

PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NANOFIBRAS POLIMÉRICAS FOTOATIVAS ELETROFIADAS DE PVA/F-127 INCORPORADA COM AZUL DE METILENO (AM) E ANFOTERICINA B (ANFORICIN B ®) , ALMEJANDO APLICAÇÕES FOTOQUIMIOTERAPÊUTICAS/QUIMIOTERAPÊUTICAS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO TECIDUAL (“CURATIVO FOTOATIVO SINÉRGICO”)

Cybele Flávia do Amaral Moura (PIBIC/CNPq/UEM), Maria Antonia Botelho Pereira, Jeibson Joaquim dos Santos, 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; Azul de Metileno.

RESUMO

Feridas crônicas são um grande problema de saúde que afeta muitas pessoas no mundo todo, exigindo tratamentos longos e caros. Pensando nisso, este estudo propõe uma nova abordagem para melhorar esses tratamentos usando uma técnica chamada eletrofiação. Com ela, é possível criar nanofibras a partir da mistura de dois polímeros, o PVA e o F-108, com a incorporação do fármaco fotoativo Azul de Metileno, que é ativado pela luz, e a anfotericina B. O resultado é um tipo de curativo inteligente que libera os fármacos de forma controlada diretamente na ferida, ajudando na limpeza, cicatrização e recuperação da pele. Os testes mostraram que as nanofibras foram produzidas com sucesso e têm grande potencial para serem usadas em tratamentos tópicos.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e atua como uma barreira essencial de proteção. Quando ocorre uma lesão, o uso de curativos adequados é fundamental para evitar complicações, como infecções e dificuldade na cicatrização. Esses curativos devem permitir a troca de gases, manter a umidade ideal, serem confortáveis, atóxicos e capazes de proteger a ferida contra agentes externos. No Brasil, o tratamento de feridas crônicas é responsabilidade do SUS, e um dos grandes desafios está na lenta cicatrização e nas infecções recorrentes, que muitas vezes levam à hospitalização e aumentam os custos. Os métodos convencionais, como antibióticos e curativos simples, nem sempre são eficazes e podem gerar desconforto devido às trocas frequentes (DERAKHSHANDEH, H.2018). Por isso, surgem os chamados "curativos inteligentes", que liberam medicamentos de forma controlada diretamente na ferida, promovendo não só proteção, mas também a cicatrização ativa. Uma das tecnologias mais promissoras para esses curativos são

as nanofibras, produzidas por eletrofiação, uma técnica simples e de baixo custo que cria fibras ultrafinas com alta capacidade de incorporação de fármacos. Polímeros como o PVA são amplamente usados nessa técnica por serem biocompatíveis, baratos e seguros. Porém, sua solubilidade em água exige modificações, como a adição de ácido cítrico para reforçar sua estrutura. O Pluronic® F-108 é biocompatível e facilita a liberação controlada de medicamento (BRAGA, T. L. 2024; ROSSIN, A. R. S. 2020). Esses curativos fotoativos se utilizam da terapia fotodinâmica (TFD) para o seu funcionamento (aspecto fotoquimioterapêutico) associado ao aspecto quimioterapêutico da anfotericina B. Ela utiliza um fármaco ativado por luz, como o Azul de Metileno, que ao ser irradiado gera espécies reativas de oxigênio capazes de eliminar microrganismos e estimular a cicatrização do tecido. Por sua vez, o fármaco quimioterápico Anfotericina B é utilizado como um potente antifúngico em nosso sistema de saúde no combate de diversas patologias. Os antifúngicos são medicamentos que atuam nas infecções fúngicas. Pensando nisso, eles incluem agentes tópicos e sistêmicos que podem ser usados de forma profilática, principalmente em pacientes imunossuprimidos, além da forma terapêutica. A junção dessas tecnologias permite o desenvolvimento de curativos mais eficazes, que não apenas tratam a ferida, mas também melhoram a qualidade de vida dos pacientes e reduzem o impacto no sistema de saúde.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo e padronização das soluções estoques do fármaco ativo Azul de Metileno

O Azul de Metileno foi pesado em uma balança analítica com auxílio de um béquer e, em seguida, transferido para um balão volumétrico de 15 mL. O volume foi completado até o menisco com água ultrapura (Milli-Q)/ etanol 99%(Syth), promovendo a dissolução completa da substância com o auxílio de banho de ultrassom. A padronização da solução estoque do fármaco fotoativo foi realizada por espectrofotometria de absorção molecular na região do ultravioleta-visível (UV-VIS)/ retas de calibração.

Preparo das soluções poliméricas na ausência e presença do fármaco fotoativo

O F-108 foi solubilizado em etanol (1%, 0,5% e 0,25% m/V) em balão de fundo redondo, ao qual se adicionaram 600 µL da solução estoque de Azul de Metileno (AM). O solvente foi evaporado em rotaevaporador a 60 °C, formando um filme fino. Em paralelo, preparou-se uma solução de 1 g de PVA-87 em 10 mL de água Milli-Q, mantida em banho-maria a 90 °C por três horas sob agitação magnética, seguida da adição de 0,1 g de ácido cítrico sob agitação magnética por 30 minutos. Essa solução foi incorporada ao filme de F-108 e agitada por mais uma hora, originando a amostra a ser eletrofiada. Para o controle, a adição da solução de AM foi suprimida.

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.

Produção das matrizes nanofibrosas: eletrofiação

As soluções de PVA/F108/AC/AM foram transferidas para uma seringa de 5 mL com agulha acoplada, sendo a sala de eletrofiação previamente preparada por desumidificação e controle de temperatura com auxílio de ar condicionado, aquecedor e termohigrômetro digital. O processo foi realizado em um equipamento HSensor, composto por fonte de tensão, bomba injetora e coletor revestido com papel alumínio. A seringa foi acoplada à bomba injetora, conectando-se a fonte de tensão à agulha. Após ajuste da tensão, iniciou-se a eletrofiação com acionamento da bomba. As nanofibras obtidas foram removidas do papel alumínio e submetidas à estufa a 110 °C, overnight, para reticulação do PVA.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia superficial das nanofibras foi analisada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) no equipamento Quanta™ 250 (FEI-SEM Quanta 200, Oregon, EUA). As amostras foram fixadas em fita adesiva de carbono de dupla face e submetidas à metalização em ouro no Sputter Coater Baltec, modelo SCD 050, para garantir condutividade elétrica e possibilitar a aquisição das imagens. A determinação do diâmetro das fibras foi realizada no software ImageJ (NIH, EUA), a partir da média de 200 medidas obtidas em uma mesma micrografia.

Ângulo de contato

As medidas de ângulo de contato foram realizadas em aparelho Contact Angle Micrometer (Acuracidade ± 2 ; U.S. Patent 5,268,733), utilizando gotas de água destilada com volume aproximado de 4 μ L. As amostras de nanofibras apresentavam dimensões de 2 $\times$ 2 cm, sendo a gota depositada no centro de cada superfície. As análises foram conduzidas em triplicata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, as soluções apresentaram uma condutividade média de 1098 ± 38 μ S/cm, valor compatível com o que é relatado na literatura para sistemas poliméricos biocompatíveis^{[1][3]}. As nanofibras produzidas (figura 1) demonstraram alta hidrofiliabilidade, apresentando ângulo de contato de 0°, o que indica excelente afinidade com a água. Os gráficos com as distribuições de tamanho das nanofibras incorporadas com AM para as três concentrações de F108 e suas imagens obtidas no MEV são apresentadas na figura 2. O diâmetro médio estimado para as fibras foi de aproximadamente 260 ± 57 nm.

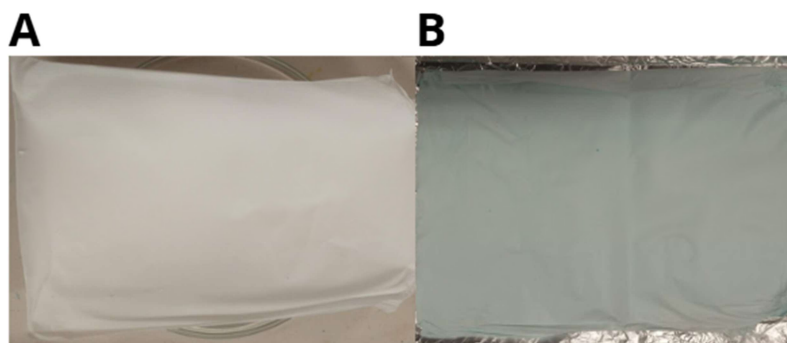


Figura 1 – Exemplo de nanofibras eletrofiadas. (A) branco e (B) AM incorporado.

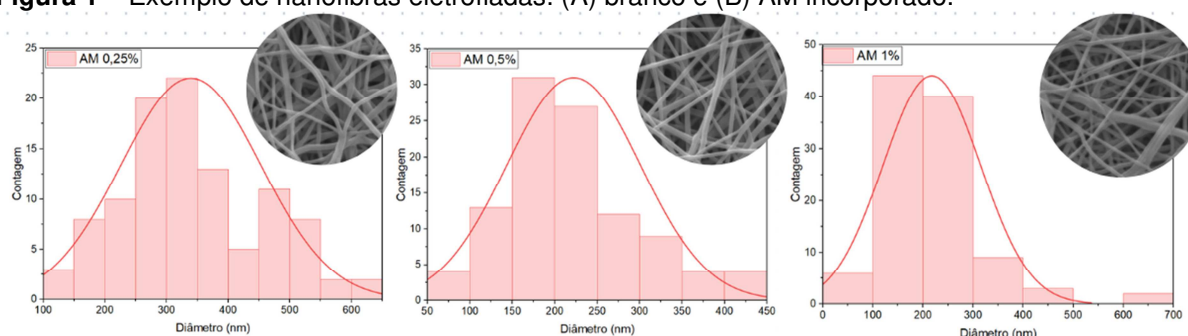


Figura 2 – Gráficos com as distribuições de tamanho das nanofibras incorporadas com AM para as três concentrações de F108 e suas imagens obtidas no MEV.

CONCLUSÕES

Devido à sua versatilidade, baixo custo, biocompatibilidade e menor risco de efeitos colaterais, as nanofibras eletrofiadas se destacam para uso tópico. As matrizes obtidas serão submetidas a análises físico-químicas, incluindo testes espectroscópicos, morfológicos e de liberação controlada *in vitro*.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais ao PIBIC/CNPq, à UEM, 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.

DERAKHSHANDEH, H. *et al.* Smart bandages: the future of wound care. **Trends in Biotechnology**, v. 36, p. 1259-1274, 2018.

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.