PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE "CURATIVO INTELIGENTE FOTOATIVO" CONSISTINDO DE NANOFIBRAS POLIMÉRICAS ELETROFIADAS DE PVA/ F-108 INCORPORADA COM ERITROSINA B (ERI), ALMEJANDO APLICAÇÕES FOTOQUIMIOTERAPÊUTICAS DERMATOLÓGICAS

Maria Antonia Botelho Pereira (PIBIC/CNPq/UEM), Maria Clara Mazócoli Siqueira (Co-orientadora), Thaís Lazzarotto Braga (Co-orientadora), Wilker Caetano (Orientador). E-mail: wcaetano@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.

Química/Físico-Química.
Palavras-chave: Feridas; Nanofibras fotoativas; Eritrosina.

RESUMO

As feridas crônicas representam um desafio significativo para a saúde global, afetando milhões de pessoas anualmente e exigindo tratamentos prolongados que geram altos custos. Este estudo busca aprimorar o tratamento dessas feridas utilizando a técnica de eletrofiação para criar e caracterizar nanofibras poliméricas a partir da combinação de polímeros como PVA e F-108, incorporando o fármaco fotoativo Eritrosina B (ERI) para desenvolver um "curativo inteligente fotoativo" (medicamento sólido), possibilitando uma liberação controlada que atua diretamente nas feridas crônicas, facilitando a esterilização, cicatrização e regeneração do tecido afetado. Enfim, os resultados indicam a eficiente formação das nanofibras e o seu potencial para aplicações tópicas.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e possui a principal função de proteger o corpo e interagir com o ambiente externo, e ao ocorrer uma ferida nesta o tratamento adequado é essencial para evitar complicações, requerendo curativos que permitam a transmissão de gases, umidade controlada, isolamento térmico e mecânico, sejam atóxicos, não alérgicos, estéreis e confortáveis, e previnam infecções. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável pelo cuidado com feridas crônicas, e o principal problema do longo processo de cicatrização é a alta probabilidade de contaminação local, agravando a ferida e resultando em hospitalizações com elevados custos. Os tratamentos convencionais para feridas incluem antibióticos, antissepsia local e curativos sólidos, os quais precisam de trocas frequentes que geram desconforto. Assim, torna-se pertinente o uso de "curativos inteligentes" que buscam superar essas limitações, oferecendo sistemas de liberação contínua de medicamentos ("drug delivery system"), favorecendo tanto a proteção quanto a cicatrização. (Derakhshandeh, 2018) Como alternativa promissora para "curativos inteligentes", destacam-se as nanofibras, que podem ser produzidas com o objetivo de melhorar a eficácia do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, sendo a eletrofiação uma técnica notável para confeccioná-las devido ao seu aparato relativamente simples e de baixo custo que envolve o uso de um campo eletrostático gerado por uma fonte de alta tensão, uma bomba de injeção e um coletor condutor, permitindo a produção de nanofibras poliméricas com

elevada área superficial e diâmetro que varia de alguns micrômetros a dezenas de nanômetros. (Derakhshandeh, 2018)

As condições de processamento, fatores ambientais e propriedades físico-químicas da solução devem ser rigorosamente controlados para que a produção das nanofibras seja bem sucedida. Polímeros ou suas combinações são utilizados como materiais de partida dessa produção, e as nanofibras permitem também a incorporação de moléculas bioativas, como fármacos fotoativos e nanopartículas metálicas, o que contribui para o controle de contaminações e a promoção da reconstrução do tecido lesionado. Entre os polímeros biocompatíveis usados na eletrofiação, o poli(álcool vinílico) (PVA) é uma excelente opção por possuir propriedades desejáveis como não toxicidade, baixo custo, boa resistência química e térmica, biodegradabilidade e biocompatibilidade, tornando-o ideal para sistemas de liberação controlada de fármacos. Contudo, a alta solubilidade em água do PVA, devido às hidroxilas em sua estrutura, limita suas propriedades mecânicas e sua aplicabilidade, exigindo um processo de reticulação para formar ligações cruzadas entre as cadeias carbônicas do PVA. Assim, ácidos carboxílicos, como o ácido cítrico (AC), são frequentemente utilizados como agentes reticulantes devido à sua disponibilidade, baixo custo, biodegradabilidade e facilidade de uso. Ademais, o copolímero Plurônico® F-108, também é relevante, sendo amplamente estudado para aplicações *in vitro* e *in vivo*, por sua alta biocompatibilidade e sua função como sistema nanocarreador estruturado. (Braga, 2024; Rossin, 2020)

Ademais, a Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma técnica terapêutica complementar no tratamento de feridas, associada ao "curativo inteligente fotoativo", sendo um método seletivo e de baixo custo que envolve a irradiação luminosa com comprimento de onda específico sobre um fármaco fotoativo, que ao ser excitado pela luz, passa do estado de singlete excitado para o estado de triplete excitado, interage com o oxigênio molecular e gera oxigênio singlete ($^1O_2$) e espécies reativas de oxigênio (EROS), as quais são eficazes na destruição de microrganismos patogênicos e na indução da regeneração tecidual fotoestimulada. (2) A Eritrosina B (ERI), um corante rosa-cereja, é um fármaco fotoativo utilizado na TFD, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso alimentício, tem se mostrado eficaz na geração de oxigênio singlete, com um rendimento quântico de 0,63. Estudos recentes indicam que a ERI possui alta atividade fotodinâmica contra várias linhagens bacterianas, apresentando uma eficácia crescente na ordem: *S. aureus* < *A. hydrophila* < *E. coli* < *S. Typhimurium* < *P. aeruginosa*. Além disso, também demonstrou atividade antifúngica contra *Candida albicans*. Suas características físico-químicas e fotofísicas destacam-na como um potente agente fotodinâmico, especialmente para lesões próximas às superfícies teciduais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo e padronização da solução estoque do fármaco ativo Eritrosina B (ERI)

Com auxílio de um tubo Falcon, pesou-se a Eritrosina B em uma balança analítica e, em seguida, adicionou-se 15 mL de água ultrapura (milli Q), agitando-se até a total diluição da substância. A padronização da solução estoque do fármaco fotoativo foi realizada por meio da técnica de espectrofotometria de absorção molecular na região do ultravioleta visível (Espectrofotometria UV-Vis).

Preparo das soluções poliméricas na ausência e presença do fármaco fotoativo

A princípio, solubilizou-se o F-108 em etanol nas concentrações de 1%, 0,5% e 0,25% (m/V), utilizando um balão de fundo redondo, onde 50 µL da solução estoque de ERI é adicionada com posterior evaporação do solvente em um rotaevaporador a 60°C, formando um filme fino. Ademais, em um frasco adicionou-se 0,5 g de PVA-87 e 5 mL de água milli-Q, sendo agitado em um shaker a 90°C por três horas. Então, 0,1 g de ácido cítrico foi adicionado sob agitação magnética por trinta minutos, e a solução obtida é acrescentada ao filme de F-108, agitando-se magneticamente por trinta minutos, resultando na solução a ser eletrofiada. Para preparar a solução na ausência do fármaco, o passo da adição da solução estoque de ERI foi suprimido.

Análise das propriedades físico-químicas: Condutividade

A fim de aprimorar os parâmetros do processo de eletrofiação, foi realizada a medição da condutividade das soluções de PVA/F108 nas diferentes concentrações de F-108 e da água utilizada como solvente para o preparo da solução de PVA.

Produção das matrizes nanofibrosas: eletrofiação e estabilidade

Transferiram-se as soluções de PVA/F108/AC para uma seringa de 5 mL com agulha acoplada, e a sala para eletrofiação foi ambientada com desumidificação e ajuste de temperatura utilizando ar condicionado, aquecedor e um termômetro higrômetro digital. Para o procedimento utilizou-se um aparelho HSensor, consistindo de uma fonte de tensão, uma bomba injetora e um coletor onde o papel alumínio foi colocado. A seringa com as soluções foi inserida na bomba injetora, e o "jacaré" da fonte de tensão foi conectado à ponta da agulha. A tensão para eletrofiação foi ajustada e deu-se início ao procedimento com acionamento da bomba. Após a síntese das nanofibras, elas foram removidas do papel alumínio e levadas à estufa a 110 °C por 24 horas para reticulação do PVA. Uma amostra foi coletada da matriz nanofibrosa (MN) com 1% de F-108, e colocada em um recipiente com tampa, coberta com 3 mL de água milli-Q, sendo monitorada por 24 e 48 horas, e as frações coletadas a cada período foram secas e armazenadas para testes de estabilidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A condutividade elétrica da solução para eletrofiação, é um parâmetro importante para a obtenção das matrizes nanofibrosas pois quanto maior a condutividade, menores os defeitos que as fibras apresentam e os diâmetros na fibra produzida são reduzidos. (Braga, 2024) De modo geral, as amostras possuem condutividade média de 73,0 ± 4,0 µS/cm, evidenciando que os valores encontrados estão numa região prevista na literatura para sistemas poliméricos biocompatíveis similares. (Braga, 2024; Rossin, 2020) Além disso, de acordo com as observações e os testes de estabilidade em que a nanofibra permaneceu íntegra, os parâmetros mais adequados para a eletrofiação foram alcançados quando foi aplicada uma fonte de tensão de 23 kV, sendo a solução injetada a uma vazão de 0,60 mL/h, e coletada a uma rotação de 250 $cm.s^{-1}$, a distância entre a agulha e o coletor é de 18 cm.

Posterior a eletrofiação, as MN foram levadas à estufa a uma temperatura de 110 °C, por 24 horas, para que ocorresse a reticulação do PVA e por fim, as mesmas foram armazenadas em papel alumínio, para evitar contaminações. Como resultado, obteve-se as matrizes nanofibrosas com coloração rosada devido à presença da Eritrosina B, como mostra a figura 1.

Figura 1 – Obtenção das matrizes nanofibrosas com o fármaco fotoativo (Eritrosina B) por meio da eletrofiação nas diferentes porcentagens, em destaque uma ampliação realizada por MEV.

CONCLUSÕES

A versatilidade, o baixo custo, a biocompatibilidade dos materiais e a redução dos efeitos colaterais, fazem das nanofibras eletrofiadas uma escolha destacada para aplicações tópicas, e a partir das matrizes obtidas, dar-se-á uma sequência de estudos de caracterização físico-química, como estudos espectroscópicos, morfológicos, e de liberação controlada *in vitro*.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais ao PIBIC/CNPq, à UEM, Fundação Araucária, e aos orientadores pelo suporte e apoio valioso nesse projeto.

REFERÊNCIAS

BRAGA, T. L. et al. Electrospun silver nanoparticles/curcumin-loaded nanohybrids for Photodynamic Therapy. **Applied Materials Today,** v. 36, p. 102073, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.apmt.2024.102073. Acesso em: 24 de agosto de 2024.

DERAKHSHANDEH, H. et al. Smart bandages: the future of wound care. **Trends in biotechnology**, v. 36, p. 1259-1274, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.07.007. Acesso em: 24 de agosto de 2024.

ROSSIN, A. R. S. et al. Terapia fotodinâmica em eletrofiação: revisão de técnicas e aplicações. **Química Nova**, v. 43, n. 5, p. 613-622, 2020. Disponível em: https://quimicanova.sbq.org.br/pdf/RV20190467. Acesso em: 24 de agosto de 2024.