	Os autores observaram que a exposição de nanopartículas aos CECs teve impacto mínimo na viabilidade e estrutura das células. Verificou-se que a exposição magnética inicial teve um efeito benéfico na viabilidade, o que ajudaria no reparo celular e seria uma interessante alternativa a procedimentos cirúrgicos.
40	Brett et al. (2017)	Artigo	O presente estudo analisou os efeitos da regulação positiva de Bcl-2 mediada por minicirculo usando magnetofecção na diferenciação osteogénica e um novo perfil pré-fabricado para transfectar células estromais derivadas de tecido adiposo (CTA) após implantação de um modo temporoespacialmente controlado para estimular a regeneração óssea.	Núcleos de óxido de ferro revestidos sequencialmente com polietilenimina ramificada, plasma minicirculo codificador de proteína verde fluorescente e Bcl-2 e poli-b-aminóéster.	Direcionamento ao local-alvo e aumento da velocidade de regeneração óssea e da cicatrização de feridas.	Os autores mostraram que, por meio de transfecção assistida magnética de um minicirculo que expressa Bcl-2, aumentaram a expressão do gene de interesse, a proliferação celular e a redução dos marcadores de apoptose comparados com CTA-nucleofecção. Além disso, o novo perfil pré-fabricado ligado à Npmg permite o controle temporoespacial <i>In situ</i> pós-implante da transfecção celular para amplificar a regeneração óssea.

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
48	Hao et al. (2017)	Artigo	Investigar se as funções dos macrofagos relacionados à regeneração do tecido ósseo podem ser moduladas empregando uma estrutura superparamagnética após a magnetização e para esclarecer os mecanismos subjacentes.	Nanofibras contendo nanopartículas de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ hidroxapatita.	Regeneração de tecido ósseo.	Houve inibição da secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α e MCP-1, bem como as citocinas de diferenciação de osteoclastos MMP-9 e TRAP, e up-regulando VEGF e PDGF. Os meios condicionados estimularam a osteogênese dos osteoblastos e a angiogênese das células endoteliais.
50	Heun et al. (2017)	Artigo	Desenvolver uma técnica de transferência de genes baseada no direcionamento magnético de complexos de nanopartículas-lentivírus magnéticos (NPMg-LV), permitindo a entrega de genes em locais para feridas na pele dorsal de ratos.	Complexos de nanopartículas-lentivírus magnéticos (NPMg-LV).	Influência positiva na angiogênese de tecidos.	Os autores relataram que não apenas alcançaram a expressão gênica diferencial desejada em sítios definidos do mesmo tecido usando o direcionamento magnético de partículas magnéticas e lentivirais, mas também informam um papel decisivo na hiperigria e angiogênese dependente <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Assim, a modulação da atividade dos materiais estudados em áreas doentes por direcionamento magnético pode ser uma excelente ferramenta para melhorar condições patofisiológicas envolvendo vascularização.
21	Krisnastuti et al. (2017)	Artigo	Projetar e testar biossensores fotônicos para a detecção seletiva de tipo de diferentes de metaloproteínas de matriz (MMPs).	Nanopartículas magnéticas ligadas a anticorpos: Nanopartículas Magnéticas com Terminação de Ácido Carboxílico (imuno-magnNPs).	Capacidade de detecção de diferentes tipos de MMPs corrobora com o prognóstico da cicatrização de feridas.	Os autores demonstraram com sucesso a prova de princípio para o biossensor seletivo de tipo para dois tipos diferentes de MMPs via imuno-magnNPs e transdutores pSIRM funcionalizados com peptídeos fluorogênicos. Relatam que essa plataforma multiparamétrica de detecção é adequada para desenvolvimento adicional como uma ferramenta de diagnóstico para a avaliação de feridas crônicas.
41	Bunea et al. (2017)	Artigo	Sintetizar, caracterizar um biomaterial de fibroina-magnética de seda para cicatrização de feridas, além de avaliar seu comportamento biológico <i>in vitro</i> .	Biomaterial de fibroina de seda com nanopartículas de Fe_3O_4 .	Dentre outras aplicações, pode ser utilizado na cicatrização de feridas.	Os autores relatam que o biomaterial possui boa biocompatibilidade dos filmes compostos em células-tronco derivadas de tecido adiposo humano (hASCs). Esses materiais biocompostos podem ser utilizados para aplicações de cicatrização de feridas e na engenharia de tecidos.

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas/ Nanoestruturas magnéticas citadas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
49	Meng et al. (2018)	Revisão	Esta revisão tem o objetivo de apresentar informações sobre novas tecnologias para cicatrização de feridas baseadas em microRNA (miRNA).	miRNA conjugado com nanopartículas magnéticas (Anti-miRNA).	Terapia para a cicatrização de feridas.	Os autores relatam que o microambiente úmido e protegido, além da entrega eficaz do miRNA, é posto-chave da terapêutica. Além disso, diversos sistemas de entrega não viral para administração de miRNA foram desenvolvidos e comprovadamente eficazes, incluindo lipossomas, polímeros catiônicos, nanopartículas e até mesmo materiais inorgânicos. Assim, prevê-se que o miRNA tenha o potencial de se tornar a nova geração de terapêuticas de ácido nucleico para tratamento e manejo de cicatrização de feridas, juntamente com o desenvolvimento bem-sucedido de sistemas de entrega seguros e eficientes.
44	Moniri et al. (2018)	Artigo	O objetivo deste estudo foi preparar filmes de nanocelulose com nanocompósitos magnética/bacteriana como curativo ecoamigável.	Filmes de nanocompósitos de nanocelulose magnética / bacteriana (Fe ₃ O ₄ / BNC).	Podem ser usadas como um curativo eficaz para tratamento de feridas cutâneas.	Os autores informam que a síntese <i>in situ</i> e a deposição de NPs de Fe ₃ O ₄ membranas fibrosas de BNC foram desenvolvidas com sucesso por meio de uma abordagem verde. Além disso, obtiveram resultados promissores com o uso da membrana de nanocompósito BNC/Fe ₃ O ₄ como um curativo antibacteriano e biocompatibilidade desejáveis para a cicatrização de feridas.

Fonte: elaborada pelos autores.

Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos e incluem nanocápsulas e nanoesferas, as quais diferem entre si segundo a composição e a organização estrutural. Em relação às nanocápsulas, o fármaco pode estar dissolvido e/ou adsorvido à parede polimérica. Já as nanoesferas não apresentam óleo em sua composição, elas são formadas por uma matriz polimérica onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido ⁷⁶.

O uso de polímeros biodegradáveis na produção de nanopartículas é uma aplicação consolidada na área médica e farmacêutica. Por exemplo, na preparação de nanoesferas e nanocápsulas, é possível a incorporação de princípios ativos, hidrofílicos ou hidrofóbicos. Essa abordagem é uma opção para aplicações de liberação controlada e direcionamento específico de fármacos. Com isso, promove proteção do princípio ativo, melhor biodisponibilidade e menor toxicidade. Essas características proporcionam maior conforto e adesão dos pacientes ao tratamento ⁷⁷.

Nanopartículas poliméricas têm atributos favoráveis, em termos de simples elaboração e desenho, e boa estabilidade química e biocompatibilidade^{77,78}. Além disso, nanopartículas poliméricas não induzem resposta imunogênica e são atóxicas e biodegradáveis ⁷⁹.

Esses sistemas têm sido desenvolvidos visando a inúmeras aplicações terapêuticas e podem ser administrados pelas vias parenteral, oral ou oftálmica. Uma das áreas mais promissoras na utilização das nanopartículas é a vetorização de fármacos e de antibióticos, principalmente por meio de administração parenteral, almejando uma distribuição mais seletiva destes e, assim, um aumento do índice terapêutico. Algumas das vantagens relacionadas à vetorização de fármacos consistem na redução dos seus efeitos adversos e no aumento da sua biodisponibilidade, em relação ao uso do fármaco em sua apresentação tradicional, ou seja, sem uso de nanoestrutura ⁷⁹.

Os polímeros biodegradáveis empregados na produção de nanopartículas poliméricas, por polimerização de monômeros, são copolímeros do ácido metacrílico e de éster acrílico ou metacrílico⁸⁰. Algumas características relacionadas à composição dos polímeros e princípios ativos influenciam na sua biodisponibilidade, isto é, como: hidrofobicidade, carga superficial, perfil de degradação, massa molar e carga elétrica⁸¹. A degradação polimérica depende também do comprimento da cadeia alquil do polímero utilizado. Algumas vantagens desse sistema nanoestruturado são: promover a liberação do princípio ativo gradativamente; e promover direcionamento específico por um período de dias ou semanas, no caso da forma farmacêutica endovenosa⁷⁷.

Os principais exemplos de polímeros pré-formados são: a poli(ϵ -caprolactona), o PLA, o poli(glicolídeo) (PLGA) ou PLA-co- PLGA. Por outro lado, como exemplos de monômeros para polimerização *in situ*, destacam-se os derivados de cianoacrilato de alquila. O fármaco pode encontrar-se dissolvido, retido ou adsorvido na matriz polimérica, ou ainda, no caso de nanocápsulas, no núcleo oleoso⁷⁹. Entre os polímeros naturais, a albumina apresenta características exclusivas que a tornam um ótimo veículo para entrega de fármacos. Essa proteína é um transportador natural de moléculas hidrofóbicas, tais como vitaminas, hormônios e outros constituintes do plasma. A ligação de substâncias hidrofóbicas à albumina é reversível e permite o transporte de fármacos até a superfície das células. Além disso, a albumina facilita a transcitose endotelial dos constituintes acoplados à albumina para o espaço extravascular⁸².

Em um estudo de Hussain et al. (2013)⁸³ sobre nanopartículas de quitosana cocarregadas com hidrocortisona e hidroxitirosol no tratamento de dermatite atópica, demonstrou-se que o hidroxitirosol diminuiu os efeitos adversos da hidrocortisona, promoveu maior efeito anti-inflamatório e acúmulo epidérmico e dérmico da nanoformulação em comparação a uma formulação comercial de hidrocortisona.

Entre os vários polímeros disponíveis, o poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) é o polímero usado principalmente em sistemas de entrega de drogas para uma variedade dessas substâncias, devido à sua excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade. A utilização das nanopartículas de PLGA também resultou em várias vantagens sobre a distribuição convencional de fármaco, como: melhoria da estabilidade do fármaco na matriz polimérica; maior capacidade de transporte de drogas e liberação sustentada; redução da dose e frequência de dosagem; além da redução de efeitos sistêmicos ⁸⁴ .

No estudo de Ali et al. (2016)⁸⁵, foi desenvolvido um curativo contendo nanopartículas em nanofibras eletrofiadas (NPs-in-NFs) de quitosana aprimorada (CS) / poli (óxido de etileno) (PEO) incorporando Fenitoína (Ph), um antiepilético. Foi descrito que esse tipo de curativo exibiu várias vantagens, por exemplo, alta biodegradabilidade, biocompatibilidade, porosidade e permeabilidade. Além disso, observou-se que esse material levou à maior viabilidade celular com aumento da proliferação na epiderme e formação de granulação, com mínima formação de tecidos necróticos e inflamatórios e sem hemorragia ⁸⁵. Essas características mostram que esses materiais podem ser considerados promissores como curativos para feridas.

Sistemas de administração de fármacos baseados em Poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) apresentam excelente aplicabilidade para utilização em curativos, visto que são úteis como carreadores de agentes terapêuticos e como promotores da cicatrização de feridas. PLGA pode aumentar a eficácia dos tratamentos de feridas, liberando o agente terapêutico a uma taxa controlada e sustentada. Foi avaliada a aplicação terapêutica de PLGA, via mecanismo de lactato, e houve um efeito positivo no processo de cicatrização de feridas ⁸⁶.

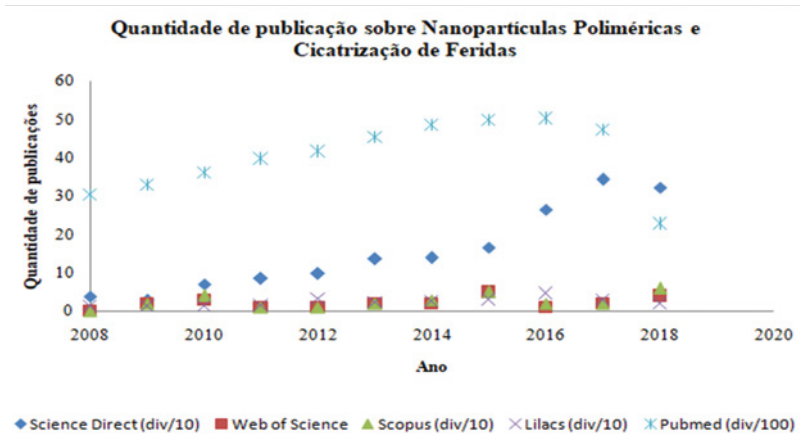
Ainda foi demonstrado que o Poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) pode ser utilizado para acelerar a neovascularização e a cicatrização de feridas, visto que pode ser usado para liberação de agentes cicatrizantes, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

A administração de VEGF, encapsulado em nanopartículas de PLGA (PLGA -VEGF NP), promoveu rápida cicatrização tecidual, maior re-epitelização, formação de tecido de granulação e angiogênese. Ainda foi demonstrado que PLGA-VEGF NP induziu o aumento da proliferação e migração de queratinócitos, e regulou positivamente a expressão de VEGFR2 ⁸⁷.

O uso de nanopartículas contendo óxido nítrico (NO) também pode ser uma excelente alternativa como potencializador de cicatrização e como agente antibacteriano, o qual tem potencial para contornar a resistência aos antibióticos em feridas. No entanto, a liberação de NO durante longos períodos ainda é inadequada para aplicação clínica ⁸⁸.

Na **Figura 12**, são mostradas publicações feitas nos últimos 10 anos sobre nanopartículas poliméricas usadas para cura de feridas e cicatrização.

Figura 12: Quantidade de publicações sobre nanopartículas poliméricas e cicatrização de feridas



Fontes: Science Direct, Web of Science, Scopus, Lilacs e Pubmed/Medline.

Elaborada pelos autores. Acesso em 2 de agosto de 2018.

Apesar das notáveis características citadas anteriormente, o uso de polímeros é geralmente limitado por suas propriedades mecânicas. Eles são combinados com polímeros sintéticos, a fim de melhorar as suas propriedades mecânicas e são adaptados para modificar o seu padrão de degradação. Alguns problemas comuns relacionados ao sucesso de curativos de feridas incluem: incapacidade de manter um ambiente úmido, pouca absorção de exsudatos da ferida, dificuldade na remoção do curativo após a cicatrização, reações não alérgicas e pouca proteção contra infecção bacteriana. Isso leva a um processo de cicatrização de feridas retardado, isto é, a uma síntese de tecido conjuntivo, migração epidérmica e angiogênese atrasada, e à pobre troca gasosa entre a ferida e o meio ambiente. O alginato representa um biopolímero que pode superar os problemas nos curativos de ferida, visto que é um material com potencial para aumentar a absorção do exsudato da ferida e minimizar as infecções bacterianas, reduzir os efeitos alérgicos adversos, além de exibir propriedades hemostáticas, que são úteis para feridas sangrantes ⁸⁹.

As propriedades multifuncionais e farmacológicas de polifenóis, oriundos do chá-verde, como anti-inflamatória, vasodilatadora, antioxidante e antimicrobiana, têm atraído a atenção dos cientistas nos últimos anos. Os produtos de degradação dos taninos polifenóis do chá resultam em catecol molecular e ácido gálico, ambos fortes reticuladores, que se ligam às superfícies dos tecidos por meio de ligações covalentes e interações não covalentes, e podem atuar como um músculo adesivo com alta elasticidade. Foi desenvolvido um hidrogel, rico em antioxidantes do chá-verde, o qual aumentou significativamente a cicatrização de feridas. Esse hidrogel pode ser usado como uma pomada ⁹⁰.

O alginato tem sido usado para encapsular o extrato obtido de plantas. Pereira e colaboradores (2013) ⁹¹ criaram um filme composto de alginato e gel de *Aloe vera*. Durante anos, o gel de *Aloe vera* tem sido conhecido por suas propriedades medicinais, dada sua grande fonte de polissacarídeos, como acemanano, manana, galactano, ácido glucurônico etc. Essas misturas de polissacarídeos resultam em propriedades

anti-inflamatórias e antibacterianas, as quais são úteis para regeneração tecidual. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos curativos baseados em *Aloe vera* em formulação de gel para facilitar o uso em áreas lesionadas, sendo o alginato e a quitosana os polímeros mais utilizados para a preparação dessas formulações ⁹¹.

A quitosana tem sido utilizada no desenvolvimento de variados sistemas poliméricos para aplicações médicas. É descrito que a presença do grupo amino na estrutura química da quitosana favorece sua propriedade antibacteriana e, com isso, esse polímero tem sido utilizado para encapsulamento de antibióticos, especialmente, para inibir a proliferação de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Um curativo à base de celulose contendo nanopartículas de quitosana e de prata foi desenvolvido e testado em cultura de células (fibroblastos e cepas de bactérias). O uso desse curativo promoveu efeito antibiótico contra *S. aureus* e *E. coli* e induziu a proliferação em fibroblastos. Assim, o uso desse curativo, como biomaterial, apresenta grande potencial para aplicação em feridas ⁹².

Em estudo de Zi-Wei et al. (2017)⁹³, foi relatado o uso de nanofibras compostas por nanopartículas de prata, quitosana e poli álcool vinílico (PVA) via técnica de eletrospinning. O estudo mostrou que as nanofibras promoveram a proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno, adesão celular e expressão do fator transformador de crescimento (TGF- β 1).

Uma série de outros tipos de curativos, contendo biomateriais baseados em polímeros, tem sido relatada para aplicação em feridas como agentes antibióticos e anti-inflamatórios ^{94,96,97}. Assim, a **Tabela 3** abaixo exemplifica o uso de nanopartículas poliméricas aplicadas na cicatrização de feridas, em artigos publicados entre os anos de 2017 e 2018.

Tabela 4. Trabalhos com informações sobre materiais contendo nanopartículas poliméricas aplicadas à cicatrização de feridas

Número da Referência	Autores	Tipo de Estudo	Objetivo(s) do trabalho	Nanopartículas poliméricas	Potenciais aplicações	Resultados obtidos pelo trabalho
84	Varshosaz et al., (2017)	Artigo	O objetivo deste estudo foi desenvolver um gel de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) / quitosana contendo micelas poliméricas carregadas com sinvastatina (Sim) e avaliar sua propriedade de cicatrização em ratos.	Micelas poliméricas.	Efeito na melhora significativa da cicatrização de feridas em comparação com a solução salina normal.	Os autores concluíram que micelas carregadas associadas ao gel de HPMC e quitosana podem representar uma nova formulação tópica para a cicatrização <i>in vitro</i> .
89	Aderighibee e Buyanat (2018)	Artigo de Revisão	Esta revisão fornece uma visão abrangente das diferentes formas de curativos de feridas contendo resultados de alginato, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Nanopartículas poliméricas de alginato.	As propriedades aumentam a rápida re-epitelização, a formação de tecido de granulação e a cicatrização de feridas.	A adição de agentes bioativos aos hidrogéis também aprimorou o processo de cicatrização de feridas. As propriedades mecânicas dos hidrogéis foram aprimoradas combinando alginato de sódio com polímeros sintéticos ou usando plastificantes de infecções bacterianas.
90	Mahata (2018)	Artigo	Os autores descrevem o desenvolvimento de microcápsulas porosas automatizadas de um hidrogel coloidal de polifenóis de taninos de chá para entrega de medicamentos.	Nanopolímeros de polifenóis de taninos.	As propriedades multifuncionais dos polifenóis do chá são como anti-inflamatórios e cicatrizantes.	A vantagem mais importante é que pode ser usado como uma pomada. O gel aumentou significativamente a atividade de cicatrização de feridas, o hidrogel desenvolvido demonstrou um potencial agente de tratamento de feridas.
96	Chabala et al., (2017)	Artigo de Revisão	Neste trabalho, foi proposto o desenvolvimento de uma associação sinérgica com <i>Aloe vera</i> , quitosana, alginato com nanopartículas de prata, a fim de obter um curativo ativo com atividade antimicrobiana e entrega controlada de <i>Aloe vera</i> e AgNps.	Nanopartículas de prata com <i>Aloe vera</i> , quitosana, alginato.	Os resultados mostram que alginato-quitosana com gel de <i>Aloe vera</i> (AV) e nanopartículas de prata (AgNps) exibem propriedades antibacterianas.	A sinergia entre alginato, quitosana, gel de <i>aloe vera</i> e o AgNps oferece uma alternativa promissora para ser usado em aplicações antibacterianas. Esse método alternativo pode ajudar a diminuir os efeitos de antibióticos que são comumente utilizados em tratamentos de feridas, com a vantagem de que as matrizes desenvolvidas promovem a cicatrização de feridas por meio de suas características químicas.
97	Bairagi et al., (2018)	Artigo	O objetivo do presente estudo foi desenvolver nanopartículas de ácido ferúlico e estudar suas atividades de hipoglicemia e cicatrização de feridas.	Nanopartículas de ácido ferúlico.	O ácido ferúlico é um composto fenólico e um antioxidante com uma extensa gama de efeitos terapêuticos, atividade anti-inflamatória, e neurogênico.	O presente estudo fornece uma visão sobre as características potenciais do ácido ferúlico em nanopartículas para entrega tópica. Método de precipitação nano foi com sucesso empregado para encapsulamento de ácido ferúlico em nanopartículas.

Fonte: elaborada pelos autores.

3. Considerações finais

Esforços no desenvolvimento de novos curativos com agentes bioativos têm um papel importante e muito mais eficaz no tratamento de feridas. A sinergia entre compostos bioativos oferece uma alternativa promissora para aplicações no processo de cicatrização de feridas, visto que esses compostos podem apresentar atividade antibacteriana, anti-inflamatória e pró-proliferativa.

Referências

1. Dwivedi, C., Pandey, H., C. Pandey, A., et al. "Nanofibre Based Smart Pharmaceutical Scaffolds for Wound Repair and Regenerations," **Current Pharmaceutical Design**, V. 22, No. 11, 2016, p. 1460–71.
2. Haidar, M., and Eroglu, H. "Nanofibers: New Insights for Drug Delivery and Tissue Engineering," **Current Topics in Medicinal Chemistry**, V. 17, No. 13, 2017, p. 1564–79.
3. Berthet, M., Gauthier, Y., Lacroix, C., et al. "Nanoparticle-Based Dressing: The Future of Wound Treatment?," **Trends in Biotechnology**, V. 35, No. 8, 2017, p. 770–84.
4. Campani, V., Giarra, S., and De Rosa, G. "Lipid-based core-shell nanoparticles: Evolution and potentialities in drug delivery," **Open-Nano**, V. 3, 2018, p. 5–17.
5. McLaughlin, S., Podrebarac, J., Ruel, M., et al. "Nano-Engineered Biomaterials for Tissue Regeneration: What Has Been Achieved So Far?," **Frontiers in Materials**, V. 3, 2016, p. 27.
6. Wang, E. C., and Wang, A. Z. "Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology.," **Integrative biology : quantitative biosciences from nano to macro**, V. 6, No. 1, 2014, p. 9–26.
7. Mandelbaum, S. H., Di Santis, É. P., and Sant'Ana Mandelbaum, M. H. "Cicatrização: Current concepts and auxiliary resources - Part I," **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2003.

8. Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., et al. "Review on nanoparticles and nanostructured materials: History, sources, toxicity and regulations," **Beilstein Journal of Nanotechnology**, V. 9, No. 1, 2018, p. 1050–74.
9. Walter, P., Welcomme, E., Hallégot, P., et al. "Early use of PbS nanotechnology for an ancient hair dyeing formula," *Nano Letters*, V. 6, No. 10, 2006, p. 2215–9.
10. Schaming, D., and Remita, H. "Nanotechnology: from the ancient time to nowadays," **Foundations of Chemistry**, V. 17, No. 3, 2015, p. 187–205.
11. Verità, M., and Santopadre, P. "Analysis of Gold-Colored Ruby Glass Tesserae in Roman Church Mosaics of the Fourth to 12th Centuries," **Journal of Glass studies**, V. 52, 2010, p. 11–24.
12. Lee, P. C., and Meisel, D. "Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols," **Journal of Physical Chemistry**, V. 86, No. 17, 1982, p. 3391–5.
13. Luz, G. V. S., Santos, E. R., Cardoso, L. X., et al. "Optical and structural characteristics of ZnO nanopowders for different preparation methods," V. 8, No. 12, 2017, p. 1193–8.
14. Tanaka, H., Tan, I., Uenishi, M., et al. "The intelligent catalyst: Pd-perovskite having the self-regenerative function in a wide temperature range," v. vol. 317–318, 2006, 827–832 p.
15. Demir, B., Barlas, F. B., Guler, E., et al. "Gold nanoparticle loaded phytosomal systems: Synthesis, characterization and in vitro investigations," **RSC Advances**, V. 4, No. 65, 2014, p. 34687–95.
16. Anjana, J., Rajan, V. K., Biswas, R., et al. "Controlled delivery of bioactive molecules for the treatment of chronic wounds," **Current Pharmaceutical Design**, V. 23, No. 24, 2017, p. 3529–37.
17. Favi, P. M., Valencia, M. M., Elliott, P. R., et al. "Shape and surface chemistry effects on the cytotoxicity and cellular uptake of metallic nanorods and nanospheres," **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, V. 103, No. 12, 2015, p. 3940–55.

18. Rubina, M. S., Kamitov, E. E., Zubavichus, Y. V., et al. "Collagen-chitosan scaffold modified with Au and Ag nanoparticles: Synthesis and structure," **Applied Surface Science**, V. 366, 2016, p. 365–71.
19. Higa, L. H., Schillrreff, P., Perez, A. P., et al. "The intervention of nanotechnology against epithelial fungal diseases," **Journal of Biomaterials and Tissue Engineering**, V. 3, No. 1, 2013, p. 70–88.
20. Loomba, L., and Scarabelli, T. "Metallic nanoparticles and their medicinal potential. Part II: Aluminosilicates, nanobiomagnets, quantum dots and cochleates," **Therapeutic Delivery**, V. 4, No. 9, 2013, p. 1179–96.
21. Krismastuti, F. S. H., Dewi, M. R., Prieto-Simon, B., et al. "Disperse-and-Collect Approach for the Type-Selective Detection of Matrix Metalloproteinases in Porous Silicon Resonant Microcavities," **ACS SENSORS**, V. 2, No. 2, 2017, p. 203–9.
22. Nair, L. S., and Laurencin, C. T. "Silver nanoparticles: Synthesis and therapeutic applications," **Journal of Biomedical Nanotechnology**, V. 3, No. 4, 2007, p. 301–16.
23. Ulubayram, K., Calamak, S., Shahbazi, R., et al. "Nanofibers based antibacterial drug design, delivery and applications," **Current Pharmaceutical Design**, V. 21, No. 15, 2015, p. 1930–43.
24. Akhtar, M. S., Panwar, J., and Yun, Y. S. "Biogenic synthesis of metallic nanoparticles by plant extracts," **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, V. 1, No. 6, 2013, p. 591–602.
25. Silva, L. D. da. "Síntese verde, caracterização e atividade biológica de nanopartículas de prata obtidas utilizando extratos de *Hancornia speciosa* Gomes - Apocynaceae (mangabeira)." 2014.
26. Zarschler, K., Rocks, L., Licciardello, N., et al. "Ultras-small inorganic nanoparticles: State-of-the-art and perspectives for biomedical applications," **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, V. 12, No. 6, 2016, p. 1663–701.

27. CWTS Leiden Ranking. "CWTS Leiden Ranking 2014 - Methodology." CWTS Leiden Ranking. Available at: <http://www.leidenranking.com/>. Accessed August 14, 2018.
28. van Eck, N. J., and Waltman, L. "Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping," **Scientometrics**, V. 84, No. 2, 2010, p. 523–38.
29. Pivetta, T. P., Simões, S., Araújo, M. M., et al. "Development of nanoparticles from natural lipids for topical delivery of thymol: Investigation of its anti-inflammatory properties," **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, V. 164, 2018, p. 281–90.
30. Prestes, M. A., Ribas, C. A. P. M., Ribas Filho, J. M., et al. "Wound healing using ionic silver dressing and noncrystalline silver dressing in rats," **Acta Cirurgica Brasileira**, V. 27, No. 11, 2012, p. 761–7.
31. Silva, M., Aguiar, M., ... A. R.-R. da E., et al. "Utilização de nanopartículas no tratamento de feridas: Revisão sistemática," **SciELO Brasil**, n.d.
32. Vellayappan, M. V., Jaganathan, S. K., and Manikandan, A. "Nanomaterials as a game changer in the management and treatment of diabetic foot ulcers," **RSC Advances**, V. 6, No. 115, 2016, p. 114859–78.
33. Yallapu, M. M., Nagesh, P. K. B., Jaggi, M., et al. "Review Article Therapeutic Applications of Curcumin Nanoformulations," V. 17, No. 6, 2015.
34. Peterson, E. D. and C. "Unbounding the future-The Nanotechnology Revolution," 1991, p. 304.
35. Medrano, J. J. A. "Síntese e caracterização de nanopartículas de magnetita recobertas por bicamada de ácido oleico e óleo essencial (fe₃o₄@ao/oe) visando a aplicação no tratamento de úlceras gástricas." 2018.

36. Issa, B., Obaidat, I. M., Albiss, B. A., et al. "Magnetic nanoparticles: Surface effects and properties related to biomedicine applications," **International Journal of Molecular Sciences**, V. 14, No. 11, 2013, p. 21266–305.

37. Jurgons, R., Seliger, C., Hilpert, A., et al. "Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy," **iopscience.iop.org**, n.d.

38. Bayer, I. S., Fragouli, D., Attanasio, A., et al. "Water-repellent cellulose fiber networks with multifunctional properties," **ACS Applied Materials and Interfaces**, V. 3, No. 10, 2011, p. 4024–31.

39. Brandelli, A. "Nanostructures as promising tools for delivery of antimicrobial peptides," **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, V. 12, No. 8, 2012, p. 731–41.

40. BRETT, E., ZIELINS, E. R., LUAN, A., et al. "Magnetic Nanoparticle-Based Upregulation of B-Cell Lymphoma 2 Enhances Bone Regeneration," 2017, p. 1–10.

41. Bunea, M. C., Vasile, E., Galateanu, B., et al. "Silk fibroin films decorated with magnetic nanoparticles for wound healing applications," **Materiale Plastice**, V. 54, No. 1, 2017, p. 83–7.

42. Cornell, L. E., Wehmeyer, J. L., Johnson, A. J., et al. "Magnetic nanoparticles as a potential vehicle for corneal endothelium repair," **Military Medicine**, V. 181, No. 5, 2016, p. 232–9.

43. Kim, M.-H., Yamayoshi, I., Mathew, S., et al. "Magnetic Nanoparticle Targeted Hyperthermia of Cutaneous Staphylococcus aureus Infection," **Annals Of Biomedical Engineering**, V. 41, No. 3, 2013, p. 598–609.

44. Moniri, M., Boroumand Moghaddam, A., Azizi, S., et al. "Molecular study of wound healing after using biosynthesized BNC/Fe₃O₄ nanocomposites assisted with a bioinformatics approach," **International Journal of Nanomedicine**, V. Volume 13, 2018, p. 2955–71.

45. Berry, C. C., and Curtis, A. S. G. "Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine," **Journal of Physics D: Applied Physics**, V. 36, No. 13, 2003, p. R198–206.
46. Feng, X., Chen, A., Zhang, Y., et al. "Central nervous system toxicity of metallic nanoparticles," **International Journal of Nanomedicine**, V. 10, 2015, p. 4321–40.
47. Wiogo, H. T. R., Lim, M., Bulmus, V., et al. "Stabilization of magnetic iron oxide nanoparticles in biological media by fetal bovine serum (FBS)," **Langmuir**, V. 27, No. 2, 2011, p. 843–50.
48. Hao, S., Meng, J., Zhang, Y., et al. "Macrophage phenotypic modulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization," **Biomaterials**, V. 140, 2017, p. 16–25.
49. Meng, Z., Zhou, D., Gao, Y., et al. "miRNA delivery for skin wound healing," **Advanced Drug Delivery Reviews**, V. 129, 2018, p. 308–18.
50. Heun, Y., Pogoda, K., Anton, M., et al. "HIF-1 α Dependent Wound Healing Angiogenesis In Vivo Can Be Controlled by Site-Specific Lentiviral Magnetic Targeting of SHP-2," **Molecular Therapy**, V. 25, No. 7, 2017, p. 1616–27.
51. Zhang, L., and Zhang, N. "How nanotechnology can enhance docetaxel therapy," **International Journal of Nanomedicine**, V. 8, No. 1, 2013, p. 2927–41.
52. Khan, I., Saeed, K., and Khan, I. "Nanoparticles: Properties, applications and toxicities," **Arabian Journal of Chemistry**, 2017.
53. Maeki, M., Kimura, N., Sato, Y., et al. "Advances in microfluidics for lipid nanoparticles and extracellular vesicles and applications in drug delivery systems," **Advanced Drug Delivery Reviews**, V. 128, 2018, p. 84–100.

54. Xue, H., Guo, P., Wen, W.-C., et al. "Lipid-based nanocarriers for RNA delivery," **Current pharmaceutical design**, V. 21, No. 22, 2015, p. 3140–7.
55. Darwis, Y., Ali Khan, A., Mudassir, J., et al. "Advanced drug delivery to the lymphatic system: lipid-based nanoformulations," **International Journal of Nanomedicine**, V. 8, 2013, p. 2733.
56. Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., et al. "Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems," **Pharmaceutics**, V. 10, No. 2, 2018, p. 57.
57. Chen, X., Peng, L.-H., Shan, Y.-H., et al. "Astragaloside IV-loaded nanoparticle-enriched hydrogel induces wound healing and anti-scar activity through topical delivery," **International Journal of Pharmaceutics**, V. 447, Nos. 1–2, 2013, p. 171–81.
58. Garcia-Orue, I., Gainza, G., Girbau, C., et al. "LL37 loaded nanostructured lipid carriers (NLC): A new strategy for the topical treatment of chronic wounds," **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, V. 108, 2016, p. 310–6.
59. Li, X., Zhang, X., Yang, H., et al. "Atomic-layered Mn clusters deposited on palygorskite as powerful adsorbent for recovering valuable REEs from wastewater with superior regeneration stability," **Journal of Colloid and Interface Science**, V. 509, 2018, p. 395–405.
60. Motawea, A., Borg, T., and Abd El-Gawad, A. E. G. H. "Topical phenytoin nanostructured lipid carriers: design and development," **Drug Development and Industrial Pharmacy**, V. 44, No. 1, 2018, p. 144–57.
61. Saporito, F., Sandri, G., Bonferoni, M. C., et al. "Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing," **International Journal of Nanomedicine**, V. 13, 2018, p. 175–86.
62. Hussain, Z., Thu, H. E., Ng, S. F., et al. "Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: A review of new trends and state-of-the-art," **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, V. 150, 2017, p. 223–41.

63. Torchilin, V. P. "Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers," **Nature Reviews Drug Discovery**, V. 4, No. 2, 2005, p. 145–60.
64. Mudshinge, S. R., Deore, A. B., Patil, S., et al. "Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery," **Saudi Pharmaceutical Journal**, V. 19, No. 3, 2011, p. 129–41.
65. Rabbani, P. S., Zhou, A., Borab, Z. M., et al. "Novel lipoproteoplex delivers Keap1 siRNA based gene therapy to accelerate diabetic wound healing," **Biomaterials**, V. 132, 2017, p. 1–15.
66. Jangde, R., Srivastava, S., Singh, M. R., et al. "In vitro and In vivo characterization of quercetin loaded multiphase hydrogel for wound healing application," **International Journal of Biological Macromolecules**, V. 115, 2018, p. 1211–7.
67. Nada, A. A., Arul, M. R., Ramos, D. M., et al. "Bioactive polymeric formulations for wound healing," **Polymers for Advanced Technologies**, V. 29, No. 6, 2018, p. 1815–25.
68. de Carvalho, R. F., Ribeiro, I. F., Miranda-Vilela, A. L., et al. "Leishmanicidal activity of amphotericin B encapsulated in PLGA–DMSA nanoparticles to treat cutaneous leishmaniasis in C57BL/6 mice," **Experimental Parasitology**, V. 135, No. 2, 2013, p. 217–22.
69. Naseri, N., Valizadeh, H., and Zakeri-Milani, P. "Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Structure preparation and application," **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, V. 5, No. 3, 2015, p. 305–13.
70. Fumakia, M., and Ho, E. A. "Nanoparticles Encapsulated with LL37 and Serpin A1 Promotes Wound Healing and Synergistically Enhances Antibacterial Activity," **Molecular Pharmaceutics**, V. 13, No. 7, 2016, p. 2318–31.
71. Feng, L., and Mumper, R. J. "A critical review of lipid-based nanoparticles for taxane delivery," **Cancer Letters**, V. 334, No. 2, 2013, p. 157–75.

72. Esposito, E., Pecorelli, A., Sguizzato, M., et al. "Production and Characterization of Nanoparticle Based Hyaluronate Gel Containing Retinyl Palmitate for Wound Healing," **Curr Drug Deliv**, V. 15, 2018.
73. Ghasemiyeh, P., and Mohammadi-Samani, S. "Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages.," **Research in pharmaceutical sciences**, V. 13, No. 4, 2018, p. 288–303.
74. Chhibber, S., Kaur, J., and Kaur, S. "Liposome Entrapment of Bacteriophages Improves Wound Healing in a Diabetic Mouse MRSA Infection.," **Frontiers in microbiology**, V. 9, 2018, p. 561.
75. Ghatak, S., Li, J., Chan, Y. C., et al. "AntihypoxamiR functionalized gramicidin lipid nanoparticles rescue against ischemic memory improving cutaneous wound healing," **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, V. 12, No. 7, 2016, p. 1827–31.
76. El-Say, K. M., and El-Sawy, H. S. "Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery," **International Journal of Pharmaceutics**, V. 528, Nos. 1–2, 2017, p. 675–91.
77. Souto, E., Severino, P., Polímeros, M. S.-., et al. "Preparação de nanopartículas poliméricas a partir de polímeros pré-formados: parte II," **SciELO Brasil**, n.d.
78. Kayser, O., Lemke, A., and Hernandez-Trejo, N. "The Impact of Nanobiotechnology on the Development of New Drug Delivery Systems," **Current Pharmaceutical Biotechnology**, V. 6, No. 1, 2005, p. 3–5.
79. Scheila Rezende Schaffazick, Silvia Stanisçuaski Guterres, L. de L. F. e A. R. P. "Caracterizaçã{o e Estabilidade Físico-Química de sistemas Poliméricos Nanoparticulados para Administraçã{o de Fármacos," **Química Nova**, V. 26, No. 5, 2003, p. 726–37.
80. Scheler, S., Kitzan, M., and Fahr, A. "Cellular uptake and degradation behaviour of biodegradable poly(ethylene glycol-graft-methyl methacrylate) nanoparticles crosslinked with dimethacryloyl hydroxylamine," **International Journal of Pharmaceutics**, V. 403, Nos. 1–2, 2011, p. 207–18.

81. Nicolas, J., and Couvreur, P. "Synthesis of poly(alkylcyanoacrylate)-based colloidal nanomedicines," **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, V. 1, No. 1, 2009, p. 111–27.
82. Dimer, F. A., Friedrich, R. B., Beck, R. C. R., et al. "IMPACTOS DA NANOTECNOLOGIA NA SAÚDE: PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS," v. vol. 36, 2013, 1520–1526 p.
83. Hussain, Z., Katas, H., Mohd Amin, M. C. I., et al. "Self-assembled polymeric nanoparticles for percutaneous co-delivery of hydrocortisone/hydroxytyrosol: An ex vivo and in vivo study using an NC/Nga mouse model," **International Journal of Pharmaceutics**, V. 444, Nos. 1–2, 2013, p. 109–19.
84. Varshosaz, J., Taymouri, S., Minaiyan, M., et al. "Development and *in vitro* / *in vivo* evaluation of HPMC/chitosan gel containing simvastatin loaded self-assembled nanomicelles as a potent wound healing agent," **Drug Development and Industrial Pharmacy**, V. 44, No. 2, 2018, p. 276–88.
85. Ali, I. H., Khalil, I. A., and El-Sherbiny, I. M. "Single-Dose Electrospun Nanoparticles-in-Nanofibers Wound Dressings with Enhanced Epithelialization, Collagen Deposition, and Granulation Properties," **ACS Applied Materials & Interfaces**, V. 8, No. 23, 2016, p. 14453–69.
86. Chereddy, K. K., Vandermeulen, G., and Pr eat, V. "PLGA based drug delivery systems: Promising carriers for wound healing activity," **Wound Repair and Regeneration**, V. 24, No. 2, 2016, p. 223–36.
87. Chereddy, K. K., Lopes, A., Koussoroplis, S., et al. "Combined effects of PLGA and vascular endothelial growth factor promote the healing of non-diabetic and diabetic wounds," **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, V. 11, No. 8, 2015, p. 1975–84.
88. Nurhasni, H., Cao, J., et al. "Nitric oxide-releasing poly(lactic-co-glycolic acid)-polyethylenimine nanoparticles for prolonged nitric oxide release, antibacterial efficacy, and in vivo wound healing activity," **International Journal of Nanomedicine**, V. 10, 2015, p. 3065.

89. "Alginate in Wound Dressings," *Pharmaceutics*, V. 10, No. 2, 2018, p. 42.
90. Mahata, D., Nag, A., Nando, G. B., et al. "Self-Assembled Tea Tannin Graft Copolymer as Nanocarriers for Antimicrobial Drug Delivery and Wound Healing Activity," **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, V. 18, No. 4, 2018, p. 2361–9.
91. Pereira, R., Mendes, A., and Bártolo, P. "Alginate/Aloe Vera Hydrogel Films for Biomedical Applications," **Procedia CIRP**, V. 5, 2013, p. 210–5.
92. Haider, A., Haider, S., Kang, I. K., et al. "A novel use of cellulose based filter paper containing silver nanoparticles for its potential application as wound dressing agent," **International Journal of Biological Macromolecules**, V. 108, 2018, p. 455–61.
93. Zi-Wei, L., Li, C.-W., Wang, Q., et al. "The Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Silver Nanoparticle/Chitosan Oligosaccharide/Poly(vinyl alcohol) Nanofiber-Mediated Wound Healing.," **Journal of biomedical nanotechnology**, V. 13, No. 1, 2017, p. 17–34.
94. Sharma, S., Chockalingam, S., Sanpui, P., et al. "Silver Nanoparticles Impregnated Alginate-Chitosan-Blended Nanocarrier Induces Apoptosis in Human Glioblastoma Cells," **Advanced Healthcare Materials**, V. 3, No. 1, 2014, p. 106–14.
95. Montaser, A. S., Abdel-Mohsen, A. M., Ramadan, M. A., et al. "Preparation and characterization of alginate/silver/nicotinamide nanocomposites for treating diabetic wounds," **International Journal of Biological Macromolecules**, V. 92, 2016, p. 739–47.
96. Gómez Chabala, L., Cuartas, C., and López, M. "Release Behavior and Antibacterial Activity of Chitosan/Alginate Blends with Aloe vera and Silver Nanoparticles," **Marine Drugs**, V. 15, No. 10, 2017, p. 328.
97. Bairagi, U., Mittal, P., Singh, J., et al. "Preparation, Characterization and *in-vivo* evaluation of Nano formulations of Ferulic acid in diabetic wound healing," **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 2018, p. 1–32.

SOBRE OS ORGANIZADORES



Graziella Anselmo Joanitti

Bióloga pela UnB, mestre e doutora em Biologia Animal, com ênfase em biologia celular e nanotecnologia, pela UnB; doutorado sanduíche (Northeastern University (EUA)); Profa. Assistente na UnB; credenciada no PPG em Nanociência e Nanobiotecnologia e no PPG em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB. É uma das pesquisadoras integrantes do INCT em Nanobiotecnologia. Atua na área de desenvolvimento de nanoestruturas baseadas em compostos naturais para aplicações biomédicas e nutracêuticas.



Paulo César de Morais

Especialista em nanomateriais; Professor Titular (UnB); Professor Emérito (UnB); Professor Visitante (HUST e AHU – China); Professor (UCB); Pesquisador CNPq-1A; Membro Sênior IEEE; Parecerista (40+); Membro de corpo editorial (7); 450+ trabalhos no WoS; 130+ palestras (20+ países); Orientador de 70+ estudantes; Coordenador de projetos nacionais (10+ instituições) e internacionais (15+ países). Bacharel em Química e Física (UnB); Mestre em Física (UnB); Doutor em Física (UFMG); Pós-doutorado (Bellcore – USA).



Ricardo Bentes de Azevedo

Biomédico pela UFPA, mestre e doutor em Biologia Celular e Tecidual pela USP-SP; pós-doutor pelo NIH (EUA). Prof. titular livre em Nanobiotecnologia pelo IB-UnB; Prof. Honorário pela Universidade de Jinan (China); bolsista de produtividade 1A do CNPq e Coordenador do INCT em Nanobiotecnologia. Possui mais de 200 artigos publicados em diferentes periódicos científicos, incluindo Nature, Biomaterials, Nanoscale, entre outros. Atua na área de Nanotecnologia aplicada a saúde humana e animal.

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Qualquer leitor, com o mínimo de interesse em Tecnologia, não pode ficar alheio à Nanociência e Nanotecnologia (N&N), que representam importantes fronteiras do conhecimento científico e tecnológico. O traço da N&N é a transversalidade de sua atuação e o impacto que protagoniza nos dias de hoje, em franco crescimento. Este livro foi concebido e produzido para fornecer ao leitor informações básicas e aplicadas sobre a N&N. O livro destaca duas vertentes importantes da N&N: síntese e caracterização de nanomateriais e aplicações em saúde e meio ambiente. O texto não pretende cobrir todo o universo da N&N, porém inclui tópicos relevantes, organizados dos fundamentos para as aplicações, oferecendo ao leitor um marco introdutório, que por iniciativas individuais poderá se aprofundar em diferentes direções da N&N. O texto reflete parte da experiência acumulada pela rede de N&N, organizada a partir do trabalho conjunto de diferentes laboratórios e unidades acadêmicas pertencentes à Universidade de Brasília (UnB), com foco no ensino de pós-graduação, pesquisa, desenvolvimento e inovação. Esta rede foi organizada a partir do final da década de 1990, e nos anos subsequentes estendeu-se muito além da UnB, envolvendo cerca de duas dezenas de instituições parceiras no país e no exterior, coletando o saldo de quase um milhar de patentes e artigos publicados em revistas científicas indexadas e cerca de cinco centenas de orientações de alunos de pós-graduação.