



HIDROGÉIS COM ADITIVOS NATURAIS PARA APLICAÇÃO TÓPICA: UMA REVISÃO

Palavras-Chave: Hidrogéis. Ferimentos. Fitoterapia.

Autores/as:

Diandra Simões Brambila

Larissa Giorgetti Mendes

Prof^ª. Dr^ª. Lucia Helena Innocentini Mei

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, Av. Albert Einstein, 500, 13083-852, Campinas, Brasil.

1. Resumo

Por conta da pandemia de Covid-19, não foi possível realizar esse projeto de forma experimental, como inicialmente planejado. Dessa forma, a pesquisa foi alterada e o objetivo se tornou a realização de um levantamento bibliográfico sobre hidrogéis com aditivos para aplicação tópica

Os hidrogéis são biomateriais versáteis e de grande valor para o desenvolvimento de estudos associados a reparação de tecidos. Suas propriedades físicas e mecânicas associadas a medicamentos fitoterápicos como a própolis e o gengibre são utilizados no tratamento de feridas e cicatrizes. Esse estudo foi realizado a partir do levantamento bibliográfico do desempenho de hidrogéis e fitoterápicos no processo de cicatrização. Dessa forma, espera-se, com essa revisão, obter um melhor entendimento sobre as propriedades e a capacidade de hidrogéis associados a fitoterápicos.

2. Introdução

Biomateriais poliméricos são estruturas de grande interesse da área médica e farmacológica devido a possibilidade de desenvolvimento de compostos biocompatíveis com os tecidos ao qual são aplicados (PAN et al., 2019). Por isso, esses materiais podem ser utilizados para otimizar o processo de cicatrização, garantindo maior rapidez e proteção a agentes externos.

A cicatrização é um processo que pode ser dividido em três etapas: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de maturação ou remodelamento. A primeira fase se inicia imediatamente após a lesão, ocorrendo a vasoconstrição e o estímulo à formação de coágulo no local. Em seguida, há a deposição de tecidos de granulação e colágeno no local para reparação do tecido conjuntivo e do epitélio. Por fim, na remodelação, ocorre a deposição ordenada e maturação dos tecidos da cicatriz

(SHAH et al., 2019).

Dentre os biomateriais que podem ser utilizados para acelerar o processo de cicatrização, há os hidrogéis, estruturas formadas por cadeias poliméricas interligadas por ligações covalentes ou interações físicas, apresentando alta taxa de retenção de água e, por consequência, alto grau de flexibilidade. Devido a suas características físicas, os hidrogéis vem sendo utilizados para a liberação de medicamentos e crescimento celular, processos importantes para a cicatrização de ferimentos (PAN et al., 2019).

O poli(álcool vinílico) ou PVA é um polímero sintético produzido a partir da polimerização do acetato de vinila. É utilizado para formar hidrogéis para fins biomédicos e farmacológicos por apresentar alta hidrofilicidade, alta elasticidade, capacidade de formação de filme e baixa tendência a se ligar a proteínas, o que facilita a difusão de medicamentos nele contidos (OLIVEIRA et al., 2017).

Outro polímero sintético utilizado para a produção de hidrogel é o polietilenoglicol (PEG), derivado do etilenoglicol. Dentre as suas funcionalidades está a capacidade de se ligar a proteínas e peptídeos, o que é de grande interesse para a indústria farmacêutica, já que reduz a probabilidade do sistema imunológico do paciente apresentar reação a proteínas terapêuticas, pois cria uma capa ao redor do fármaco. Além disso, seu uso se estende ao aumento do tempo de circulação de proteínas e medicamentos hidrofóbicos no sistema circulatório do paciente, pois eleva a solubilidade de proteínas e medicamentos hidrofóbicos e aumenta o seu tamanho (DIAS et al., 2019).

Polímeros naturais como a quitosana e a gelatina também podem formar hidrogéis com finalidades terapêuticas. Ambos são polímeros de grande disponibilidade, atóxicos, bioativos e se degradam através da ação de enzimas humanas, o que torna interessante seu uso para regeneração de tecidos e liberação de fármacos (MASOOD et al., 2019).

Como alternativa aos medicamentos amplamente utilizados na indústria farmacêutica, os fitoterápicos são estudados para serem incorporados a hidrogéis, de forma a aumentarem a rapidez e eficácia nos tratamentos de ferimentos (MELLO, 2020).

Dentre os fitoterápicos, destaca-se a própolis, uma substância produzida pelas abelhas a partir de resinas de plantas misturadas com as secreções do próprio animal. Em relação a sua composição química, os flavonoides e compostos fenólicos que são os principais fatores responsáveis pela efetividade do uso desse fitoterápico para fins medicinais. Isso ocorre devido a fatores como a sua capacidade de remover radicais livres e evitar que os lipídeos e vitaminas sejam destruídos no processo de oxidação, o que causa envelhecimento das células (ZARATE et al., 2018).

Outro fitoterápico notório é o gengibre, uma raiz tuberosa originária da Ásia com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antibactericidas. Os óleos essenciais de gengibre, extraídos do seu rizoma, são os compostos mais utilizados para fins terapêuticos devido a presença de gingeróis, compostos não voláteis com propriedades anticancerígenas, antifúngicas e termogênicas (OLIVEIRA, 2018).

A associação entre compostos biocompatíveis e medicamentos eficazes no combate a micro-organismos para o tratamento de feridas é um campo de grandes chances de desenvolvimento. Por isso, esse estudo irá focar na atuação de hidrogéis formados de PVA e PEG associados a antibióticos como o gengibre e a própolis de forma a oferecer alternativas interessantes e de grande potencial para a produção de hidrogéis com fins terapêuticos.

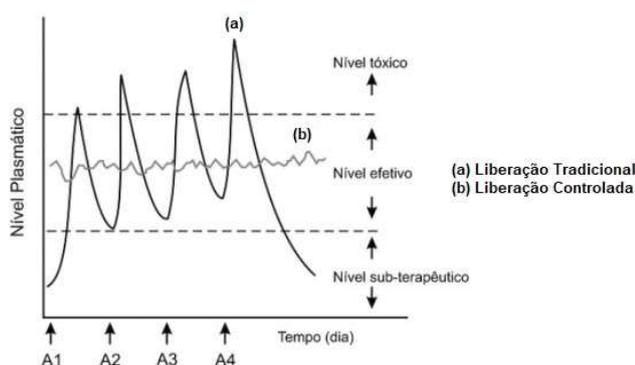
3. Metodologia

Este trabalho foi realizado a partir da divisão de grupos de interesse dentro do assunto abordado, sendo eles: Processo de Cicatrização, Fitoterápicos, Biomateriais Poliméricos e Estudos Relacionados. Dessa forma, pode-se explorar melhor cada tópico que envolve o estudo de hidrogéis para fins terapêuticos e, por fim, analisar as pesquisas e testes já desenvolvidos que abordam os polímeros e fitoterápicos presentes na revisão.

4. Resultados e Discussão

O uso de materiais biocompatíveis é uma estratégia bastante utilizada devido à facilidade de sua produção e versatilidade quanto a sua composição. Seu uso em sistemas de liberação de medicamentos se mostra promissor, pois ao adsorver fármacos em seu interior, eles são capazes de proteger os princípios ativos de fatores externos como o pH e temperatura do organismo no qual está sendo inserido. Na Figura 1 é possível ver a diferença entre a administração normal versus a administração controlada de um medicamento. A liberação controlada se mostra efetiva durante toda a condução do experimento, não apresentando máximos e mínimos tão distantes quanto na liberação tradicional, evidenciando, assim, algumas das suas vantagens (DIAS et al., 2019).

Figura 1: Diferença entre fármacos na corrente sanguínea administrado por duas vias.



Adaptado de (DIAS et al., 2019)

Quanto aos fármacos utilizados, a escolha de fitoterápicos como medicamento a ser incorporado em hidrogéis se mostra uma alternativa viável, apresentando resultados significativos na rapidez e desdobramentos do processo de cicatrização. As respostas positivas dos fitoterápicos também abrangem a sua atuação contra bactérias como a *Staphylococcus aureus*, uma bactéria gram-positiva muito presente no processo de infecção. Essas respostas

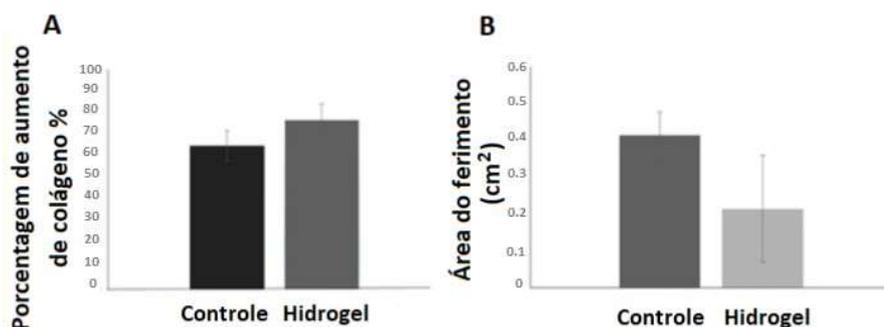
ocorrem devido a atuação dos fitoterápicos em questão no estímulo a fatores de crescimento durante a homeostase e inflamação, aumentando a síntese e deposição de fibras colágenas e criando zonas de inibição às bactérias (WAKITA; HERNANDES, 2019).

A partir dessa perspectiva, o estudo de KHAN et al., (2020) que utilizaram hidrogéis formados pela blenda entre o PVA e a gelatina carregados com óleo essencial de gengibre se mostraram eficazes no tratamento de queimaduras, principalmente quando comparados a eficácia apresentada por um creme comercial de sulfadiazina de prata, utilizado no experimento. Os resultados para a reconstrução do tecido tratado foram bastante semelhantes entre os grupos tratados que receberam o creme comercial e os hidrogéis com alta concentração de óleo essencial de gengibre, o que indicou a alta eficiência do biomaterial em questão.

Na mesma linha, a pesquisa de OLIVEIRA et al., (2017) que envolvia o uso do PVA associados a NaCMC (carboximetilcelulose sódica) buscaram combinar as propriedades mecânicas do primeiro com a flexibilidade do segundo e, como antibiótico, foi escolhido a própolis. Os resultados obtidos para a blenda foram satisfatório, já que a amostra com 15% de própolis trouxe 80% de efetividade contra o micro-organismo, além de garantir maior absorção de água, quando comparado ao hidrogel formado apenas pelo PVA carregado de própolis, essencial ao processo de cicatrização.

O estudo de CHEN et al. (2018) que utilizavam o PEG para o fechamento de feridas foi realizado a partir da comparação com um grupo controle tratado com a pomada Coloskin, um curativo líquido. A figura 2 deixa claro que o hidrogel acelerou o processo de cicatrização, se mostrando ainda mais eficaz do que o produto já comercializado, indicando alta capacidade do hidrogel para aplicação biológica, principalmente devido a sua capacidade de ser degradado pouco tempo após a aplicação *in vivo*.

Figura 2: (A) Aumento do colágeno no ferimento após 14 dias. (B) Diferença entre as áreas do ferimento após 7 dias.



Adaptado de (CHEN et al., 2018)

5. Conclusão

A partir desse levantamento, é possível avaliar que tanto o PEG quanto o PVA são polímeros de grande valor para o desenvolvimento de hidrogéis para uso terapêutico, tendo ambos resultados

satisfatórios nos experimentos analisados. Além disso, os medicamentos associados aos hidrogéis são de extrema importância para o bom desempenho do experimento, principalmente quanto a resposta a micro-organismos. Nesse sentido, a própolis e o gengibre se mostraram eficientes ao acelerar o processo de cicatrização, o que é de grande valia para a indústria biomédica, já que, por serem compostos naturais, seu uso pode causar menos reações adversas a curto e longo prazo.

Assim, é possível afirmar que o desenvolvimento de mais pesquisas envolvendo hidrogéis formados por PVA, PEG ou blendas de PVA/PEG aliados a fitoterápicos como o gengibre e a própolis, se mostra uma via promissora para aumentar e diversificar os campos de estudos que envolvem a liberação controlada de medicamentos.

6. Referências Bibliográficas

DIAS, R. T. A. et al. Desenvolvimento de sistemas visando o tratamento de lesões cutâneas à base de fibras de pla/peg e própolis vermelha produzidas por solution blow spinning. Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Paraíba, 2019.

KHAN, B. A. et al. Fabrication, physical characterizations, and in vitro, in vivo evaluation of ginger extract-loaded gelatin/poly (vinyl alcohol) hydrogel films against burn wound healing in animal model. *AAPS Pharm.Sci.Tech.*, v. 21, n. 8, p.1–10, 2020.

MASOOD, N. et al. Silver nanoparticle impregnated chitosan-peg hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 559, p. 23–36, 2019.

MELLO, D. C. R. Hidrogel de quitosana com nanofibras de policaprolactona (pcl) associado a extratos fitoterápicos no metabolismo celular e ação antimicrobiana: estudo in vitro. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2020.

OLIVEIRA, C. T. Caracterização físico química, quantificação do 6-gingerol e determinação da atividade antioxidante e anti-inflamatória do gengibre (*zingiber officinale*). Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.

OLIVEIRA, R. N. et al. Absorbent polyvinyl alcohol–sodium carboxymethyl cellulose hydrogels for propolis delivery in wound healing applications. *Polymer Engineering & Science*, Wiley Online Library, v. 57, n. 11, p. 1224–1233, 2017.

PAN, H. et al. Non-stick hemostasis hydrogels as dressings with bacterial barrier activity for cutaneous wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, v. 105, p. 110118, 2019.

SHAH, S. A. et al. Biopolymer-based biomaterials for accelerated diabetic wound healing: A critical review. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 139, p. 975–993, 2019.

WAKITA, J. L.; HERNANDES, L. Benefícios da própolis na cicatrização da pele. *Arquivos do MUDI*, v. 23, n. 3, p. 371–386, 2019.

ZARATE, M. S. H. et al. Flavonoids, phenolic content, and antioxidant activity of propolis from various areas of guanajuato, mexico. *Food Science and Technology*, SciELO Brasil, v. 38, n. 2, p. 210–215, 2018.

CHEN, S.-L. et al. A peg-based hydrogel for effective wound care management. *Cell transplantation*, v. 27, n. 2, p. 275–284, 2018.