

NANOTECNOLOGIA EM CURATIVOS INTELIGENTES: AVANÇOS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE LESÕES CUTÂNEAS - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA¹

NANOTECHNOLOGY IN SMART DRESSINGS: ADVANCES IN THE HEALING PROCESS OF SKIN LESIONS - A SYSTEMATIC REVIEW

**Carollina Fagundes Mafaldo², Claudio Reni Pereira³, Mateus Claudio Zinhani⁴,
Dirce Stein Backes⁵, Michele Rorato Sagrillo⁶, Luiz Fernando Rodrigues Junior⁷**

RESUMO

A nanotecnologia aplicada a curativos inteligentes tem demonstrado avanços significativos na melhoria do processo de cicatrização de lesões cutâneas. A pele, como o maior órgão do corpo humano, desempenha um papel crucial na proteção contra agentes externos e na manutenção da homeostase. Lesões cutâneas desencadeiam um complexo processo de cicatrização, envolvendo eventos celulares e moleculares para restaurar a integridade da pele. Curativos tradicionais servem principalmente como barreiras físicas, enquanto os curativos inteligentes, desenvolvidos usando a nanotecnologia, oferecem funcionalidades adicionais, e.g. otimização da regeneração tecidual, propriedades antimicrobianas, liberação controlada de fármacos e sensores para monitoramento em tempo real. A incorporação de membranas nanofibrosas e hidrogéis com composições combinadas com diversos polímeros resulta em curativos com propriedades estruturais e funcionais otimizadas. Os mecanismos de ação variam desde a funcionalização com nanopartículas e aditivos naturais até métodos avançados de liberação controlada de fármacos e monitoramento das condições locais da ferida. Esses métodos promovem a reepitelização e a angiogênese celular, melhoram a atividade antimicrobiana e proporcionam a administração controlada e direcionada de terapias. Os curativos inteligentes baseados em nanotecnologia têm o potencial de transformar a gestão e tratamento de lesões cutâneas, oferecendo abordagens mais eficazes e personalizadas. A pesquisa contínua e o desenvolvimento nesta área são essenciais para consolidar novos tratamentos inovadores e ampliar os conhecimentos na área da saúde.

Palavras-chave: *Curativo Inteligente; Infecção; Nanotecnologia.*

ABSTRACT

Nanotechnology applied to smart dressings has shown significant advances in improving the healing process of skin wounds. The skin, as the largest organ of the human body, plays a crucial role in protecting against

1 Projeto de Pesquisa.

2 Autora. Engenharia Biomédica. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: carollina.mafaldo@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5730-3975>

3 Coautor: Engenharia Biomédica. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: claudio.reni@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9773-7395>

4 Coautor: Programa de Pós-graduação em Nanotecnologia. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: mateus.zinhani@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1829-7546>

5 Coautora. Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: backesdirce@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9447-1126>

6 Coautora. Programa de Pós-graduação em Nanotecnologia. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: sagrillomr@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5659-159X>

7 Coautor. Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil. Universidade Franciscana - UFN. E-mail: luiz.fernando@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5753-5503>

external agents and maintaining homeostasis. Skin injuries trigger a complex healing process involving cellular and molecular events to restore skin integrity. Traditional dressings serve primarily as physical barriers, while smart dressings, developed with nanotechnology, offer additional functionalities such as optimized tissue regeneration, antimicrobial properties, controlled drug release and sensors for real-time monitoring. The incorporation of nanofibrous membranes and hydrogels with compositions combined with various polymers results in dressings with optimized structural and functional properties. The mechanisms of action range from functionalization with nanoparticles and natural additives to advanced methods of controlled drug release and monitoring of local wound conditions. These methods promote re-epithelialization, cellular angiogenesis, improve antimicrobial activity and provide controlled and targeted delivery of therapies. Nanotechnology-based smart dressings have the potential to transform the management and treatment of skin lesions, offering more effective and personalized approaches. Continued research and development in this area is essential to consolidate new innovative treatments and expand knowledge in the health field.

Keywords: Infection; Nanotechnology; Smart Wound Dressing.

INTRODUÇÃO

A pele é formada por todos os tecidos moles que recobrem a superfície do corpo, o que representa cerca de 15% do peso total, sendo considerada o maior órgão do corpo humano. O processo de manutenção da integridade da pele desempenha um papel fundamental na proteção contra agentes externos e na manutenção da homeostase do corpo. Lesões cutâneas são um desafio significativo para o organismo, desencadeiam um complexo processo de cicatrização e envolvem uma série coordenada de eventos celulares e moleculares para restaurar a saúde da pele (Xu *et al.*, 2020).

Os curativos para lesões de pele desempenham um papel fundamental na proteção e cicatrização de feridas e servem principalmente como barreiras físicas, protegendo a lesão de infecções e perda excessiva de fluidos. Os avanços tecnológicos e científicos da nanotecnologia proporcionaram curativos modernos, capazes de oferecer funcionalidades adicionais que vão além da proteção básica. Os curativos inteligentes podem incluir propriedades para a otimização da regeneração tecidual, antimicrobianas, capacidade de liberação controlada de fármacos e aditivos e sensores para monitoramento do ambiente da ferida. Esses recursos combinam materiais nanoestruturados com propriedades biológicas específicas para acelerar o processo de cicatrização e permitem uma gestão mais eficaz e personalizada das lesões de pele, oferecendo soluções inovadoras e eficientes para condições clínicas complexas (Ho; Sharmin; Islam, 2022).

A nanotecnologia favorece o desenvolvimento de diversos tipos de nanoestruturas, como nanopartículas, nanofibras e nanocompósitos, que podem ser incorporados em curativos para melhorar a cicatrização de feridas, devido às possibilidades de otimizar a capacidade de promover a angiogênese e acelerar a reepitelização (Joseph *et al.*, 2019). As nanopartículas de prata, por exemplo, são amplamente reconhecidas por suas propriedades antimicrobianas e têm sido incorporadas em curativos para prevenir infecções bacterianas em feridas (Wang; Hsiao, 2016). Além disso, nanopartículas de ouro e óxido de zinco têm sido investigadas por suas propriedades anti-inflamatórias e capacidade de acelerar a regeneração tecidual (Andreu *et al.*, 2015; Xu *et al.*, 2020).

Outro aspecto crucial da nanotecnologia aplicada aos curativos inteligentes é a capacidade de liberação controlada de medicamentos. Nanocarreadores, como lipossomas e nanopartículas, permitem a liberação sustentada e direcionada de agentes terapêuticos diretamente na lesão. Assim, melhoram a eficácia do tratamento e minimizam os efeitos colaterais sistêmicos. Esse método não só otimiza a dosagem do medicamento, mas também protege os agentes terapêuticos de degradação prematura (Liu; Li; Shi, 2021; Zulaikha; Hassan; Aziz, 2023).

Além das propriedades terapêuticas, os curativos inteligentes baseados em nanotecnologia também podem incluir biossensores para monitorar o ambiente da ferida. Esses biossensores têm alta sensibilidade e são capazes de detectar mudanças no pH, na temperatura e nos níveis de umidade. Além disso, monitoram em tempo real e respondem às condições locais da ferida, fornecendo informações valiosas sobre o estado da cicatrização e a presença de infecções. Essas características tornam os curativos inteligentes ferramentas poderosas para a gestão de feridas, oferecendo uma abordagem mais personalizada e eficiente no tratamento de lesões cutâneas (Ho; Sharmin; Islam, 2022; Xu *et al.*, 2020).

Nesse contexto, com a elaboração deste trabalho, teve-se como propósito fazer uma revisão das mais recentes pesquisas científicas baseadas nos avanços nanotecnológicos para tratamentos de lesões cutâneas. Para isso, analisou-se sistematicamente a literatura existente sobre aplicação da nanotecnologia em curativos inteligentes, suas linhas de pesquisa, avanços na medicina regenerativa e novas terapias para feridas de pele. Entende-se que, na área da saúde, o estudo contínuo é de vital importância para o desenvolvimento de novos materiais e tecnologias e essencial para expandir os conhecimentos e consolidar novos tratamentos inovadores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão bibliográfica abrangente foi conduzida, com análise dos tópicos pertinentes sobre o tema estudado, tendo como base a seguinte pergunta de pesquisa: “*como a nanotecnologia pode aprimorar o desenvolvimento de curativos inteligentes para tratamentos de lesões de pele?*”, que serviu de orientação para estabelecer os descritores de busca “nanotechnology infection smart wound dressing”.

Na Figura 1, consta, de forma esquematizada, a metodologia utilizada neste estudo, que consistiu em um processo dividido em quatro etapas. Iniciou-se pela estratégia de pesquisa, que ocorreu por meio da consulta em duas das principais plataformas de divulgação científica, o ScienceDirect e o portal de Periódicos CAPES, com as palavras-chave predefinidas.

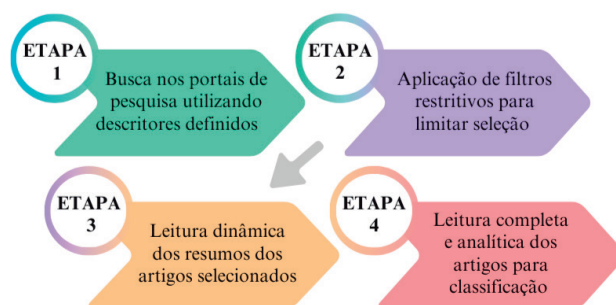
Na sequência, devido à quantidade elevada de artigos encontrados inicialmente, os resultados foram limitados para incluir apenas artigos de pesquisa em inglês, publicados de 2014 a 2023 e revisados por pares, garantindo a qualidade e confiabilidade dos dados. Foram também aplicados

diversos filtros restritivos de áreas específicas como critérios de inclusão, para refinar os resultados e maximizar a sensibilidade da pesquisa.

Na plataforma ScienceDirect, buscou-se por pesquisas relacionadas às áreas específicas de ciência dos materiais, química e engenharia química. No caso do portal de Periódico CAPES, foram necessários mais filtros restritivos devido à grande quantidade de artigos resultantes na pesquisa inicial. Então, buscou-se por estudos realizados nas áreas específicas de nanociência e nanotecnologia, ciências dos materiais, ciência dos materiais multidisciplinar, ciências dos materiais e biomateriais, química e física, química e química multidisciplinar.

Após finalizadas as etapas de busca dos artigos, fez-se a leitura dinâmica dos resumos dos artigos resultantes da pesquisa para descartar aqueles que não atendiam à temática empregada neste estudo. Seguiu-se, então, para a etapa final de leitura completa e analítica dos artigos selecionados para sua classificação e discussão.

Figura 1 - Fluxograma demonstrando as etapas da metodologia.



Fonte: criação dos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos pelo processo de filtragem e classificação dos artigos selecionados podem ser observados na Figura 2. Na plataforma ScienceDirect, foram encontrados 977 artigos, que foram filtrados para incluir apenas aqueles das áreas específicas de ciência dos materiais, química e engenharia química, resultando em 48 artigos que atendiam aos critérios estabelecidos.

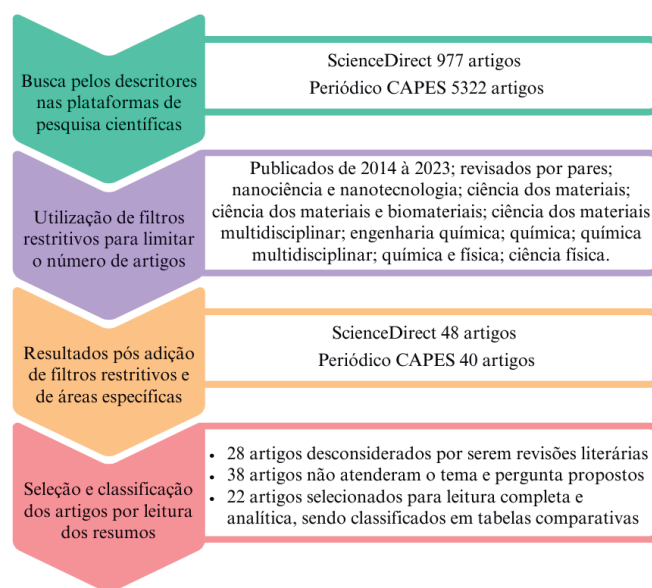
No portal de Periódicos CAPES, foram obtidos 5322 artigos, sendo necessário aplicar mais filtros restritivos devido ao grande número de resultados. Os filtros utilizados foram voltados para a seleção de estudos realizados nas áreas de nanociência e nanotecnologia, ciência dos materiais, ciência dos materiais multidisciplinar, ciência dos materiais e biomateriais, química e física, ciência física, química e química multidisciplinar, resultando em 40 artigos que atendiam aos parâmetros determinados.

O processo de triagem dos artigos foi realizado de forma sistemática, com a leitura dinâmica dos resumos, baseada nos filtros supracitados, averiguando seu conteúdo, métodos utilizados, resultados obtidos e conclusões apresentadas. Nesse processo, foram descartados 28 artigos por serem

revisões bibliográficas, restando 60 artigos de pesquisa científica, dos quais 38 foram desconsiderados por não corresponderem à temática proposta para esta revisão.

Foram então selecionados para leitura completa 22 artigos científicos, por abordarem o desenvolvimento de curativos funcionalizados para otimizar o processo de cicatrização de feridas cutâneas. Estes foram analisados detalhadamente e classificados em tabelas para construção deste trabalho.

Figura 2 - Fluxograma demonstrando os resultados da filtragem e seleção dos artigos.



Fonte: criação dos autores.

Os artigos científicos selecionados passaram por leitura completa e analítica e foram classificados em três grupos comparativos de acordo com tópicos pertinentes para discussão neste trabalho. A análise consistiu em uma avaliação comparativa de suas matrizes de composição, por meio da qual os artigos foram divididos de acordo com a abordagem: curativos poliméricos ou combinados com hidrogéis e curativos somente à base de hidrogéis.

Foram também avaliados e discutidos os diferentes tipos de mecanismos de ação e funcionalização empregados nas metodologias dos artigos, como a incorporação de nanoestruturas, nanopartículas, nanocompósitos ou pontos quânticos e a presença de sensores responsivos para monitoramento contínuo da ferida ou sistema de liberação controlada de fármacos e aditivos. Além disso, procedeu-se à análise e discussão da eficácia de cada método e seus resultados de maior relevância.

SUBSTRATO UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DOS CURATIVOS

A comparação dos estudos que abordam curativos poliméricos pode ser observada na Tabela 1. Foram constituídos por membranas nanofibras produzidas pela técnica de *electrospinning*, compostas por diversas combinações de polímeros ou estruturas de membranas agregadas com hidrogéis.

Puderam ser levantadas diversas possibilidades de composições poliméricas para essas nanofibras eletrofiadas, resultando na obtenção de diferentes curativos com propriedades estruturais distintas.

Entre os artigos analisados, três apresentaram composições híbridas, combinadas de camadas de membranas poliméricas, agregadas por sobreposição de hidrogéis. A metodologia foi empregada visando reduzir a fotodegradação da curcumina, utilizada como aditivo funcionalizante (Haldar *et al.*, 2019) e também para mimetizar a microarquitetura e estrutura tecidual da pele, a fim de promover o crescimento e proliferação celular (Chagas *et al.*, 2021). Além disso, serve para agregar à membrana polimérica um nanogel fotorresponsivo como método de liberação controlada fotoativada (Ballesteros; Correa; Zucolotto, 2020).

A maioria das pesquisas optaram pela utilização de um único polímero para composição das nanofibras eletrofiadas do curativo, como o álcool polivinílico (PVA), o poliuretano (PU), o polímero Eudragit S100 e o poliéster natural acetato de celulose (CA), conforme demonstrado por Hosseini *et al.*(2022), Liakos *et al.* (2017), Rafi *et al.* (2023) e Rivero *et al.*(2020). Além destes, constatou-se a utilização da policaprolactona (PCL) na composição das membranas de estruturas híbridas em Ballesteros, Corre e Zucolotto (2020) e Haldar *et al.*(2019).

O resto dos artigos analisados empregam o uso de blendas poliméricas para compor o curativo, como a combinação de poli-hidroxibutirato (PHB) com policaprolactona (PCL), poli (óxido de etileno) (PEO) com o biopolímero ácido hialurônico e polietilenimina (PEI) com fibroína de seda (Avossa *et al.*, 2021; Çalamak *et al.*, 2014; Hosseini *et al.*, 2022; Ionescu *et al.*, 2021). Foi utilizado também o método de camadas de poli (ácido láctico) (PLA) e borracha natural (NR) eletrofiadas individualmente e sobrepostas, para formação de uma estrutura híbrida (Chagas *et al.*, 2021).

Tabela 1 - Comparação curativos poliméricos por eletrofiação.

Composição	Observação	Referência
Camada superior: Poli (ácido láctico) (PLA) Camada inferior: PLA e borracha natural (NR) com adição de curcumina	Estrutura sobreposta eficiente na prevenção da fotodegradação da curcumina, empregada em tratamentos funcionalizantes com concentrações de curcumina de 2,5% e 5,0%	(Chagas <i>et al.</i> , 2021)
Camada superior: PCL incubada para solidificação. Camada intermediária: PCL eletrofiado sobre a camada superior. Camada inferior: hidrogel de gelatina	Estrutura sobreposta biomimética, com propriedades mecânicas para simular a microarquitetura da pele, promovendo o crescimento e proliferação celular	(Haldar <i>et al.</i> , 2019)
Acetato de celulose (CA) com adição de óleo essencial de alecrim ou orégano	Óleo essencial de alecrim ou óleo essencial de orégano em concentrações de 1% ou 5%	(Liakos <i>et al.</i> , 2017)
Álcool polivinílico (PVA) com nanopartículas de quitosana e nanocompósitos de óxido de grafeno-magnetita carregados com fármacos (GO-Fe3O4)	Nanopartículas de quitosana e nanocompósitos de óxido de grafeno-magnetita como mecanismo de liberação de antibiótico cloridrato de tetraciclina	(Hosseini <i>et al.</i> , 2022)
Poli-hidroxibutirato (PHB) e Policaprolactona (PCL), revestido e incorporado com nanoestruturas de Melanina-TiO ₂	Nanoestruturas de Melanina-TiO ₂ incorporadas a matriz polimérica ou como revestimento por eletropulverização	(Avossa <i>et al.</i> , 2021)
Polímero Eudragit S100 responsivo ao pH com adição de antibiótico nitrofurazona	Mecanismo de liberação controlada de antibiótico nitrofurazona por alteração de pH	(Rivero <i>et al.</i> , 2020)

Ácido hialurônico e poli (óxido de etileno) (PEO), com adição de própolis, mel de Manuka, insulina, L-arginina e infusão de <i>Calendula officinalis</i>	Os tratamentos com própolis, infusão de Calendula e mel de Manuka demonstraram maior eficácia antimicrobiana e antioxidante	(Ionescu <i>et al.</i> , 2021)
Policaprolactona (PCL) sobreposta de nanogel fotorresponsivo, com adição de nanopartículas de prata (NpsAg)	Estrutura sobreposta com mecanismo de liberação controlada fotoativada de NpsAg por nanogel de quitosana-anilina em resposta a luminosidade	(Ballesteros; Correa; Zucolotto, 2020)
Fibroína de seda e Polietilenimina (PEI) funcionalizada com sulfato	Bionanotêxteis de uso cirúrgico funcionalizado com ácido clorossulfônico	(Çalamak <i>et al.</i> , 2014)
Poliuretano (PU) com adição de nanopartículas de cobre dopadas com carbono (Nps C/Cu)	A incorporação de Ns C/Cu otimizou as propriedades físico-químicas, biológicas e hidrofiliabilidade do material	(Rafi <i>et al.</i> , 2023)

Fonte: criação do autor.

A comparação dos estudos que abordam curativos compostos à base de hidrogéis (Tabela 2) demonstra a prevalência da utilização de quitosana como matriz, de forma exclusiva ou combinada, o que se deve às excelentes características estruturais do produto, à boa interação com outros materiais poliméricos, como poliacrilamida (PAM) e polietilenoglicol (PEG), assim como à possibilidade de associação com elementos funcionalizantes (Andleeb *et al.*, 2022; Mostafalu *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2021). Além disso, por suas propriedades de sensibilidade térmica e variação de pH, sendo utilizada como mecanismo de liberação controlada de fármacos e aditivos (Aliakbar Ahovan *et al.*, 2020; Huang; Ying *et al.*, 2022; Rezaei *et al.*, 2020).

Foram observadas outras possibilidades de combinações para a matriz do hidrogel, como a mistura de alginato de sódio (SA) com polidopamina (PDA) e de poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) com poli(etilenoglicol) diacrilato (PEGDA), conforme demonstrado em Dong *et al.*(2022) e Mostafalu *et al.* (2017). Também houve composição por goma tragacanto, um biopolímero, com poli(tiofeno) (PTh) e poli(álcool vinílico) (Najafian *et al.*, 2023) e composições à base de poli (ácido acrílico) (PAA), álcool polivinílico em gel e peptídeo derivado de amiloide foram estudadas por Shivam *et al.*(2023), Wang *et al.* (2023) e Xuan *et al.* (2021).

Tabela 2 - Comparação curativos à base de hidrogéis.

Composição	Observação	Referência
Fibras condutoras revestidas com hidrogel termorresponsivo de polímeros PNIPAM e PEGDA, para sistema de liberação de antibiótico cefazolina	Mecanismo de liberação termorresponsiva de medicamentos sob demanda, com microaquecedores conectados a um microcontrolador vinculado à dispositivos externos, como smartphones	(Mostafalu <i>et al.</i> , 2017)
Quitosana termorresponsiva carregado com peptídeo antimicrobiano (AMP)	Mecanismo de liberação controlada de AMP, atividade antibacteriana contra <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a antibióticos	(Rezaei <i>et al.</i> , 2020)
Quitosana quaternizada, dextrano oxidado e nanofios de polipirrol revestidos com polidopamina	Mecanismo de liberação controlada de antibiótico tobramicina responsiva lentamente a variações de pH	(Huang, Ying <i>et al.</i> , 2022)
Peptídeo derivado de amiloide Fmoc-LFKFFK-NH ₂ composto por monômeros aleatórios	Automontagem por simulador de toxina derivado de amiloide em nanofibrilas com múltiplas interações não covalentes	(Xuan <i>et al.</i> , 2021)

Goma tragacanto funcionalizada com poli(tiofeno) (PTh) e poli(álcool vinílico)	Estrutura nanofibrosa composto de polímeros naturais com alta capacidade de adsorção de albumina sérica humana	(Najafian <i>et al.</i> , 2023)
Poliacrilamida (PAM) e quitosana de amônio quaternário (QCS) com pontos quânticos de carbono (CQDs) e fenol vermelho	Mecanismo de monitoramento colorimétrico em tempo real por alteração de pH pela ação de CQDs combinado com Fenol vermelho	(Zheng <i>et al.</i> , 2021)
Poli (ácido acrílico) (PAA) funcionalizado com pontos quânticos de grafeno (GQDs)	A funcionalização demonstrou aumento nas citocinas anti-inflamatórias e cicatrização acelerada de feridas em diabéticos	(Shivam <i>et al.</i> , 2023)
Quitosana (CS) e polietilenoglicol (PEG) incorporando de células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMSCs) com fator de crescimento de fibroblastos 21	Demonstrou capacidade de retenção de células e suporte à proliferação de BMSCs, indicando otimização da cicatrização de feridas crônicas em ambientes hiperglicêmicos como em casos de diabetes mellitus	(Andleeb <i>et al.</i> , 2022)
Álcool polivinílico em gel incorporado de nanopartículas de ouro e prata (Au/AgNDs)	Mecanismo de monitoramento por fluorescência com liberação controlada de nanopontos (Au/Ag) e terapia fototérmica	(Wang <i>et al.</i> , 2023)
Quitosana incorporada com nanopartículas de prata (NpsAg)	Mecanismo de liberação de (NpsAg), com sensores responsivos ao pH e termossensível	(Mostafalu <i>et al.</i> , 2018)
Alginato de sódio (SA) e polidopamina (PDA), modificado por glicerina e dopamina	Funcionalização por polimerização radical e deslocamento dinâmico de solvente, propriedade fototérmica e de adesão	(Dong <i>et al.</i> , 2022)
Quitosana termorresponsiva (TCTS), adicionada de diferentes concentrações de β-glicerolfosfato	Otimização em pH e temperatura fisiológicos, atividade antibacteriana contra <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a antibióticos	(Aliakbar Ahovan <i>et al.</i> , 2020)

Fonte: criação do autor.

MECANISMOS DE AÇÃO

Na Tabela 3, apresenta-se a comparação entre as formas de funcionamento dos diferentes mecanismos de ação e funcionalização empregados pelos artigos analisados e os resultados mais relevantes e significativos de seus tratamentos. Puderam ser observados métodos de funcionalização por incorporação de nanoestruturas híbridas de melanina-TiO₂, resultando na capacidade de formação de hidroxicarbonato de apatita (Avossa *et al.*, 2021), e por nanopartículas de cobre dopadas com carbono (NPs C/Cu), demonstrando propriedades angiogênicas, de proliferação e migração de células fibroblásticas (Rafi *et al.*, 2023). Perceberam-se também funcionalizações com aditivos naturais, como a curcumina, óleos essenciais, como de alecrim e orégano, e tratamentos com própolis, mel de manuka, insulina, L-arginina e infusão de calêndula, que apresentaram atividade antimicrobiana e efeito anti-biofilme (Ballesteros; Correa; Zucolotto, 2020; Chagas *et al.*, 2021; Liakos *et al.*, 2017).

Os métodos de liberação controlada de aditivos são amplamente empregados para melhoria das propriedades funcionais de curativos para tratamento de lesões cutâneas, como administração de nanopartículas, entre elas a utilização de prata (NPsAg), administrada por nanogel fotorresponsivo em resposta à irradiação luminosa (Ballesteros; Correa; Zucolotto, 2020). Além destes, há o método de liberação por sensores responsivos ao pH e termossensível (Mostafalu *et al.*, 2018).

Diversos artigos demonstram resultados eficazes quanto à atividade antimicrobiana e entrega controlada de antibióticos, otimizando o processo de cicatrização. A utilização de mecanismos de administração, como o cloridrato de tetraciclina carregado por nanopartículas de quitosana e nanocompósitos de óxido de grafeno-magnetita (GO-Fe₃O₄) (Hosseini *et al.*, 2022), e o uso de sistema termorresponsivo para liberação de cefazolina sob demanda de microcontrolador conectado a dispositivos externos (Mostafalu *et al.*, 2017) também mostraram resultados satisfatórios, assim como a administração de tobramicina ou de nitrofurazona por sistemas responsivos seletivamente a variações de pH, sendo acionados em resposta ao indicativo de infecção bacteriana, o que foi revelado pelo pH ≥ 7 (Huang; Yukun *et al.*, 2022; Rivero *et al.*, 2020).

Tabela 3 - Comparação sistemas de ação e funcionalização.

Mecanismo de ação	Resultados	Referência
Funcionalização por adição de curcumina em concentrações de 2,5% e 5,0% em peso	Camada superior eficaz na prevenção da fotodegradação da curcumina, atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>	(Chagas <i>et al.</i> , 2021)
Funcionalização por adição de óleo essencial de alecrim ou óleo essencial de orégano	Concentração 5% de óleo de orégano demonstrou elevada atividade antimicrobiana e maior efeito anti-biofilme	(Liakos <i>et al.</i> , 2017)
Liberação de antibiótico cloridrato de tetraciclina por nanopartículas de quitosana e nanocompósitos de óxido de grafeno-magnetita (GO-Fe ₃ O ₄)	Características morfológicas e estruturais das nanofibras melhoradas, nanocompósitos GO-Fe ₃ O ₄ resultou em aumento na condutividade, eficácia na liberação controlada e ação antimicrobiana	(Hosseini <i>et al.</i> , 2022)
Nanoestruturas híbridas de Melanina-TiO ₂ incorporadas a matriz polimérica	Melhorias na hidrofobicidade, capacidade de formação de hidroxicarbonato de apatita e forte atividade antibacteriana	(Avossa <i>et al.</i> , 2021)
Sistema de liberação de antibiótico nitrofurazona responsivo seletivamente a variações de pH	Liberação de nitrofurazona em resposta ao indicativo de infecção bacteriana pH ≥ 7 , atividade antibacteriana e eficácia na inibição do crescimento de <i>E. coli</i>	(Rivero <i>et al.</i> , 2020)
Funcionalização por adição de própolis, mel de Manuka, insulina, L-arginina e infusão de <i>Calendula officinalis</i>	Tratamentos com própolis, infusão de Calendula e mel de Manuka demonstrou mais atividade antioxidante e antimicrobianas contra <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. aeruginosa</i>	(Ionescu <i>et al.</i> , 2021)
Liberação controlada de nanopartículas de prata (NpsAg) por nanogel fotorresponsivo em resposta a irradiação luminosa	Imobilização dos nanogéis na superfície das nanofibras por tratamento plasmático para melhorar a adesão, com eficácia antibacteriana significativa contra <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> .	(Ballesteros; Correa; Zucolotto, 2020)
Funcionalização por nanopartículas de cobre dopadas com carbono (Nps C/Cu)	As Nps C/Cu com eficácia antibacteriana, potencial angiogênico, proliferação e migração de células fibroblásticas	(Rafi <i>et al.</i> , 2023)
Sistema termorresponsivo de liberação de antibiótico cefazolina sob demanda de microcontrolador conectado a dispositivos externos	Microaquecedores ativam a liberação de cefazolina em resposta ao aquecimento das fibras condutoras, atividade antibacteriana, eficácia na cicatrização de feridas crônicas	(Mostafalu <i>et al.</i> , 2017)
Mecanismo de liberação controlada de peptídeo antimicrobiano (AMP)	Atividade antibacteriana contra <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente, estrutura porosa, pH fisiológico e capacidade de absorção de água	(Rezaei <i>et al.</i> , 2020)
Liberação controlada de antibiótico tobramicina responsiva a variações de pH	Eficácia antibacteriana contra bactérias <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> em testes in vivo	(Huang, Ying <i>et al.</i> , 2022)

Monitoramento colorimétrico de pH por ação de pontos quânticos de carbono (CQDs), hibridizado com Fenol vermelho	Os CQDs, promoveram atividade antibacteriana e regeneração heranóstica, otimização da cicatrização de feridas em testes in vivo em modelos de camundongos	(Zheng <i>et al.</i> , 2021)
Funcionalização com pontos quânticos de grafeno (GQDs)	Cicatrização, reepitelização e angiogênese, melhor fechamento de feridas em diabéticos	(Shivam <i>et al.</i> , 2023)
Incorporação com células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMSCs), pré-tratadas com fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21)	O tratamento gerou aumento da viabilidade e desempenho na cicatrização de feridas em modelos animais diabéticos hiperglicêmicos, absorção significativa de fluidos e degradação controlada	(Andleeb <i>et al.</i> , 2022)
Monitoramento por fluorescência e liberação controlada de nanopartículas de (NPsAu/Ag), polímero responsivo ao pH e temperatura	Liberação controlada de nanopartículas de Au/Ag, possibilitando o monitoramento por fluorescência dos nanopontos, atividade antimicrobiana e eficácia na terapia fototérmica	(Wang <i>et al.</i> , 2023)
Sistema com sensores responsivos ao pH e termossensível para liberação controlada de nanopartículas de prata (NPsAg),	Liberação de nanopartículas otimizada e precisa de acordo com variações no pH e temperatura, atividade antimicrobiana e maior eficácia terapêutica.	(Mostafalu <i>et al.</i> , 2018)
Sistema termorresponsivo de quitosana com diferentes concentrações de β -glicerolfosfato	Aceleração da cicatrização, reepitelização e fechamento de feridas, atividade antibacteriana contra <i>Acinetobacter baumannii</i>	(Aliakbar Ahovan <i>et al.</i> , 2020)

Fonte: criação do autor.

A utilização de sistema de liberação controlada por quitosana termorresponsiva, carregado com β -glicerolfosfato e a administração de peptídeo antimicrobiano (AMP) apresentaram atividade antibacteriana contra *Acinetobacter baumannii*, bactéria gram-negativa resistente a antibióticos de amplo espectro mais utilizados (Aliakbar Ahovan *et al.*, 2020; Rezaei *et al.*, 2020).

Os artigos que apresentaram mecanismos de monitoramento de lesões em tempo real demonstraram resultados eficazes quanto à avaliação de feridas, administração automatizada de terapias ao sinal das alterações causadas pela infecção, eficácia antimicrobiana e otimização da cicatrização. Esses resultados ocorreram por meio do método responsivo ao pH e temperatura por fluorescência para liberação controlada de nanopartículas de ouro e prata (NPsAu/Ag) (Wang *et al.*, 2023). Além deste, foi empregado o monitoramento colorimétrico de pH, mediado pela ação de pontos quânticos de carbono (CQDs) e hibridizado com Fenol vermelho (Zheng *et al.*, 2021).

LESÕES EM PACIENTES DIABÉTICOS

A diabetes é uma condição que afeta o processo de cicatrização de feridas devido a complicações cardiovasculares causadas pelo excesso de glicose no sangue, podendo evoluir para feridas crônicas. Dois artigos focaram diretamente suas pesquisas em lesões cutâneas em pacientes diabéticos.

Nesses casos, o tratamento foi feito por meio da incorporação de células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMSCs), pré-tratadas com fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21), levando à otimização da cicatrização de feridas em modelos animais diabéticos hiperglicêmicos (Andleeb *et al.*, 2022). E, com o processo de funcionalização com pontos quânticos de grafeno (GQDs), os resultados

revelaram aumento das citocinas anti-inflamatórias, acelerando a cicatrização, reepitelização, angiogênese e fechamento em treze dias de feridas diabéticas (Shivam *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A nanotecnologia aplicada a curativos inteligentes demonstra um avanço significativo na melhoria do processo de cicatrização de lesões cutâneas. Estudos indicam que a utilização de membranas nanofibrosas produzidas via *electrospinning* e hidrogéis combinados com diversos polímeros resulta em curativos com propriedades estruturais e funcionais otimizadas. A utilização de composições híbridas de polímeros com hidrogéis se mostrou promissora para produção de estruturas complexas com características capazes de reduzir a fotodegradação de aditivos funcionais e mimetizar a microarquitetura da pele humana.

Os mecanismos de ação dos curativos inteligentes variam desde a funcionalização com aditivos naturais e nanopartículas e métodos de liberação controlada de fármacos até sistemas avançados de monitoramento em tempo real e responsividade às condições locais da ferida. Essas diversas possibilidades não apenas otimizam a cicatrização, por promoverem a reepitelização e angiogênese celular, mas também melhoram a atividade antimicrobiana e a administração controlada e direcionada de terapias, proporcionando tratamentos inovadores inclusive para feridas crônicas em pacientes diabéticos. Esses avanços refletem o imenso potencial da nanotecnologia em melhorar significativamente os curativos inteligentes, tornando-os mais eficazes e adaptáveis às necessidades específicas de diferentes tipos de lesões cutâneas.

REFERÊNCIAS

ALIAKBAR AHOVAN, Z. *et al.* Thermo-responsive chitosan hydrogel for healing of full-thickness wounds infected with XDR bacteria isolated from burn patients: In vitro and in vivo animal model. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 164, p. 4475-4486, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.239>.

ANDLEEB, Anisa *et al.* Hydrogel patch with pretreated stem cells accelerates wound closure in diabetic rats. **Biomaterials Advances**, [s. l.], v. 142, n. October, p. 213150, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.213150>.

ANDREU, V. *et al.* Smart Dressings Based on Nanostructured Fibers Containing Natural Origin Antimicrobial, Anti-Inflammatory, and Regenerative Compounds. [s. l.], p. 5154-5193, 2015.

AVOSSA, J. *et al.* Multifunctional mats by antimicrobial nanoparticles decoration for bioinspired smart wound dressing solutions. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 123, n. January, p. 111954, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111954>.

BALLESTEROS, C. A. S.; CORREA, D. S.; ZUCOLOTTO, V. Polycaprolactone nanofiber mats decorated with photoresponsive nanogels and silver nanoparticles: Slow release for antibacterial control. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 107, n. August 2019, p. 110334, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110334>.

ÇALAMAK, S. *et al.* Silk fibroin based antibacterial bionanotextiles as wound dressing materials. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 43, p. 11-20, 2014.

CHAGAS, P. A. M. *et al.* Bilayered electrospun membranes composed of poly(lactic-acid)/natural rubber: A strategy against curcumin photodegradation for wound dressing application. **Reactive and Functional Polymers**, [s. l.], v. 163, n. March, p. 104889, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104889>.

DONG, H. *et al.* Smart Polycationic Hydrogel Dressing for Dynamic Wound Healing. **Small**, [s. l.], v. 18, n. 25, p. 1-14, 2022.

HALDAR, S. *et al.* Bioengineered smart trilayer skin tissue substitute for efficient deep wound healing. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 105, n. April, p. 110140, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110140>.

HO, Y.; SHARMIN, A. Al; ISLAM, M. T. Future direction of wound dressing research: Evidence From the bibliometric analysis. [s. l.], v. 52, p. 1-29, 2022.

HOSSEINI, S. M. *et al.* Modified nanofiber containing chitosan and graphene oxide-magnetite nanoparticles as effective materials for smart wound dressing. **Composites Part B: Engineering**, [s. l.], v. 231, n. April 2021, p. 109557, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2021.109557>.

HUANG, Ying *et al.* Bacterial Growth-Induced Tobramycin Smart Release Self-Healing Hydrogel for Pseudomonas aeruginosa-Infected Burn Wound Healing. **ACS Nano**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 13022-13036, 2022.

HUANG, Yukun *et al.* Potential roles of gut microbial tryptophan metabolites in the complex pathogenesis of acne vulgaris. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 1-12, 2022.

IONESCU, O. M. *et al.* New Hyaluronic Acid/Polyethylene Oxide-Based Electrospun Biological Evaluation. **Polymers**, [s. l.], v. 13, p. 1291, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym13081291%0AAcademic>.

JOSEPH, B. *et al.* Recent advances in electrospun polycaprolactone based scaffolds for wound healing and skin bioengineering applications. **Materials Today Communications**, [s. l.], v. 19, n. May 2018, p. 319-335, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2019.02.009>.

LIAKOS, I. L. *et al.* Electrospun fiber pads of cellulose acetate and essential oils with antimicrobial activity. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 1-10, 2017.

LIU, Y.; LI, Y.; SHI, L. Controlled drug delivery systems in eradicating bacterial biofilm-associated infections. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 329, n. October 2020, p. 1102-1116, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.038>.

MOSTAFALU, P. *et al.* A Textile Dressing for Temporal and Dosage Controlled Drug Delivery. **Advanced Functional Materials**, [s. l.], v. 27, n. 41, p. 1-10, 2017.

MOSTAFALU, P. *et al.* Smart Bandage for Monitoring and Treatment of Chronic Wounds. **Small**, [s. l.], v. 14, n. 33, p. 1-9, 2018.

NAJAFIAN, S. *et al.* Biomimetic electroactive nanofibrous hydrogel scaffolds based on polythiophene-grafted tragacanth gum and poly(vinyl alcohol) for skin tissue engineering application. **Materials Today Communications**, [s. l.], v. 37, n. June, p. 107532, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.107532>.

RAFI, R. *et al.* Smart wound dressings based on carbon doped copper nanoparticles for selective bacterial detection and eradication for efficient wound healing application. **Materials Today Communications**, [s. l.], v. 35, n. March, p. 105914, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105914>.

REZAEI, N. *et al.* Antimicrobial peptides-loaded smart chitosan hydrogel: Release behavior and antibacterial potential against antibiotic resistant clinical isolates. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 164, p. 855-862, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.011>.

RIVERO, G. *et al.* Nanofibrous membranes as smart wound dressings that release antibiotics when an injury is infected. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, [s. l.], v. 587, n. November 2019, p. 124313, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.124313>.

SHIVAM, K. *et al.* Graphene quantum dots-hybrid hydrogel as an avant-garde biomimetic scaffold for diabetic wound healing. **Biomaterials Advances**, [s. l.], v. 149, n. March, p. 213395, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213395>.

WANG, Z. *et al.* Pomegranate-inspired multifunctional nanocomposite wound dressing for intelligent self-monitoring and promoting diabetic wound healing. **Biosensors and Bioelectronics**, [s. l.], v. 235, n. March, p. 115386, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115386>.

WANG, X.; HSIAO, B. S. **Electrospun nanofiber membranes**. [S. l.: s. n.], 2016-. ISSN 22113398. v. 12

XU, C. *et al.* Nanoparticle-Based Wound Dressing : Recent Progress in the Detection and Therapy of Bacterial Infections. [s. l.], 2020.

XUAN, Q. *et al.* Bioinspired Intrinsic Versatile Hydrogel Fabricated by Amyloid-like Simulant-Based Nanofibrous Assemblies for Accelerated Diabetic Wound Healing. **Advanced Functional Materials**, [s. l.], v. 31, n. 49, p. 1-20, 2021.

ZHENG, K. *et al.* Flexible Bicolorimetric Polyacrylamide/Chitosan Hydrogels for Smart Real-Time Monitoring and Promotion of Wound Healing. **Advanced Functional Materials**, [s. l.], v. 31, n. 34, p. 1-13, 2021.

ZULAIKHA, W.; HASSAN, M. Z.; AZIZ, A. Materials Today : Proceedings Nanoparticle-embedded hydrogels as a functional polymeric composite for biomedical applications. **Materials Today: Proceedings**, [s. l.], n. xxxx, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.05.668>.