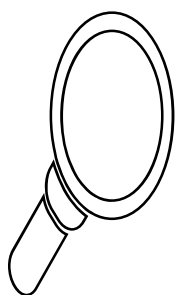


Capítulo



1

**SISTEMAS NANOESTRUTURADOS A BASE DE
GLUCOMANANO DERIVADO DA ALOE VERA
COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO
DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**



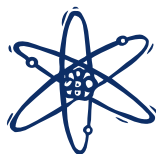
SISTEMAS NANOESTRUTURADOS A BASE DE GLUCOMANANO DERIVADO DA ALOE VERA COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

NANOSTRUCTURED SYSTEMS BASED ON GLUCOMANANE DERIVED FROM ALOE VERA AS AN ALTERNATIVE IN THE TREATMENT OF WOUND HEALING: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Camila Fortes Castelo Branco Magalhães¹

Resumo: O processo de cicatrização de feridas é um evento complexo e dinâmico que é desencadeado perante a existência de um tecido lesionado. As lesões cutâneas crônicas, em especial as que acometem pacientes com comorbidades, são um dos maiores exemplos da fase de estagnação da inflamação e que levam a problemas de cicatrização. Uma das alternativas mais modernas e recentes no campo da engenharia de tecidos que visa propor novas alternativas para o tratamento de cicatrização de feridas é a nanotecnologia. Destarte, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura a fim de relacionar os estudos mais recentes e relevantes acerca das últimas inovações no campo do tratamento de cicatrização de feridas que fazem uso de sistemas nanoestruturados a base de ativos derivados da Aloe vera. Para isto, foram realizadas pesquisas nas bases de dados Science Direct e Pubmed para busca dos artigos relacionados a temática proposta. A amostra final foi constituída por 12 artigos científicos, de acordo com critérios previamente estabelecidos. Foram analisados diversos estudos experimentais envolvendo modelos nanoestruturados em associação a

¹ Cristo Faculdade do Piauí

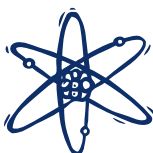


Estimulando pesquisadores

Aloe vera e outros ativos, onde os mesmos apresentaram resultados positivos frente à possibilidade de aplicação. Desta forma, concluiu-se que apesar dos resultados positivos obtidos, ainda é necessária a realização de novos estudos clínicos controlados que sustentem e comprovem a real efetividade desses curativos.

Palavras-chave: Lesões. Cicatrização. Nanotecnologia. Aloe vera.

Abstract: The wound healing process is a complex and dynamic event that is triggered by the existence of an injured tissue. Chronic skin lesions, especially those that affect patients with comorbidities, are one of the greatest examples of the stagnation phase of inflammation and that lead to healing problems. One of the most modern and recent alternatives in the field of tissue engineering that aims to propose new alternatives for the treatment of wound healing is nanotechnology. Thus, this study aimed to carry out an integrative literature review in order to relate the most recent and relevant studies on the latest innovations in the field of wound healing treatment that make use of nanostructured systems based on actives derived from Aloe vera . For this, searches were carried out in the Science Direct and Pubmed databases to search for articles related to the proposed theme. The final sample consisted of 12 scientific articles, according to previously established criteria. Several experimental studies involving nanostructured models in association with Aloe vera and other actives were analyzed, where they presented positive results regarding the possibility of application. Thus, it was concluded that despite the positive results obtained, it is still necessary to carry out new controlled clinical studies to support and prove the real effectiveness of these dressings.



Keywords: Injuries. Healing. Nanotechnology. Aloe vera

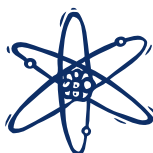
INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização de feridas é um evento complexo e dinâmico que é desencadeado perante a existência de um tecido lesionado. Nesse sentido, o reparo tecidual, como o próprio nome sugere, tem como objetivo restaurar a estrutura anatômica normal e a funcionalidade da pele. Para que este objetivo seja alcançado, um grande leque de células e mediadores químicos são os responsáveis por orquestrar de forma coordenada todo esse processo de reestruturação dos tecidos (Garcia-Orue et al., 2017).

Contudo, devido às diversas condições clínicas e inerentes a fisiologia do organismo humano, algumas feridas não conseguem progredir para o estágio de cura de forma natural (Sorg et al., 2017). Para isso, é necessário a participação de componentes que auxiliem neste processo. Esses distúrbios de cicatrização podem ser desencadeados por diversos fatores, como, infecções oportunistas, doenças crônicas como diabetes e obesidade, excesso de citocinas inflamatórias, hipóxia tecidual e exsudado (Gharaboghaz, Farahpour & Saghaie, 2020).

Frente a essas condições que estagnam o processo de cura, as feridas encontram-se em um constante estágio inflamatório, e neste momento, no local da ferida, há a presença em nível anormal de citocinas e proteases inflamatórias (Gianino; Miller & Gilmore, 2018). A presença e ação constante desses mediadores levam a deterioração da matriz extracelular (MEC) e perpetuação do estado de não cura do tecido lesionado. Nesta perspectiva, é importante destacar um dos problemas de maior ocorrência em meio à saúde pública: as feridas crônicas (Garcia-Orue et al., 2019)

As lesões cutâneas crônicas, em especial as que acometem pacientes com comorbidades,

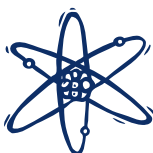


Estimulando pesquisadores

são um dos maiores exemplos da fase de estagnação da inflamação, pois, neste momento, há uma infiltração constante de macrófagos e neutrófilos no leito da ferida secretando uma grande quantidade de citocinas e proteases. O tratamento dessas feridas teve um grande impacto na sociedade, devido ao alarmante aumento de sua prevalência nos últimos anos (Han & Ceilley, 2017). Espera-se que a prevalência continue crescendo exponencialmente, principalmente devido ao aumento no número da população mais afetada que inclui idosos, diabéticos e obesos (Garcia-Orue et al., 2017). Devido a isso, a pesquisa para desenvolver novos curativos para feridas ganhou maior ênfase, isso se deriva principalmente ao grande aumento na incidência de feridas crônicas que afetam pelo menos 2% da população nos Estados Unidos representando um custo anual de US\$ 20 bilhões (Garcia-Orue et al., 2019).

Devido a esta problemática que representa custos e afeta o bem estar de uma parte considerável da população, é exigido que sejam sempre realizados estudos e pesquisas voltadas para o tratamento e reparo de danos teciduais. Muitos estudos atuais estão focados em superar este desafio clínico no desenvolvimento de curativos capazes de melhorar ou mesmo potencializar a cicatrização de feridas (Jeckson et al., 2020). O contínuo desenvolvimento econômico e social observado globalmente significa que o mundo moderno exige novas e melhores ferramentas para melhorar a qualidade de vida e os resultados de saúde para todos os pacientes. Isso implica especialmente na necessidade de aprimorar os métodos de tratamento contra doenças que afetam humanidade (Bialik-Wąs et al., 2021).

Um das alternativas mais modernas e recentes no campo da engenharia de tecidos que visa propor novas alternativas para o tratamento de cicatrização de feridas é a nanotecnologia. O desenvolvimento de sistemas nanoestruturados é baseado na ideia de carrear ativos, permitindo uma maior entrega, e juntamente a isso propor um ambiente mais favorável para alcançar o estágio de cura da



Estimulando pesquisadores

ferida (Bootdee & Nithitanakul, 2019). A utilização de membranas nanofibrosas associadas a ativos de origem natural que possuem ação cicatrizante, representa uma das alternativas mais promissoras para o tratamento de feridas crônicas (Yang et al., 2020).

Atuando de forma sinérgica com essas membranas nanoestruturadas, muitos ativos com ação cicatrizante, anti-inflamatória e antioxidante são objetos de estudos que buscam formas de potencializar terapias de reparo tecidual. A destacar, um ativo utilizado há milhares de anos e que é bastante conhecido por sua ação cicatrizante e emoliente é a Aloe vera (Maan et al., 2018). Porém, seu destaque nesse campo vai além de suas atividades biológicas, já que atualmente sabe-se que a A. vera pode auxiliar no desenvolvimento de sistemas nanoestruturados por propor um melhor controle mecânico desses curativos a base de polímeros (Bialik-Wąs et al., 2021).

O gel de Aloe vera ou babosa como é popularmente conhecido, é muito utilizado na medicina tradicional graças a sua gama de atividades biológicas, lhe atribuindo diversas aplicações tanto no campo da medicina, como na área da cosmetologia (Bhowmik, 2019). Esse gel viscoso possui diversas propriedades químicas, sendo composto por aminoácidos, polissacarídeos, saponinas, carotenoides e vitaminas (Shi et al., 2018). A destacar a presença do polissacarídeo glucomanano como um composto bioativo em abundância, a A. vera é então capaz de atuar sobre os receptores dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF) aumentando a produção e secreção de colágeno, bem como a conexão transversal entre as cadeias de colágeno, o que sustenta a ideia de aplica-la como agente cicatrizante (Chen et al., 2018).

Perante o exposto, o presente estudo teve como objetivo relacionar os estudos mais relevantes e atuais acerca das últimas inovações no campo do tratamento de cicatrização de feridas e que fazem uso de sistemas nanoestruturas e associação a ativos derivados da Aloe vera.



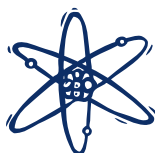
METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do presente estudo, que consiste em uma revisão integrativa, foram realizadas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese, assim como também os objetivos desta pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão das informações a serem observadas e extraídas dos artigos selecionados, análise dos resultados obtidos, debate dos resultados, assim como as lacunas encontradas nas pesquisas e por fim, a conclusão das informações obtidas.

Para guiar esta pesquisa, formulou-se a seguinte questão: quais as propostas terapêuticas mais relevantes e modernas que fazem uso de ativos derivados da Aloe vera em conjunto com tecnologias de nanoencapsulamento? Bem como, quais as perspectivas em relação ao desenvolvimento desses sistemas frente às terapias de cicatrização de feridas e reparo de danos teciduais?

Para a pesquisa e seleção dos artigos utilizados no desenvolvimento deste estudo, foram utilizadas as bases de dados Science Direct e Pubmed. Optou-se por ampliar o âmbito de pesquisa utilizando duas bases de dados com a intenção de minimizar possíveis vieses na etapa de elaboração da revisão.

Os critérios de inclusão estabelecidos, inicialmente, para o desenvolvimento da revisão integrativa foram: artigos publicados preferencialmente na língua inglesa, pois nela é possível encontrar um maior número de artigos e de maior relevância científica, artigos publicados no período compreendido entre 2017 a 2021, estudos desenvolvidos a partir de metodologias que permitissem obter fortes evidências científicas como estudos clínicos, estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, revisões sistemáticas de múltiplos ensaios clínicos randomizados controlados e ensaios clínicos randomizados controlados individuais (níveis 1, 2 e 3).



Estimulando pesquisadores

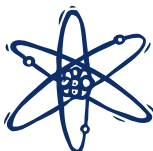
Como critério de exclusão foram desconsiderados os artigos que não possuíram correlação com o tema principal desta pesquisa, assim como também estudos fora da linha de tempo estabelecida e que não se tratassem de estudos práticos com abordagem clínica ou laboratorial/experimental. Para a localização dos artigos nas bases de dados foi utilizado como eixo norteador o tema estabelecido, as questões levantadas e os critérios de inclusão estabelecidos para manter coerência nas pesquisas e evitar vieses. Dessa forma, a partir do tema geral escolhido, foram utilizados os seguintes descritores: Aloe vera, glucomannan, wound healing e encapsulation. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra final de 12 artigos.

A análise dos dados, extraídos dos artigos selecionados, foi realizada de forma descritiva com o propósito de reunir e relacionar o conhecimento produzido sobre o tema. Para a organização e análise dos dados, foi construída uma tabela com as principais informações consideradas pertinentes contemplando os itens: procedência (base de dados), título do artigo, autores, estudos realizados, resultados e conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o presente estudo, a amostra final foi constituída por 12 artigos científicos, selecionados através dos critérios previamente estabelecidos, de acordo com a tabela 1 que mostra um panorama geral das informações mais relevantes sobre cada estudo.

Dentre os artigos selecionados para a realização da revisão integrativa, 7 deles foram obtidos da base de dados Pubmed e os outros 5 foram provenientes da base de dados Science direct. Observou-se que houve um número razoável de artigos recentes entre 2020 e 2021, demonstrando ser uma temática bem discutida atualmente.

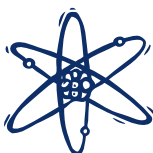


Estimulando pesquisadores

Em relação ao tipo de delineamento de pesquisa, praticamente todos os artigos escolhidos basearam-se em estudos experimentais envolvendo ensaios e *in vitro* e *in vivo*, onde os mesmos avaliaram o potencial de cicatrização e melhoria dos curativos em modelos animais e em cultura de células. Apenas um artigo se tratou de um estudo clínico randomizado, contudo, o objetivo era avaliar apenas o potencial de cicatrização isolado da Aloe vera e não em um curativo desenvolvido com nanotecnologia ou sistema nanoestruturado como nos demais estudos.

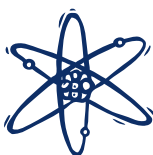
Grande parte dos artigos envolviam a utilização da Aloe vera, mas não seus metabólitos isolados, junto ao desenvolvimento de um sistema de entrega a base de polímeros. Acerca do metabólito glucomanano, bastante encontrado na Aloe vera e de onde deriva-se sua ação cicatrizante, foi possível perceber que em todos os estudos encontrados utilizando-o de forma isolada, era originado de outra espécie botânica e não da A. vera.

Procedência	Título do artigo	Autores/ano	Estudos realizados	Resultados e conclusões
Science Direct	Konjac glucomannan/pol yvinyl alcohol nanofibers with enhanced skin healing properties by improving fibrinogen adsorption	Yang, B. (2020)	Avaliação <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de diferentes proporções de compósitos de Glucomanano Konjac/ álcool polivinílico (KGM/PVA) eletrofiado e sua capacidade de melhorar o reparo da pele.	Foi desenvolvido com sucesso a partir de eletrofição um curativo a base de Glucomanano/ álcool polivinílico com alta área de superfície, boa permeabilidade ao ar e retenção de umidade. Pode-se observar também uma melhor capacidade de adsorção de fibrina de PVA com a adição de KGM.



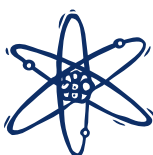
Estimulando pesquisadores

Science Direct	Composite nanofibrous membranes of PLGA/Aloe vera containing lipid nanoparticles for wound dressing applications	Garcia-Orue, I. (2019)	Desenvolvimento de dois curativos eletrofiados, um a base de uma emulsão de PLGA e <i>Aloe vera</i> (PLGA-AV) e na segunda foram adicionadas nanopartículas lipídicas a emulsão (PLGA-AV-NLC). A eficácia dos dois curativos na cicatrização de feridas foi avaliada em um ensaio de cicatrização de feridas realizado em camundongos.	Ambos os curativos mostraram uma caracterização semelhante, embora um manuseio aprimorado tenha sido observado no curativo a base de PLGA-AV-NLC quanto à elasticidade e espessura. Ambas apresentaram resultados semelhantes em relação a cicatrização de feridas. Porém, a membrana nanofibrosa PLGA-AV-NLC pode ser uma estratégia promissora para o tratamento de feridas crônicas, uma vez que melhorou o manejo em comparação com a formulação sem NLCs
Science Direct	Topical co-administration of <i>Teucrium polium</i> hydroethanolic extract and Aloe vera gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model	Gharaboghaz, M. N. Z. Farahpour, M.R. Saghaie, S. (2020)	Estudo <i>in vivo</i> utilizando camundongos para avaliar o efeito da co-administração de pomadas preparadas a partir de Extrato Hidroetanólico de <i>Teucrium polium</i> (TPEO) e gel de <i>Aloe vera</i> (AVGO) na cicatrização de feridas.	Demonstrou que TPEO e AVGO utilizados separadamente foram capazes de acelerar o processo de cicatrização, contudo, não houve nenhuma significância clínica. No entanto, a administração em conjunto de TPEO e AVGO induziram um efeito clínico mais relevante.
Science Direct	Novel nanofibrous dressings containing rhEGF and Aloe vera for wound healing applications	Garcia-Orue, I. (2017)	Desenvolvimento de uma membrana nanofibrosa PLGA cotendo Fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF) e extrato de <i>Aloe vera</i> (AV).	Após a aplicação de nanofibras de PLGA-AV-EGF em camundongos vivos, observou-se uma melhoria no processo de cicatrização em termos de fechamento de feridas e reepitelização.



Estimulando pesquisadores

Science Direct	Composite nanofibrous membranes of PLGA/Aloe vera containing lipid nanoparticles for wound dressing applications	Garcia-Orue, I. (2019)	Desenvolvimento de dois curativos eletrofiados, um a base de uma emulsão de PLGA e <i>Aloe vera</i> (PLGA-AV) e na segunda foram adicionadas nanopartículas lipídicas a emulsão (PLGA-AV-NLC). A eficácia dos dois curativos na cicatrização de feridas foi avaliada em um ensaio de cicatrização de feridas realizado em camundongos.	Ambos os curativos mostraram uma caracterização semelhante, embora um manuseio aprimorado tenha sido observado no curativo a base de PLGA-AV-NLC quanto à elasticidade e espessura. Ambas apresentaram resultados semelhantes em relação a cicatrização de feridas. Porém, a membrana nanofibrosa PLGA-AV-NLC pode ser uma estratégia promissora para o tratamento de feridas crônicas, uma vez que melhorou o manejo em comparação com a formulação sem NLCs
Science Direct	Topical co-administration of Teucrium polium hydroethanolic extract and Aloe vera gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model	Gharaboghaz, M. N. Z. Farahpour, M.R. Saghaie, S. (2020)	Estudo <i>in vivo</i> utilizando camundongos para avaliar o efeito da co-administração de pomadas preparadas a partir de Extrato Hidroetanólico de <i>Teucrium polium</i> (TPEO) e gel de <i>Aloe vera</i> (AVGO) na cicatrização de feridas.	Demonstrou que TPEO e AVGO utilizados separadamente foram capazes de acelerar o processo de cicatrização, contudo, não houve nenhuma significância clínica. No entanto, a administração em conjunto de TPEO e AVGO induziram um efeito clínico mais relevante.
Science Direct	Novel nanofibrous dressings containing rhEGF and Aloe vera for wound healing applications	Garcia-Orue, I. (2017)	Desenvolvimento de uma membrana nanofibrosa PLGA cotendo Fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF) e extrato de <i>Aloe vera</i> (AV).	Após a aplicação de nanofibras de PLGA-AV-EGF em camundongos vivos, observou-se uma melhoria no processo de cicatrização em termos de fechamento de feridas e reepitelização.



Estimulando pesquisadores

Pubmed	Encapsulation of Aloe Vera extract into natural Tragacanth Gum as anovel green wound healing product	Ghayempour, S. Montazer, M. Rad, M. M. (2017)	O extrato de <i>Aloe Vera</i> foi encapsulado em <i>Tragacanth Gum</i> por meio de um processo de microemulsão sono-química para preparar um produto para cicatrização de feridas. As características terapêuticas do produto preparado foram investigadas usando ensaios antimicrobianos, de citotoxicidade e de cicatrização de feridas.	Houve uma eficiência de encapsulamento de 91% do extrato de <i>Aloe vera</i> em TG. Os ensaios antimicrobianos realizados com as nanocápsulas demonstrou uma atividade antimicrobiana relativamente boa. Os ensaios de citotoxicidade feito com células fibroblásticas humanas demonstrou viabilidade celular de 98% após 24h. A atividade de cicatrização exibiu taxas de migração aceitáveis de células de fibroblastos humanos em vários pontos selecionados. As nanocápsulas são compatíveis, biodegradáveis e seguras para aplicação na pele.
Pubmed	Effects of both Aloe Vera gel and breast milk on the improvement of nipple soreness in lactating women—A randomized controlled trial	Alamolhoda, S. H. Mirabi, P.; Mojab, F. (2020)	Determinar o efeito do gel de <i>Aloe Vera</i> na melhora da dor nos mamilos em mulheres lactantes.	Indicou que a aplicação do gel <i>A. Vera</i> por um período de 10 dias tem um efeito significativo no tratamento da irritação mamária em comparação com o leite materno.
Pubmed	Starch Nanoparticle as a Vitamin E-TPGS Carrier Loaded in Silk Fibroin-Poly(vinyl alcohol)-Aloe Vera Nanofibrous Dressing	Kheradvar, S. A. Nourmohammadi, J. Tabesh, H. Bagheri, B. (2018)	Preparação de de nanofibras de revestimento central como um novo sistema de distribuição de vitamina E (VE) com base em fibroína de seda (SF)/álcool poli (vinílico) (PVA)/aloe vera (AV) a partir de eletrofiação.	Sistemas nanofibrosos de SF-PVA-AV contendo diferentes quantidades de VESNPs foram fabricados com sucesso por meio de eletrofiação. A viabilidade celular e a interação célula-matriz foram melhoradas com a adição de AV e VE às nanofibras de SF-PVA. Contudo, VE foi mais eficaz em aumentar a atividade antioxidante do que AV. Juntos, esses resultados indicaram que o curativo nanofibroso de SF-PVA-AV contendo 5% de amido carregado com VE podem ser um curativo em potencial para o tratamento de feridas na pele.



Estimulando pesquisadores

Pubmed	Glucomannan-poly (N-vinyl pyrrolidinone) bicomponent hydrogels for wound healing	Shahbuddin, M. Bullock, A. J. Macneil, S. Rimmer, S. (2017)	Produzir uma série de KGMs reticulados e KGm contendo hidrogéis e examinar seu potencial para cura de feridas.	O KGm com hidrogel foi a forma mais promissora para o benefício de cicatrização de feridas.
Pubmed	Fabrication and Characterization of Core-Shell Electrospun Fibrous Mats Containing Medicinal Herbs for Wound Healing and Skin Tissue Engineering	Zahedi, E. Esmacili, A. Eslahi, N. Shokrgozar, M. A. Simchi, A. (2019)	Encapsulamento de extrato de <i>Aloe vera</i> em nanofibras de PCL/quitosana/queratina.	Estudos de células in vitro comprovaram a biocompatibilidade do sistema fibroso a base de Aloe vera/PCL/quitosana/queratina. O sistema possui um grande potencial para ser usado na cicatrização de feridas e na engenharia do tecido da pele.

Legenda: KGM: Glucomanano Konjac. PVA: Álcool Polivinílico. PLGA: Ácido láctico-co-ácido glicólico. AV: *Aloe vera*. NLC: Nanopartículas Lipídicas. TPEO: Extrato Hidroetanólico de *Teucrium polium*. AVGO: Gel de Aloe vera. EGF: Fator de Crescimento Epidérmico. rhEGF: Fator de Crescimento Epidérmico Humano Recombinante. SA: Alginato de Sódio. PEGMA: Metacrilato de PEG-metil éter. AgNP: Nanopartículas de prata. TG: *Tragacanth Gum*. VE: Vitamina E. SF: Silk Fibroin - fibroína de seda. PCL: Policaprolactona. TPGS: D-alfa-tocoferol Ácido Succinato de Polietilenoglicol 1000.

Diante do objetivo estabelecido, foi realizado um levantamento bibliográfico acerca dos estudos mais atuais envolvendo o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados a base de Aloe vera, bem como as intervenções mais modernas envolvendo nanotecnologia e engenharia de tecidos. À primeira vista nos resultados obtidos, observa-se uma gama de estudos atuais envolvendo essa temática e desenvolvimento de sistemas poliméricos a base da planta Aloe vera, propondo uma maior potencialização desses curativos.

Nos estudos, onde a maioria foram experimentais, envolviam a utilização de hidrogel e nanofibras, polímeros a base de PVA, PVP ou/e PLGA, obtidos a partir eletrofição. O objetivo principal seria a associação desses sistemas poliméricos com ativos naturais, especialmente a base de Aloe vera



Estimulando pesquisadores

ou KGM (Shahbuddin et al., 2017). Essa associação, a princípio, tinha a finalidade de potencializar o processo de cicatrização, porém, percebeu-se que devido as diversas propriedades que o gel de Aloe vera possui, como capacidade de expansão e potencial capacidade de formar ligações de hidrogênio, sua aplicação influencia em mecanismos importantes para o desenvolvimento desses curativos, como melhoramento da capacidade de absorção de água e boa compatibilidade, o que potencializa a regeneração do tecido (Yang et al., 2020).

Além disso, assim como foi destacado nos estudos, a A. vera pode também atuar como um agente anti-inflamatório, antifúngico e antibacteriano, que seriam ações sinérgicas para a melhora da cicatrização (Kheradvar et al., 2018). As membranas nanofibrosas possuem ampla aplicação, como se pode observar, e essa aplicação se deriva da sua alta porosidade, o que por sua vez permite as trocas gasosas e, portanto, a respiração celular. Os poros presentes nessas membranas possuem as características ideais, grandes o suficiente para a passagem de ar, mas um tamanho reduzido o suficiente para criar uma barreira física e impedir o crescimento bacteriano (Garcia-Orue et al., 2019).

Sem dúvidas, as nanofibras são as mais promissoras inovações na área de desenvolvimento de produtos para tratamento de cicatrização. Geralmente são produzidas por eletrofiação (electrospinning), um método simples, econômico e versátil que faz uso de uma força elétrica para gerar fibras nanométricas em uma solução polimérica. As nanofibras geradas por esta técnica, exibem uma alta relação entre área de superfície e volume, além de uma alta porosidade, o que melhora a cicatrização de feridas por meio de diversos mecanismos (Garcia-Orue et al., 2017). Por exemplo, eles permitem além da permeação de gases, a retenção da umidade e a melhoria na remoção de exsudatos. Além disso, essas nanoestruturas podem ser carregadas com ativos para acelerar a cicatrização de feridas, como foi demonstrado em vários estudos envolvendo o encapsulamento de drogas, fatores de crescimento, extrato de Aloe vera, entre outros (Rubio-Elizalde et al. 2019).

Outra nanoestrutura bastante promissora na qual é mencionada em vários estudos, são os hidrogéis. Essas estruturas são comumente produzidas a partir de alginato de sódio, um polímero



Estimulando pesquisadores

aniônico de origem natural. Os Hidrogéis de alginato constituem um grupo de materiais de curativo que são comumente aplicados na pele em caso de feridas de difícil cicatrização, incluindo escaras, úlceras venosas e feridas diabéticas (Oryan et al., 2019). Diversos artigos levantados nas pesquisas mencionam a aplicação dos hidrogéis em associação com outros polímeros e substâncias que possuem ação cicatrizante. Assim como realizado no estudo feito por Bialik-Wąs e colaboradores (2021), que adicionaram Aloe vera a estrutura do hidrogel para poder fornecer controle sobre parâmetros mecânicos, como dureza e resistência à tração.

Em relação ao composto glucomanano, no qual é mencionado em diversos estudos escolhidos para a revisão, pode-se observar que o metabólito estudado foi o derivado da planta *Amorphophallus konjac*. Trata-se do mesmo metabólito ativo que também é encontrado na Aloe vera, apresentando a mesma ação biológica: potencialização do processo de cicatrização, através de sua ligação aos receptores dos fatores de crescimento de fibroblastos induzindo a produção de colágeno (Chen et al., 2018). Contudo, mesmo se tratando dos mesmos ativos, maior parte dos estudos que analisam o glucomanano de forma isolada, preferem extraí-lo a partir da *A. konjac*. Dessa forma, deveriam ser realizados mais estudos envolvendo o glucomanano derivado da Aloe vera e sua atividade frente ao processo de cicatrização, bem como a comparação quanto a atividade biológica entre o ativo extraído da *A. vera* e o extraído da *A. konjac*.

Outro detalhe observado com relação aos estudos encontrados é a aplicação da Aloe vera, onde se preferiu utilizar o gel por completo proveniente da planta, ao invés de extrair um metabólito isolado para adicionar ao sistema nanoestruturado. Tomando como exemplo o glucomanano, onde a partir dele se deriva a ação cicatrizante da *A. vera*, poderia ser uma boa alternativa sua aplicação de forma isolada e em maiores concentrações com a finalidade de potencializar o efeito de cicatrização. Somado aos satisfatórios efeitos dos sistemas de polímeros, já aplicados na prática, a presença do ativo poderia propor uma melhora nos efeitos terapêuticos.

Quanto ao tipo de estudo aplicado nos artigos selecionados, observa-se um grande número



Estimulando pesquisadores

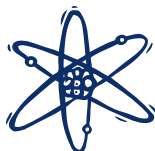
de resultados para estudos experimentais em ambiente laboratorial, porém poucos resultados para ensaios clínicos controlados, que por sua vez possuem maior relevância científica. Portanto, um estudo clínico tendo como base a aplicação de curativos desenvolvidos com sistemas nanoestruturados e associados a ativos de ação cicatrizante para avaliar seu real efeito em pacientes com feridas crônicas é imprescindível para poder analisar sua efetividade dentro da prática clínica.

Outras propostas de estudos experimentais também envolvem realizar novas análises como formas de aprimoramento para essas terapias. Pode-se fazer uso, por exemplo, de outros nanocarreadores, como ciclodextrinas que também são nanoestruturas poliméricas, com uma alta capacidade de carga e tamanho ideal para carrear ativos através da pele, além de sua hidrofiliabilidade na sua região externa sendo capaz formar várias pontes de hidrogênio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de todo o levantamento bibliográfico realizado para o desenvolvimento deste estudo, pode-se perceber, inicialmente, que existem ótimas perspectivas em relação ao desenvolvimento de sistemas nanoestruturados à base de Aloe vera e seus metabólitos. Nos estudos escolhidos, observou-se que todos obtiveram resultados positivos e satisfatórios para os testes realizados em modelos de laboratoriais. Além disso, trata-se de muitos sistemas já utilizados na prática clínica e, portanto, se apresentam seguros, não tóxicos e biocompatíveis. Sendo assim, a aplicação em conjunto confere uma alternativa bastante viável e inovadora para potencial aplicação nas terapias de reparo de danos teciduais.

Contudo, é válido lembrar que a realização de estudos clínicos controlados é essencial para que possa ser analisado se essa potente atividade observada reflete também nas terapias dos pacientes acometidos por doenças crônicas e que apresentam problemas de cicatrização. Além disso, é fundamental o estudo da aplicação de outras nanoestruturas, como as ciclodextrinas, que estão disponíveis no



mercado e que se apresentam muito promissoras em administrações através da pele, podendo assim tornarem-se novas alternativas para os tratamentos de cicatrização de feridas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAMOLHODA, Seideh Hanieh; MIRABI, Parvaneh; MOJAB, Faraz. Effects of both Aloe Vera gel and breast milk on the improvement of nipple soreness in lactating women—A randomized controlled trial. *Journal of Herbal Medicine*, v. 21, p. 100327, 2020.

BIALIK-WĄS, Katarzyna et al. Advanced SA/PVA-based hydrogel matrices with prolonged release of Aloe vera as promising wound dressings. *Materials Science and Engineering: C*, v. 120, p. 111667, 2021.

BOOTDEE, Kittima; NITHITANAKUL, Manit. Poly (d, l-lactide-co-glycolide) nanospheres within composite poly (vinyl alcohol)/aloe vera electrospun nanofiber as a novel wound dressing for controlled release of drug. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, v. 70, n. 4, p. 223-230, 2021.

CHEN, Honglei et al. A novel wound dressing based on a Konjac glucomannan/silver nanoparticle composite sponge effectively kills bacteria and accelerates wound healing. *Carbohydrate polymers*, v. 183, p. 70-80, 2018.

DEBJIT, Bhowmik et al. Aloe vera-gift to mankind. *International Journal of Minor Fruits, Medicinal and Aromatic Plants*, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2019.



Estimulando pesquisadores

GARCIA-ORUE, Itxaso et al. Composite nanofibrous membranes of PLGA/Aloe vera containing lipid nanoparticles for wound dressing applications. *International journal of pharmaceutics*, v. 556, p. 320-329, 2019.

LOZOYA-AGULLO, Isabel et al. Segmental-dependent permeability throughout the small intestine following oral drug administration: Single-pass vs. Doluisio approach to in-situ rat perfusion. *International journal of pharmaceutics*, v. 515, n. 1-2, p. 201-208, 2016.

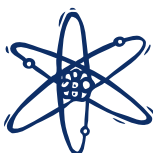
ZADEH GHARABOGHAZ, Morteza Najaf; FARAHPOUR, Mohammad Reza; SAGHAIE, Shahram. Topical co-administration of Teucrium polium hydroethanolic extract and Aloe vera gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 127, p. 110189, 2020.

GHAYEMPOUR, Soraya; MONTAZER, Majid; RAD, Mahnaz Mahmoudi. Encapsulation of Aloe Vera extract into natural Tragacanth Gum as a novel green wound healing product. *International journal of biological macromolecules*, v. 93, p. 344-349, 2016.

GIANINO, Elizabeth; MILLER, Craig; GILMORE, Jordon. Smart wound dressings for diabetic chronic wounds. *Bioengineering*, v. 5, n. 3, p. 51, 2018.

HAN, George; CEILLEY, Roger. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in therapy*, v. 34, n. 3, p. 599-610, 2017.

JECKSON, Tracey Anastacia et al. Delivery of therapeutics from layer-by-layer electrospun nanofiber matrix for wound healing: An update. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020.



KHERADVAR, Shadi Alsadat et al. Starch nanoparticle as a vitamin E-TPGS carrier loaded in silk fibroin-poly (vinyl alcohol)-Aloe vera nanofibrous dressing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 166, p. 9-16, 2018.

MAAN, Abid Aslam et al. The therapeutic properties and applications of Aloe vera: A review. *Journal of Herbal Medicine*, v. 12, p. 1-10, 2018.

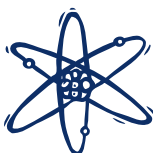
ORYAN, Ahmad et al. Healing potential of injectable Aloe vera hydrogel loaded by adipose-derived stem cell in skin tissue-engineering in a rat burn wound model. *Cell and tissue research*, v. 377, n. 2, p. 215-227, 2019.

RUBIO-ELIZALDE, Itzel et al. Scaffolds based on alginate-PEG methyl ether methacrylate-Moringa oleifera-Aloe vera for wound healing applications. *Carbohydrate polymers*, v. 206, p. 455-467, 2019.

SHAHBUDDIN, Munira et al. Glucomannan-poly (N-vinyl pyrrolidinone) bicomponent hydrogels for wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 2, n. 6, p. 727-738, 2014.

SHI, Xiao-Dan et al. Structural and conformational characterization of linear O-acetyl-glucomannan purified from gel of Aloe barbadensis Miller. *International journal of biological macromolecules*, v. 120, p. 2373-2380, 2018.

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.



Estimulando pesquisadores

YANG, Bo et al. Konjac glucomannan/polyvinyl alcohol nanofibers with enhanced skin healing properties by improving fibrinogen adsorption. *Materials Science and Engineering: C*, v. 110, p. 110718, 2020.

ZAHEDI, Elahe et al. Fabrication and characterization of core-shell electrospun fibrous mats containing medicinal herbs for wound healing and skin tissue engineering. *Marine drugs*, v. 17, n. 1, p. 27, 2019.

