

ELETROFIAÇÃO APLICADA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: REVISÃO DE LITERATURA

Maria Damaris Ribeiro Cavalcante¹
Alana Tiete Viajante²
Filipe Correa Pacheco³
Hugo Henrique Martin Campos⁴
André Giarola Boscarato⁵

CAVALCANTE, M. D. R.; VIAJANTE, A. T.; PACHECO, F. C.; CAMPOS, H. H. M.; BOSCARATO, A. G. Eletrofiação aplicada a cicatrização de feridas: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 1053-1067, set./dez. 2022.

RESUMO: As feridas correspondem a interrupção da continuidade da pele, com a perda de uma ou mais camadas do tecido cutâneo. Curativos tradicionalmente aplicados em feridas cutâneas buscam principalmente fornecer uma barreira de proteção e permitir o desenvolvimento dos eventos celulares e bioquímicos que compreendem a cicatrização. Objetivou-se com este estudo apresentar sob a forma de revisão de literatura narrativa os principais eventos relacionados ao processo de reparo tecidual da pele, bem como abordar a aplicabilidade da técnica de eletrofiação no desenvolvimento de curativos funcionais biocompatíveis. Foram selecionados artigos voltados à caracterização dos eventos chave ocorridos a nível tecidual durante a cicatrização e, na sequência, buscou-se artigos voltados à produção, caracterização e aplicação de filmes nanoeletrofiados com ênfase na utilização de biopolímeros e substâncias bioativas. Observou-se que a maioria dos trabalhos recentes, voltados a pesquisa de base, descrevem a resposta vascular como o principal evento do processo cicatricial, sendo responsável pelas etapas que se desenrolam a seguir, que compreendem as fases inflamatória, proliferativa e de remodelamento, classicamente já descritas. Os curativos funcionais baseados em polímeros eletrofiados apresentam resultados superiores quanto testados *in vitro* e *in vivo*. As características morfoestruturais mimetizam a matriz extracelular e podem atuar em tecidos alvo como dispositivos de entrega de substâncias. Conclui-se que a atualização e reorganização de conceitos relativos à cicatrização podem contribuir no desenvolvimento de inovações, como os curativos produzidos por eletrofiação. Embora promissora, as desvantagens da técnica encontram-se principalmente no processo de obtenção e disponibilidade, que limitam a aplicação clínica em escala comercial.

PALAVRAS-CHAVE: Reparo tecidual; Polímeros; Nanofibras; Plantas medicinais.

ELECTROSPINNING APPLIED TO WOUND HEALING: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Wounds correspond to the interruption of skin continuity, with the loss of one or more layers of skin tissue. Dressings traditionally applied to cutaneous wounds mainly seek to provide a protective barrier and allow the development of cellular and biochemical events that comprise healing. The objective of this study was to present, in the form of a narrative literature review, the main events related to the skin tissue repair process, as well as to address the applicability of the electrospinning technique in the development of biocompatible functional dressings. Articles focused on the characterization of the key events that occurred at the tissue level during healing were selected

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i3.20228983](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.20228983)

¹ Graduada em Medicina Veterinária. Universidade Paranaense (UNIPAR). E-mail: maria.cavalcante@edu.unipar.br

² Discente do curso de Medicina Veterinária. Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: alana.viajante@edu.unipar.br

³ Mestre em Ciência Animal com ênfase em produtos bioativos. Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: filipecorrea.vet@gmail.com

⁴ Graduado em Medicina Veterinária. Universidade Paranaense (UNIPAR). E-mail: hugohenriquemc97@gmail.com

⁵ Doutor em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: andreboscarato@prof.unipar.br

and, subsequently, articles focused on the production, characterization and application of nanoelectrospun films with emphasis on the use of biopolymers and bioactive substances were sought. It was observed that most recent works, focused on basic research, describe the vascular response as the main event of the healing process, being responsible for the steps that follow, which include the inflammatory, proliferative and remodeling phases, classically already described. Functional dressings based on electrospun polymers show superior results when tested *in vitro* and *in vivo*. The morphostructural features mimic the extracellular matrix and can act in target tissues as substance delivery devices. It is concluded that the updating and reorganization of concepts related to healing can contribute to the development of innovations, such as dressings produced by electrospinning. Although promising, the technique's disadvantages lie mainly in the process of obtaining and availability, which limit clinical application on a commercial scale.

KEYWORDS: Tissue repair; Polymers; Nanofibers; Medicinal plants.

ELECTROALAMBRE APLICADO A LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: Las heridas corresponden a la interrupción de la continuidad de la piel, con la pérdida de una o más capas de tejido cutáneo. Los apósitos aplicados tradicionalmente a las heridas cutáneas buscan principalmente proporcionar una barrera protectora y permitir el desarrollo de los eventos celulares y bioquímicos que comprenden la curación. El objetivo de este estudio fue presentar en forma de revisión bibliográfica narrativa los principales acontecimientos relacionados con el proceso de reparación tisular de la piel, así como abordar la aplicabilidad de la técnica de electrodeposición en el desarrollo de apósitos funcionales biocompatibles. Se seleccionaron artículos dirigidos a la caracterización de los eventos clave ocurridos a nivel técnico durante la cicatrización y, a continuación, se buscaron artículos dirigidos a la producción, caracterización y aplicación de películas nanoelectrofíricas con énfasis en el uso de biopolímeros y sustancias bioactivas. Se observa que la mayoría de los trabajos recientes, realizados en la investigación de base, describen la respuesta vascular como el principal evento del proceso cicatricial, siendo responsable de las etapas que se desarrollan a continuación, que comprenden las fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación, clásicamente descritas. Los apósitos funcionales basados en polímeros electro-tejidos presentan resultados superiores cuando se prueban *in vitro* e *in vivo*. Las características morfoestructurales mimetizan la matriz extracelular y pueden actuar en tejidos alvos como dispositivos de entrega de sustancias. Se concluye que la actualización y la reorganización de los conceptos relativos a la cicatrización pueden contribuir al desarrollo de innovaciones, como las curativas producidas por la electrofagia. Aunque es prometedora, las desventajas de la técnica radican principalmente en el proceso de obtención y la disponibilidad, que limitan la aplicación clínica a escala comercial.

PALABRAS CLAVE: Reparación de tejidos; Polímeros; Nanofibras; Plantas medicinales.

1. INTRODUÇÃO

A pele é um órgão metabolicamente ativo, responsável por uma variedade de funções vitais essenciais para manutenção da homeostase, atuando como barreira anatômica e fisiológica entre o organismo e o ambiente (ALBANNA *et al.*, 2016). Os processos biológicos acionados em resposta à injúria tecidual e que culminam em seu reparo são, de modo geral, comuns à vários tecidos e órgãos, e representam uma vantagem evolutiva (SORG *et al.*, 2017). Entretanto, o termo cicatrização é quase sempre utilizado como sinônimo de reparo de lesões cutâneas, devido à predisposição natural da pele para lesões e sua conveniência para a produção e subsequente observação de feridas experimentais (KHAN *et al.*, 2014; YAZDANBAKHSH *et al.*, 2018).

Muitos medicamentos tradicionais são usados para limpar ou tratar feridas (FREIESLEBEN *et al.*, 2017), sendo esta uma prática desenvolvida de forma universal e independente por diferentes culturas (LINDBLAD, 2008). O que talvez seja a primeira evidência de tratamento de feridas foi registrado em um antigo manuscrito médico e remonta a 2200 a.C., que descreve o uso de emplastos a base de plantas e demais cuidados, como limpeza e proteção da ferida (SHAH, 2011). Papiros Egípcios datados de 1400 d.C também documentam o uso de produtos naturais como o mel, unguentos e fibras vegetais em feridas abertas para revitalizar tecidos e estimular a cicatrização (BROUGHTON *et al.*, 2006).

Tradicionalmente, técnicas para o recobrimento e aceleração do processo cicatricial de feridas incluem a utilização de formulações líquidas ou semissólidas, como soluções, cremes e pomadas, além de bandagens tradicionais utilizando ataduras de gaze, algodão, dentre outros materiais, para fornecer uma barreira de proteção à ferida (PEREIRA *et al.*, 2013). O emprego de nanofibras de materiais poliméricos biocompatíveis na substituição de tecidos ou órgãos, objetiva um rápido processo de recuperação através da otimização na interação tecido-implante. Entre suas propriedades mais importantes para a utilização em tecidos, estão a elevada área superficial, boa elasticidade e permeação a gases (XUE *et al.*, 2017), além da capacidade de atuar na liberação de substâncias, características desejáveis para uso em medicina regenerativa (DOOSTMOHAMMADI *et al.*, 2020).

Devido à conhecida prevalência de feridas cutâneas e morbidade que estas causam, objetiva-se apresentar, sob a forma de revisão de literatura narrativa, os principais eventos relacionados ao processo de reparo tecidual da pele, retratando uma compreensão atual sobre o assunto e, a seguir, abordar a aplicabilidade da técnica de eletrofiação no desenvolvimento de curativos funcionais.

2. METODOLOGIA

Para este estudo, a revisão de literatura narrativa foi realizada com base em artigos acadêmicos obtidos de forma independente pelos autores, por meio de uma busca abrangente e não sistemática nas bases eletrônicas de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, utilizando os descritores “wound healing”, “medicinal plants”, “electrospinning”, “nanofibers”, “drug delivery” e “polymers”. Foram selecionados artigos voltados à caracterização dos eventos chave ocorridos a nível tecidual durante a cicatrização bem como trabalhos voltados à produção, caracterização e aplicação de nanofibras produzidas por eletrofiação para cicatrização de feridas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Cicatrização

Uma ferida corresponde à interrupção da continuidade da barreira da pele, e pode ser causada por fatores externos físicos, químicos, térmicos e biológicos (QING, 2017). Independentemente da

causa, os dois processos envolvidos na cura são a regeneração e o reparo. A regeneração implica a substituição de tecido danificado por células normais do tipo perdidas e só é possível em tecidos com capacidade mitótica, como epitélio, osso e fígado (WYNN, 2008). Feridas cutâneas de espessura parcial (por exemplo, abrasões e erosões) cicatrizam principalmente pela migração e proliferação de células epidérmicas do epitélio subjacente remanescente com pouca participação de células inflamatórias ou estromais. Por outro lado, o reparo é uma reação projetada para restabelecer a continuidade de tecidos interrompidos com tecido cicatricial indiferenciado, produzindo tecido cicatricial menos útil em termos biológicos do que o tecido substituído, porém cumpre com o objetivo de restabelecer uma cobertura epitelial e recuperar a integridade, força e função da pele (THEORET, 2016).

Desta forma, feridas com espessura parcial que envolvam a epiderme e parcialmente a derme geralmente cicatrizam por primeira intenção. Nas feridas de espessura total, caracterizadas pela destruição completa da epiderme e derme, bem como estruturas mais profundas, o reparo se dá por segunda intenção, e inicia-se com a formação de tecido de granulação que substitui o defeito antes que ocorra cobertura epitelial. A cura por terceira intenção está relacionada ao fechamento tardio, após a regressão de condições sépticas e/ou inflamatórias (LARJAVA *et al.*, 2012).

O sucesso do processo de cicatrização de feridas depende de polipeptídeos biologicamente ativos que alteram o crescimento, diferenciação e metabolismo de uma célula-alvo. Estes fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas coordenam os processos celulares de reparação e regeneração, e são representados principalmente pelo fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento transformador β (TGF- β), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de tecido conectivo (CTGF), citocinas pró-inflamatórias como interleucinas (IL) 1 e 6 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (THEORET *et al.*, 2005; BARRIENTOS *et al.*, 2008; QING, 2017).

Desta forma, a cicatrização desenvolve-se como um processo complexo que pode ser dividido de acordo com 3 distintas fases sobrepostas em reação inflamatória, proliferação e remodelamento (GONZALEZ *et al.*, 2016). Entretanto alguns autores têm classificado o processo em 4 fases, ao considerar a hemostasia como a fase inicial, devido a relevância da resposta vascular durante a fase inflamatória (LI *et al.*, 2007; SINGH *et al.*, 2017).

A resposta vascular é caracterizada pela coagulação, hemostasia, liberação de citocinas e infiltração leucocitária. Imediatamente após injúria vascular, ocorre vasoconstrição reflexa, e as plaquetas são expostas e ativadas pela matriz extracelular da parede vascular exercendo função primordial na formação do coágulo. O fluxo sanguíneo reduzido mediado pela constrição das arteríolas induz hipóxia e acidose tecidual, que por consequência, promovem a produção de óxido

nítrico, adenosina e metabólitos vasoativos como a histamina, que induz vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, facilitando a entrada de células inflamatórias, como mastócitos, neutrófilos e macrófagos, no espaço extracelular ao redor da ferida (SINGH *et al.*, 2017). As plaquetas, além de participarem da formação do trombo, ativam a cascata de coagulação, e também liberam mediadores inflamatórios como PDGF, TGF- β , FGF, EGF, histamina, serotonina, bradicinina prostaglandinas e tromboxanos (THEORET, 2016).

A liberação destes mediadores inicia a fase proliferativa para o reparo da ferida, pois criam as condições que estimulam a migração, ativação de fibroblastos e produção de colágeno (HINZ, 2016). Este estágio é responsável pelo fechamento da lesão propriamente dita, inclui a angiogênese, fibroplasia e reepitelização (GONZALEZ *et al.*, 2016).

A angiogênese é desencadeada pela agregação plaquetária e formação do tampão hemostático, a partir do qual são liberados TGF- β , PDGF e FGF. Hipóxia e a presença de neutrófilos no leito da ferida fazem a ativação de metaloproteinases. Elas promovem a liberação de VEGF e fazem remodelação da matriz extracelular que, em conjunto com as outras citocinas, induz reparo vascular e neovascularização a partir de células endoteliais (SINGH *et al.*, 2017). A formação do tecido de granulação ocorre a partir do desenvolvimento de novos vasos sanguíneos e deposição de moléculas estruturais como fibronectina e colágeno (THEORET, 2016). Fibronectina é uma glicoproteína que fornece suporte estrutural para fibrilas de colágeno, aderência e migração fibroblástica e medeia a contração da ferida. A proliferação e migração fibroblástica é estimulada pela baixa saturação de oxigênio e ambiente ácido no centro da ferida, além de fatores quimiotáticos como PDGF e TGF - β , entre outros derivados de macrófagos, como EGF e FGF (LI *et al.*, 2007).

A reepitelização é o termo utilizado para descrever o recobrimento da ferida com um novo epitélio, caracteriza-se pela migração de queratinócitos, após o estabelecimento do tecido de granulação (ROUSSELLE *et al.*, 2019b). Logo após o ferimento, a proliferação e migração de queratinócitos epiteliais são ativadas por reguladores que desempenham um papel crítico na modulação deste processo. Estes incluem quimiocinas, citocinas, integrinas, queratinas, moléculas de MEC e MMPs que são liberados por células inflamatórias e outras células da ferida, do coágulo sanguíneo e espaço extracelular subjacente (KOIVISTO *et al.*, 2011, THEORET, 2016).

Alterações morfológicas causadas pela ativação inicial dos queratinócitos ocorrem poucas horas após o ferimento e parecem ser um pré-requisito para a migração. Elas incluem o achatamento e alongamento dos queratinócitos, desenvolvimento de longas extensões citoplasmáticas (lamelipódios), perda das ligações entre queratinócitos (desmossomas) e com a membrana basal (hemidesmossomas), retração intracelular de tonofilamentos e formação de filamentos de actina no final do citoplasma (ROUSSELLE *et al.*, 2019b).

Queratinócitos e fibroblastos sintetizam os principais componentes de MEC necessários para

reformatar a membrana basal abaixo da camada epidérmica (ROUSSELLE *et al.*, 2019). Alterações na concentração de citocinas resultam na troca de células epiteliais de um fenótipo móvel para um proliferativo, a fim de repovoar os níveis das células epiteliais e concluir o reparo da ferida (DE DONATIS *et al.*, 2010). Em feridas que cicatrizam por segunda intenção a epitelização progride de forma centrípeta (THEORET, 2016). Deve haver ainda, significativa retração do tecido de granulação antes que a epitelização possa ser concluída.

A retração da ferida é mediada principalmente por miofibroblastos e é influenciada por fatores como o formato, sendo mais rápida em feridas lineares e mais lenta em feridas circulares (SINGH *et al.*, 2017). A origem dos miofibroblastos não é totalmente elucidada, vários precursores foram sugeridos e identificados, como fibroblastos, células e pericitos de músculo liso, células progenitoras mesenquimais residentes, células de tecido adiposo, fibrócitos circulantes e células-tronco mesenquimais derivados da medula óssea (HINZ, 2016). Quando a contração termina, os miofibroblastos sofrem apoptose ou reversão para um fenótipo fibroblástico inativo (THEORET, 2016).

A conversão da MEC da granulação em tecido cicatricial constitui a fase final do reparo da ferida, também conhecida como maturação, e consiste na síntese de tecido conjuntivo, lise e remodelação (THEORET, 2016). Esta fase, mediada por metaloproteínases (CALEY *et al.*, 2015), possibilita a reorganização tecidual através do equilíbrio entre síntese e degradação de colágeno e outras proteínas depositadas e, eventualmente, o tecido recupera estrutura semelhante a original, pela substituição do colágeno tipo 1 pelo colágeno tipo 3 (SINGH *et al.*, 2017).

3.2 Eletrofiação aplicada a curativos em feridas

Idealmente a seleção do material utilizado no curativo deve ser baseada no tipo de ferida, e em sua capacidade de tornar o ambiente da ferida adequado ao reparo. Desta forma, é essencial que este permita a regulação da umidade e trocas gasosas entre o leito da ferida e o ambiente, favorecendo a síntese de tecido conjuntivo, angiogênese e migração epidérmica durante a fase proliferativa. Além disto, deve manter uma temperatura adequada que favoreça o fluxo sanguíneo, proteger contra infecção bacteriana, promover debridamento e, dentre outras, ser estéril, atóxico, não alérgico e de fácil remoção (DHIVYA *et al.*, 2015; GUTHA *et al.*, 2017).

A evolução do conhecimento inerente ao processo de cicatrização bem como disponibilidade e aplicação de técnicas e materiais modernos, permitiu o desenvolvimento de curativos que, além do recobrimento, interagem funcionalmente com o leito da ferida em suas diferentes fases de reparo. Estes são geralmente baseados em blendas de polímeros sintéticos e/ou naturais, e classificados como produtos passivos e interativos ou bioativos. Os produtos passivos não são oclusivos, como curativos de gaze e malhas, usados para cobrir a ferida enquanto o reparo ocorre. Os curativos interativos são

semi-oclusivos ou oclusivos, disponíveis nas formas de filmes e espumas semipermeáveis, hidrogéis e hidrocolóides (DHIVYA *et al.*, 2015). Os avanços mais recentes na área concentram-se no desenvolvimento de curativos baseados em polímeros sintéticos e/ou naturais na forma de hidrogéis (VICENTE *et al.*, 2019, LIU *et al.*, 2018), membranas produzidas pela técnica de “casting” ou evaporação de solvente (COSTA *et al.*, 2020) e também pelo método de eletrofiação. Este último produz filmes poliméricos pela deposição sobreposta de nanofibras que formam um arcabouço estrutural, também conhecidos como “*Scaffolds*” (HE *et al.*, 2020, YAO *et al.*, 2017).

A eletrofiação, dentre outros, é o processo mais utilizado para a fabricação de nanofibras, através do qual um polímero em solução é transformado em matriz fibrosa por aplicação de elevada diferença de potencial elétrico, dando origem a fibras com diâmetro bastante reduzido (VENTURELLI; GRIPA, 2017). Por definição, foram inicialmente consideradas como nanofibras aquelas com diâmetro abaixo de 100nm. Entretanto, atualmente considera-se como nanofibras todas aquelas com diâmetro menor que 1µm (ZDRAVEVA *et al.*, 2017).

A técnica para eletrofiação de materiais foi inicialmente proposta na década de 30, entretanto passou a ser melhor desenvolvida na década de 90 (COSTA *et al.*, 2012; XUE *et al.*, 2017). A possibilidade de preparar nanofibras a partir de uma ampla seleção de materiais, controlar o diâmetro, morfologia, e configuração estrutural, além de adicionar substâncias solúveis ou nanomateriais à solução para eletrofiação (ZDRAVEVA *et al.*, 2017), às tornaram muito versáteis, e possibilitou sua utilização em tecnologias avançadas como filtragem seletiva de líquidos e recuperação de íons metálicos, sensores químicos, barreiras de materiais para armazenamento de energia, e engenharia de tecidos, dentre outros (KWANKHAO, 2013)

O equipamento básico para execução da técnica de eletrofiação consiste em uma fonte de alta tensão, sistema de alimentação composto por seringa e bomba de infusão contínua, agulha ou pipeta de diâmetro pequeno e fios elétricos que as conectam a um coletor estacionário ou rotativo (MIGUEL *et al.*, 2018). O princípio teórico da eletrofiação consiste na redução da tensão superficial ocasionada pela passagem de uma corrente elétrica através de uma gota de solução filmogênica previamente posicionada no sistema de alimentação. Quando sujeita a um potencial elétrico crescente, esta gota é estirada até o momento em que ocorre uma formação cônica (cone de Taylor), seguido por uma área de transição, onde a tensão de estiramento ainda é pequena, seguido por um segmento linear, onde a tensão de estiramento concentra-se no fluido pré-estirado e o diâmetro do jato se reduz. Essa elevada tensão longitudinal a qual é submetida a solução altera a geometria do jato, induzindo uma redistribuição dinâmica das cargas na superfície causando uma instabilidade devido á flexão, levando ao espalhamento (COSTA *et al.*, 2012). Como resultado, o diâmetro do jato diminui drasticamente ao longo do tempo, enquanto o solvente evapora. Finalmente, o jato solidifica para gerar fibras com diâmetros ultrafinos (XUE *et al.*, 2017).

Em conjunto com os fatores de crescimento e as terapias celulares, as membranas poliméricas compostas por nanofibras constituem um dos pilares principais da engenharia de tecidos (WU *et al.*, 2018). Dentre as suas notáveis propriedades, estão a capacidade de simular as características funcionais e estruturais da matriz extracelular natural, e assim promover melhor adesão, migração e proliferação celular (CHENG *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017). São observadas ainda características como alta proporção entre área superficial e volume, flexibilidade na alteração de características como diâmetro das fibras, porosidade e permeabilidade ao oxigênio, características que as tornam desejáveis para o desenvolvimento de curativos funcionais (CHENG *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017; MIGUEL *et al.*, 2018).

Uma ampla diversidade de matérias-primas de origem sintética ou natural tem sido empregadas na produção de filmes eletrofiados para cobertura de feridas. Polímeros sintéticos como fluoreto de polivinilideno (PVDF) e polipropileno (PP) têm sido amplamente utilizados para materiais de curativos. Poli (ϵ -caprolactona) (PCL), polietileno glicol (PEG), óxido de polietileno (PEO), poliuretano (PU), poli (álcool vinil) (PVA), poli (ácido lático) (PLA) e poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA) também são materiais sintéticos usados com frequência, aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para aplicações biomédicas, devido à sua boa biocompatibilidade, biodegradabilidade e propriedades não tóxicas (LIU; JIA, 2018). As matérias-primas de origem natural que também possuem estas características são categorizadas em polímeros proteicos, como gelatina, colágeno, elastina e fibroína de seda, e polímeros compostos por carboidratos, como quitosana, ácido hialurônico, dextrano, alginato de sódio e celulose (MEMIC *et al.*, 2019).

Os polímeros biodegradáveis com alta capacidade de carga e valiosa hidrofiliabilidade parecem boas escolhas para aplicação de entrega de fármacos, mas em relação às suas baixas propriedades mecânicas e elásticas sua aplicação enfrenta algumas considerações. Filmes eletrofiados a partir destes polímeros apresentam limitações na aplicação como curativos quando utilizados isoladamente, relacionadas às propriedades físicas do material formado e também na capacidade de acelerar o processo de cicatrização (LIU; JIA, 2018).

A mistura entre os polímeros objetiva principalmente melhorar as propriedades mecânicas ou estruturais e também funcionais, e origina filmes que interagem com o leito da ferida ao simular não só a configuração estrutural, como também a composição biológica da matriz extracelular de um tecido específico. Um exemplo é a eletrofiação de filmes a partir de colágeno, proteína presente na matriz extracelular da pele, associadas a uma matriz polimérica de PVA e grafeno (SENTHIL *et al.*, 2018). Em outro estudo, colágeno e proteoglicanos foram eletrofiados em matriz polimérica de poli (diol-citrato), para aplicação em situações que requerem viscoelasticidade, como reparo vascular e cutâneo (LIU *et al.*, 2014).

A técnica de eletrofiação produz membranas pela deposição de nanofibras poliméricas, que

formam um arcabouço estrutural também conhecido como “*Scaffolds*” (HE et al., 2020, YAO et al., 2017) e tem sido empregada na produção de curativos devido a capacidade de simular as características funcionais e estruturais da matriz extracelular e promover melhor adesão, migração e proliferação celular (CHENG et al., 2017; LIU et al., 2017). Estas características são desejáveis para o desenvolvimento de curativos funcionais, entretanto elas não são eficientes no controle de infecções secundárias (MOHSENI et al., 2016).

Em geral, feridas abertas tornam-se contaminadas após adesão e multiplicação de bactérias inoculadas durante o trauma inicial ou a partir da microbiota comensal da pele (SCALES et al., 2013), e podem levar à formação de biofilmes superficiais (ORTEGA-PEÑA et al., 2016; EL MASRY et al., 2019) principalmente em feridas de lento reparo ou crônicas, como aquelas observadas em condições clínicas como o diabetes (BUCH et al., 2019). Bactérias na superfície da ferida exercem efeito quimioatrativo para os leucócitos, cuja presença perpetua a fase inflamatória (THEORET, 2016), rompendo o equilíbrio entre a deposição e degradação de matriz extracelular, um fator determinante na cicatrização ou desenvolvimento de fibrose (SCALES et al., 2013; CALEY et al., 2015; JORGENSEN et al., 2017). Desta forma, o controle da atividade microbiana é benéfica ao processo cicatricial, e agentes antimicrobianos convencionais tem sido utilizados para funcionalizar curativos produzidos por eletrofição (MOHSENI et al., 2016; SIMÕES et al., 2018;). Entretanto, devido a crescente resistência microbiana, compostos derivados de plantas medicinais tem se destacado no desenvolvimento de curativos funcionais (PERUMAL et al., 2017; SUGANYA et al., 2011; YAO et al., 2017), uma vez que são grandes fontes em potencial de uma variedade de metabólitos secundários com propriedades antimicrobianas, antiinflamatórias, antioxidantes, dentre outras.

O tratamento de feridas é uma indicação frequente registrada em estudos etnobotânicos (CARVALHO *et al.*, 2018; SALHI *et al.*, 2019). O uso de produtos à base de plantas no tratamento de feridas, além possuir grande aceitabilidade, melhor tolerância e ser economicamente acessível (PRASAD *et al.*, 2017), atende a uma crescente demanda dos sistemas de saúde, devido aos efeitos colaterais e a eficácia decrescente de algumas substâncias sintéticas (PETROVSKA, 2012). O uso destas substâncias naturais também vai de encontro ao conceito atual de que os extratos brutos de plantas medicinais podem ser mais eficazes em relação ao uso isolado de substâncias, sejam elas naturais ou sintéticas, pelo sinergismo existente entre as substâncias ativas (MAHIBALAN, *et al.*, 2016). A incorporação de nanofibras poliméricas eletrofiadas com extratos naturais para uso em diversas finalidades biomédicas, dentre elas a cicatrização de feridas, tem sido uma proposta investigada. Esta associação permitiu o aproveitamento de conhecimentos etnofarmacológicos de plantas medicinais que até então, eram tradicionalmente utilizadas em formulações brutas, como infusões, tinturas e extratos, óleos essenciais, pós, emplastros e outras preparações à base destes

fitoterápicos (COCK, 2015). Yao et al. (2017) avaliaram o potencial cicatrizante de fibras eletrofiadas de gelatina contendo *Centella asiática* em um modelo de cicatrização cutânea em ratos. De forma semelhante, Perumal et al., (2017), desenvolveram filme de nanofibras eletrofiadas de ácido polilático incorporadas com curcumina para uso em feridas agudas ou crônicas. Ambos apresentaram resultados promissores ao associarem diferentes misturas poliméricas aos derivados bioativos de plantas medicinais submetidas à técnica de eletrofiação.

Desta forma, os filmes obtidos por eletrofiação possuem duas formas principais pelas quais potencialmente podem atuar no processo cicatricial. De forma direta, características como alta relação superfície/volume, morfologia ajustável e propriedades mecânicas superiores as tornam capazes de simular as propriedades estruturais, funcionais e químicas da matriz extracelular dos vários tecidos biológicos (KONTOGIANNOPOULOS *et al.*, 2011; MIGUEL *et al.*, 2018) exercendo papel fundamental na regulação da adesão, proliferação, diferenciação, migração e formato celular (DOOSTMOHAMMADI *et al.*, 2020). De forma indireta, o processo de produção, bem como as características estruturais, permite as nanofibras atuarem em tecidos alvo como dispositivos de entrega de substâncias diversas incorporadas em sua matriz polimérica, como fármacos antimicrobianos (SCHNEIDER *et al.*, 2018), anti-inflamatórios (YU *et al.*, 2015), células e fatores de crescimento (XUE *et al.*, 2017, DOOSTMOHAMMADI *et al.*, 2020; STREETER *et al.*, 2019) e substâncias bioativas derivadas de plantas medicinais (SUGANYA *et al.*, 2011; YAO *et al.*, 2017; BOSCARATO *et al.*, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de reparo tecidual é caracterizado por uma série de eventos celulares e bioquímicos complexos, que permanecem como desafios para o desenvolvimento de novos materiais e processos voltados a aceleração da cicatrização. Apesar da cicatrização ser um assunto exaustivamente abordado na literatura, a atualização e reorganização de conceitos podem contribuir no desenvolvimento de inovações, como os curativos baseados em nanofibras eletrofiadas. Relativamente recente, a técnica de eletrofiação mostra grande potencial de aplicação no desenvolvimento de curativos funcionais, pois tem apresentado resultados superiores frente aos métodos tradicionais quando testados *in vitro* e *in vivo*, que podem contribuir com a redução da morbidade de pacientes com feridas em tratamento. As características morfoestruturais dos filmes poliméricos obtidos pela técnica mimetizam a matriz extracelular ao formar um arcabouço estrutural, e podem ainda atuar como dispositivos de entrega de derivados biológicos e substâncias diversas localmente no leito da ferida, conforme a necessidade em cada uma das fases da cicatrização. Embora promissora, as limitações para o uso em aplicações farmacêuticas para materiais de curativos encontram-se principalmente no processo de obtenção, já que a taxa de produção é bastante baixa,

fato que ainda limita o uso da técnica à nível experimental e de pesquisa, e restringe a aplicação clínica pela ausência de disponibilidade comercial em maior escala. Dessa forma, tornam-se necessários estudos voltados à otimização da produção em escala de materiais baseados em nanofibras poliméricas para uso em curativos.

REFERÊNCIAS

ALBANNA, Mohammad Z.; HOLMES IV, James H. **Skin tissue engineering and regenerative medicine**. Academic Press, 2016.

BARRIENTOS, Stephan *et al.* Growth factors and cytokines in wound healing. **Wound repair and regeneration**, v. 16, n. 5, p. 585-601, 2008.

BOSCARATO, A.G. *et al.* Phytochemical characterization and antimicrobial activity of terminalia catappa and its inclusion in the preparation of PVA electrospun film with potential healing effect. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n.4, p. 1672-1691, 2021.

BUCH, Pranali J.; CHAI, Yunrong; GOLUCH, Edgar D. Treating polymicrobial infections in chronic diabetic wounds. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, 2019.

CALEY, Matthew P.; MARTINS, Vera LC; O'TOOLE, Edel A. Metalloproteinases and wound healing. **Advances in wound care**, v. 4, n. 4, p. 225-234, 2015.

CARVALHO JR, Alexsander R. *et al.* Use of some asteraceae plants for the treatment of wounds: from ethnopharmacological studies to scientific evidences. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 784, 2018.

CHENG, Miao *et al.* Achieving long-term sustained drug delivery for electrospun biopolyester nanofibrous membranes by introducing cellulose nanocrystals. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 3, n. 8, p. 1666-1676, 2017.

COCK, I. E. The medicinal properties and phytochemistry of plants of the genus Terminalia (Combretaceae). **Inflammopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 203-229, 2015.

COSTA, Nubya Nascimento *et al.* Polymeric films containing pomegranate peel extract based on PVA/starch/PAA blends for use as wound dressing: In vitro analysis and physicochemical evaluation. **Materials Science and Engineering: C**, v. 109, p. 110643, 2020.

COSTA, Rodrigo GF *et al.* Eletrofiação de Polímeros em Solução: parte I: fundamentação teórica. **Polímeros**, v. 22, n. 2, p. 170-177, 2012.

DE DONATIS, Alina; RANALDI, Francesco; CIRRI, Paolo. Reciprocal control of cell proliferation and migration. **Cell Communication and Signaling**, v. 8, n. 1, p. 1-4, 2010.

DHIVYA, Selvaraj; PADMA, Viswanadha Vijaya; SANTHINI, Elango. Wound dressings—a review. **BioMedicine**, v. 5, n. 4, p. 1-5, 2015

DOOSTMOHAMMADI, Mohsen; FOROOTANFAR, Hamid; RAMAKRISHNA, Seeram. Regenerative medicine and drug delivery: Progress via electrospun biomaterials. **Materials Science and Engineering: C**, v. 109, p. 110521, 2020.

EL MASRY, Mohamed S. *et al.* Stabilized collagen matrix dressing improves wound macrophage function and epithelialization. **The FASEB Journal**, v. 33, n. 2, p. 2144-2155, 2019.

FREIESLEBEN, Sara H. *et al.* Determination of the wound healing potentials of medicinal plants historically used in Ghana. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.

GEORGE BROUGHTON, I. I.; JANIS, Jeffrey E.; ATTINGER, Christopher E. A brief history of wound care. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 117, n. 7S, p. 6S-11S, 2006.

GONZALEZ, Ana Cristina de Oliveira *et al.* Wound healing—A literature review. **Anais brasileiros de**

dermatologia, v. 91, n. 5, p. 614-620, 2016.

GUTHA, Y. *et al.* Antibacterial and wound healing properties of chitosan/poly (vinyl alcohol)/ zinc oxide beads (CS/PVA/ZnO). **International journal of biological macromolecules**, 2017; 103:234-241.

HE, Ronghan *et al.* Efficacy of a synthetic biomimetic skin substitute of PLLA/gelatin nanofiber membrane in facilitating chronic cutaneous wound healing. **Materials Technology**, v. 35, n. 13-14, p. 872-880, 2020.

HINZ, B. The role of myofibroblasts in wound healing. **Current research in translational medicine**, v. 64, n. 4, p. 171-177, 2016.

JORGENSEN, E. *et al.* The occurrence of biofilm in an equine experimental wound model of healing by secondary intention. **Veterinary Microbiology**, v. 204, p. 90-95, 2017.

KHAN, A. A. *et al.* Evaluation of wound healing property of *Terminalia catappa* on excision wound models in Wistar rats. **Drug research**, v. 64, n. 05, p. 225-228, 2014.

KOIVISTO, Leeni; HÄKKINEN, Lari; LARJAVA, Hannu. Re-epithelialization of wounds. **Endodontic Topics**, v. 24, n. 1, p. 59-93, 2011.

KONTOGIANNOPOULOS, Konstantinos N. *et al.* Electrospun fiber mats containing shikonin and derivatives with potential biomedical applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 409, n. 1-2, p. 216-228, 2011.

KWANKHAO, Bintasan. **Microfiltration membranes via electrospinning of polyethersulfone solutions**. 2013. Tese de Doutorado. Duisburg, Essen, 2013.

LARJAVA, Hannu; HÄKKINEN, Lari; KOIVISTO, Leeni. Re-epithelialization of wounds. **Oral Wound Healing**, p. 81-123, 2012.

LI, Jie; CHEN, Juan; KIRSNER, Robert. Pathophysiology of acute wound healing. **Clinics in dermatology**, v. 25, n. 1, p. 9-18, 2007.

LINDBLAD, William J. Considerations for determining if a natural product is an effective wound-healing agent. **The international journal of lower extremity wounds**, v. 7, n. 2, p. 75-81, 2008.

LIU, Jie *et al.* Properties of single electrospun poly (diol citrate)-collagen-proteoglycan nanofibers for arterial repair and in applications requiring viscoelasticity. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 28, n. 5, p. 729-738, 2014.

LIU, Minghuan *et al.* Electrospun nanofibers for wound healing. **Materials Science and Engineering: C**, v. 76, p. 1413-1423, 2017.

LIU, He *et al.* A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing, **RSC advances**, v. 8, n. 14, p. 7533-7549, 2018.

LIU, X.; JIA, G. Modern wound dressing using polymers/biopolymers. **J. Mater. Sci. Eng**, v. 7, n. 454, p. 2169-0022.1000454, 2018.

MEMIC, Adnan *et al.* Latest progress in electrospun nanofibers for wound healing applications. **ACS Applied Bio Materials**, v. 2, n. 3, p. 952-969, 2019.

MIGUEL, Sónia P. *et al.* Electrospun polymeric nanofibres as wound dressings: A review. **Colloids and surfaces B: Biointerfaces**, v. 169, p. 60-71, 2018.

MOHSENI, Mina et al. Antimicrobial wound dressing containing silver sulfadiazine with high biocompatibility: in vitro study. **Artificial organs**, v. 40, n. 8, p. 765-773, 2016.

ORTEGA-PEÑA, Silvestre et al. In vitro microbicidal, anti-biofilm and cytotoxic effects of different commercial antiseptics. **International wound journal**, v. 14, n. 3, p. 470-479, 2017.

PEREIRA, Rúben F. *et al.* Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair. **Nanomedicine**, v. 8, n. 4, p. 603-621, 2013.

PERUMAL, Govindaraj et al. Synthesis and characterization of curcumin loaded PLA—Hyperbranched polyglycerol electrospun blend for wound dressing applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 76, p. 1196-1204, 2017.

PETROVSKA, Biljana Bauer. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

PRASAD, Raju *et al.* Curcumin enhanced cutaneous wound healing by modulating cytokines and transforming growth factor in excision wound model in rats. **Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci**, v. 6, p. 2263-2273, 2017.

QING, Chun. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. **Chinese Journal of Traumatology**, v. 20, n. 4, p. 189-193, 2017.

ROUSSELLE, Patricia; BRAYE, Fabienne; DAYAN, Guila. Re-epithelialization of adult skin wounds: cellular mechanisms and therapeutic strategies. **Advanced drug delivery reviews**, v. 146, p. 344-365, 2019.

ROUSSELLE, Patricia; MONTMASSON, Marine; GARNIER, Cécile. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. **Matrix Biology**, v. 75, p. 12-26, 2019.

SALHI, N. *et al.* Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of skin burns in occidental Morocco (area of Rabat). **South African Journal of Botany**, v. 121, p. 128-142, 2019.

SIMÕES, Déborah et al. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 127, p. 130-141, 2018.

SCALES, Brittan S.; HUFFNAGLE, Gary B. The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. **The Journal of pathology**, 2013; 229 (2): 323-331.

SCHNEIDER, Rodrigo *et al.* Biocompatible electrospun nanofibers containing cloxacillin: Antibacterial activity and effect of pH on the release profile. **Reactive and Functional Polymers**, v. 132, p. 26-35, 2018.

SENTHIL, Rethinam et al. Electrospun poly (vinyl) alcohol/collagen nanofibrous scaffold hybridized by graphene oxide for accelerated wound healing. **The International Journal of Artificial Organs**, v. 41, n. 8, p. 467-473, 2018.

SHAH, Jayesh B. The history of wound care. **The Journal of the American College of Certified Wound Specialists**, v. 3, n. 3, p. 65-66, 2011.

SINGH, Shailendra; YOUNG, Alistair; MCNAUGHT, Clare-Ellen. The physiology of wound healing. **Surgery (Oxford)**, v. 35, n. 9, p. 473-477, 2017.

SORG, Heiko et al. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. **European Surgical Research**, v. 58, n. 1-2, p. 81-94, 2017.

STREETER, Benjamin W. *et al.* Electrospun Nanofiber-Based Patches for the Delivery of Cardiac Progenitor Cells. **ACS applied materials & interfaces**, v. 11, n. 20, p. 18242-18253, 2019.

SUGANYA, S. *et al.* Herbal drug incorporated antibacterial nanofibrous mat fabricated by electrospinning: an excellent matrix for wound dressings. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 121, n. 5, p. 2893-2899, 2011.

THEORET, Christine. Physiology of wound healing. **Equine wound management**, p. 1-13, 2016.

THEORET, Christine L. The pathophysiology of wound repair. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 21, n. 1, p. 1-13, 2005.

VENTURELLI, Rafaela Bohaczuk; GRIPA, Sidnei. ELETROFIAÇÃO: UMA ALTERNATIVA PARA A PRODUÇÃO DE NÃO TECIDOS. **Revista da UNIFEFE**, v. 1, n. 22, p. 150-165, 2017.

VICENTE, J. D. *et al.* Cassava biopolymer polyamide hydrogel accelerates healing of induced skin wounds in rats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 3, p. 889-898, 2019.

WU, Yan-Yun *et al.* Experimental study on effects of adipose-derived stem cell-seeded silk fibroin chitosan film on wound healing of a diabetic rat model. **Annals of plastic surgery**, v. 80, n. 5, p. 572, 2018.

WYNN, T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 214, n. 2, p. 199-210, 2008.

XUE, Jiajia *et al.* Electrospun nanofibers: new concepts, materials, and applications. **Accounts of chemical research**, v. 50, n. 8, p. 1976-1987, 2017.

YAO, Chun-Hsu *et al.* Wound-healing effect of electrospun gelatin nanofibres containing Centella asiatica extract in a rat model. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine**, v. 11, n. 3, p. 905-915, 2017.

YAZDANBAKHSI, M. F. *et al.* The effect of impregnated alpha-cellulose nanofibers with ciprofloxacin hydrochloride on staphylococcus aureus in vitro and healing process of wound in rat. **Regenerative Engineering and Translational Medicine**, v. 4, n. 4, p. 247-256, 2018.

YU, Deng-Guang *et al.* Nanofibers fabricated using triaxial electrospinning as zero order drug delivery systems. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 7, n. 33, p. 18891-18897, 2015.

ZDRAVEVA, Emilija *et al.* Electrospun nanofibers. In: **Structure and Properties of High-Performance Fibers**. Woodhead Publishing, 2017. p. 267-300.

Recebido em: 24/10/2022

Aceito em: 23/11/2022