

RESUMO COMUNICAÇÃO LIVRE | CL9

CL9 | (RES2021-2370) - BIO-AEROGÉIS: MATERIAIS NANOESTRUTURADOS PROMISSORES NA GESTÃO DE FLUIDOS, CICATRIZAÇÃO E REGENERAÇÃO DE FERIDAS

Beatriz Bernardes^{1,2}; *Pasquale Del Gaudio*³; *Paulo Alves*⁴; *Raquel Costa*^{5,6,7}; *Carlos A. García-González*²; *Ana L. Oliveira*¹

1 - Universidade Católica Portuguesa, CBQF - Centro de Biotecnologia e Química Fina – Laboratório Associado, Escola Superior de Biotecnologia, Rua Diogo Botelho 1327, 4169-005 Porto, Portugal

2 - Department of Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology, I+D Farma group (GI-1645), Faculty of Pharmacy and Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Universidade de Santiago de Compostela, E-15782 Santiago de Compostela, Spain

3 - Università degli Studi di Salerno, UNISA · Department of Pharmacy (DIFARMA)

4 - Universidade Católica Portuguesa, ICS – Instituto de Ciências da Saúde, Porto, Portugal

5 - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto (i3S)

6 - Department of Biomedicine, Biochemistry Unit, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

7 - Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto.

Introdução:

As feridas afetam a qualidade de vida e devem ser tratadas numa abordagem específica do paciente, com base na fase particular de cicatrização e na condição da ferida. A cicatrização de feridas envolve eventos celulares complexos, bioquímicos e fisiológicos que dependem de fatores locais, sistémicos e ambientais, incluindo a humidade da ferida, oxigenação, infeção e maceração, bem como a idade, estado nutricional, obesidade, toma de medicamentos e hábitos tabágicos.¹⁻³ Durante a cicatrização da ferida, o exsudado é produzido como uma resposta natural à cicatrização. No entanto, uma produção excessiva pode ser prejudicial, representando um desafio para a gestão do tratamento. A conceção e desenvolvimento de novos dispositivos de cicatrização e terapêutica com melhor desempenho é uma necessidade constante nos serviços de saúde. As estruturas aerogel abrangem uma série de propriedades únicas que são importantes em aplicações na cicatrização de feridas.⁴ Os aerogéis são materiais com alta porosidade e baixa densidade que permitem uma interação adequada com os fluidos e apresentam capacidade de incorporação de fármacos. Podem ainda contribuir para estabelecer hemostasia e promover a cicatrização e regeneração de feridas exsudativas e crónicas. Os aerogéis produzidos a partir de polímeros naturais (bio-aerogéis), são particularmente atrativos, uma vez que abrangem as propriedades e as características destes materiais.

Objetivos:

O objetivo deste trabalho foi estudar e verificar os estudos que têm vindo a ser feitos ao longo dos últimos anos, no desenvolvimento de aerogéis para o tratamento de feridas. Este estudo permitiu verificar o

RESUMO COMUNICAÇÃO LIVRE | CL9

cenário atual e as oportunidades oferecidas pelos aerogéis para enfrentar as atuais exigências não satisfeitas na gestão de fluidos e na cicatrização e regeneração de feridas.

Nos últimos anos, várias estruturas de bioaerogel de diferentes polímeros naturais ou seus compostos foram investigadas para servirem como novos dispositivos (filmes de curativos, monólitos, andaimes, partículas) para o tratamento de vários tipos de feridas. Neste trabalho foram descritas as diferentes abordagens à cicatrização de feridas utilizando a tecnologia de aerogel nas diferentes fases da ferida.

Material e Métodos:

O termo aerogel é geralmente restrito aos sólidos de baixa densidade com uma porosidade elevada e interconectável (90-99,99%), principalmente na gama mesoporosa⁵⁻⁸. Os aerogéis são obtidos a partir de um precursor de gel através de uma técnica de processamento (normalmente secagem supercrítica) capaz de remover o líquido poroso com uma modificação estrutural muito baixa. Neste trabalho, a discussão e os estudos analisados estão excluídos a esta última definição restritiva de aerogéis. São descritas diferentes abordagens à cicatrização de feridas utilizando aerogéis nas diferentes fases da ferida. Foram excluídos os artigos não destinados ao tratamento de feridas ou que utilizam materiais porosos que não apresentam mesoporosidade.

Resultados e Conclusões:

As arquiteturas 3D porosas de aerogel são capazes de mimetizar o microambiente in vivo, o que lhes confere maior capacidade de retenção de água e flexibilidade, tornando-os respiráveis para o transporte de nutrientes e gás, a fim de garantir um equilíbrio de humidade no local da ferida.^{9,10} Estas também apresentam boas propriedades térmicas para mantêm a temperatura da ferida a um nível desejado.¹¹

O potencial dos aerogéis para aplicações em cicatrização de feridas está hoje bem demonstrado. Por exemplo, é possível obter boas propriedades mecânicas e rápida capacidade de recuperação da forma, gerando a força mecânica apropriada para reduzir a perda de sangue arterial. Vários bio-aerogéis apresentaram uma rápida eficiência como agentes hemostáticos para traumas profundos, induzindo a coagulação do sangue, a estimulação plaquetária, promovendo a sua retenção. São exemplos o algodão¹², o quitosano¹³⁻¹⁵, a celulose¹⁶ e o grafeno¹⁷⁻¹⁹.

Por outro lado, os aerogéis podem atuar como um sistema de libertação controlada de agentes terapêuticos.²⁰⁻²² Assim, o potencial de personalização dos aerogéis em pensos específicos para feridas, capazes de alcançar diferentes propriedades mecânicas e físicas, e a bioatividade torna-os materiais excepcionais para abordar o seu tratamento na fase inflamatória.²³ Foram desenvolvidas diferentes estruturas de aerogel para desbloquear a fase inflamatória, combinando as propriedades biológicas dos bio-polímeros (sericina de seda²⁴, fibroína de seda^{25,26}, quitosano^{11,21,27}, colagénio¹⁰, alginato^{4,28,29}, pectina³⁰ e celulose^{23,31,32}) com a capacidade de carga de aerogel para acelerar o tratamento de feridas e prevenir a infeção. Devido à sua elevada superfície, os aerogéis podem ser equipados com sensores específicos para notificar sinais inflamatórios ou detetar alterações na humidade e temperatura no local da

RESUMO COMUNICAÇÃO LIVRE | CL9

ferida³³⁻³⁵. Por outro lado, muitos destes sistemas são capazes de recrutar células e gerar vias de sinalização para a angiogénese, formação de ECM e regeneração de tecidos.

A utilização de bio-aerogéis pode representar um avanço na área do tratamento de feridas, tendo sido propostas diferentes estruturas a partir de uma variedade de biopolímeros, para compreender uma série de propriedades únicas que são da maior importância para aplicações de cura de feridas. Várias tecnologias permitem o fabrico destes diferentes sistemas aerogel no formato de filmes, esponjas e sistemas de micro e nanopartículas. Esta carteira de possibilidades de processamento de aerogel gerou materiais biopoliméricos nanoestruturados avançados com aplicações em diferentes cenários de ferida, em particular aqueles em que os fluidos são continuamente produzidos e onde o seu controlo de fluidos é uma exigência para progredir para os estados mais regenerativos.

Referências Bibliográficas:

1. Enoch S, John Leaper D. Basic science of wound healing. *Basic Science*. 2008;26(2):31-37. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.005>
2. Shah SA, Sohail M, Khan S, et al. Biopolymer-based biomaterials for accelerated diabetic wound healing: A critical review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;139:975-993. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.08.007
3. Kalashnikova I, Das S, Seal S. Nanomaterials for wound healing: Scope and advancement. *Nanomedicine*. 2015;10(16):2593-2612. doi:10.2217/nnm.15.82
4. de Cicco F, Russo P, Reverchon E, García-González CA, Aquino RP, del Gaudio P. Prilling and supercritical drying: A successful duo to produce core-shell polysaccharide aerogel beads for wound healing. *Carbohydrate Polymers*. 2016;147:482-489. doi:10.1016/j.carbpol.2016.04.031
5. García-González CA, Budtova T, Durães L, et al. An Opinion Paper on Aerogels for Biomedical and Environmental Applications. *Molecules*. 2019;24(9):1815. doi:10.3390/molecules24091815
6. Aegerter MA, Leventis N, Koebel MM. *Aerogels Handbook*. (Aegerter MA, Leventis N, Koebel MM, eds.). Springer New York; 2011. doi:10.1007/978-1-4419-7589-8
7. Durães L, Maleki H, Vareda JP, Lamy-Mendes A, Portugal A. Exploring the Versatile Surface Chemistry of Silica Aerogels for Multipurpose Application. *MRS Advances*. 2017;2(57):3511-3519. doi:10.1557/adv.2017.375
8. Liebner F, Pircher N, Schimper C, Haimer E, Rosenau T. Aerogels: Cellulose-based. In: *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 11 Volume Set.* ; 2015:37-75.
9. López-Iglesias C, Barros J, Ardao I, et al. Jet cutting technique for the production of chitosan aerogel microparticles loaded with vancomycin. *Polymers*. 2020;12(2):1-13. doi:10.3390/polym12020273
10. Dharunya G, Duraipandy N, Lakra R, Korapatti PS, Jayavel R, Kiran MS. Curcumin cross-linked collagen aerogels with controlled anti-proteolytic and pro-angiogenic efficacy. *Biomedical Materials*. 2016;11(4):045011. doi:10.1088/1748-6041/11/4/045011

RESUMO COMUNICAÇÃO LIVRE | CL9

11. Ko E, Kim H. Preparation of chitosan aerogel crosslinked in chemical and ionic ways by non-acid condition for wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;164:2177-2185. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.008
12. Duong HM, Lim ZK, Nguyen TX, Gu B, Penefather MP, Phan-Thien N. Compressed hybrid cotton aerogels for stopping liquid leakage. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2018;537:502-507. doi:10.1016/j.colsurfa.2017.10.067
13. Lovskaya D, Menshutina N, Mochalova M, Nosov A, Grebenyuk A. Chitosan-based aerogel particles as highly effective local hemostatic agents. Production process and in vivo evaluations. *Polymers*. 2020;12(9):2055. doi:10.3390/POLYM12092055
14. Khan MA, Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;124:138-147. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045
15. Zhang Y, Guan J, Wu J, et al. N-alkylated chitosan/graphene oxide porous sponge for rapid and effective hemostasis in emergency situations. *Carbohydrate Polymers*. 2019;219:405-413. doi:10.1016/j.carbpol.2019.05.028
16. Fan X, Li Y, Li X, et al. Injectable antibacterial cellulose nanofiber/chitosan aerogel with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;154:1185-1193. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.10.273
17. Quan K, Li G, Luan D, Yuan Q, Tao L, Wang X. Black hemostatic sponge based on facile prepared cross-linked graphene. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;132:27-33. doi:10.1016/j.colsurfb.2015.04.067
18. Quan K, Li G, Tao L, Xie Q, Yuan Q, Wang X. Diaminopropionic Acid Reinforced Graphene Sponge and Its Use for Hemostasis. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2016;8(12):7666-7673. doi:10.1021/acsami.5b12715
19. Li G, Liang Y, Xu C, et al. Polydopamine reinforced hemostasis of a graphene oxide sponge via enhanced platelet stimulation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;174(October 2018):35-41. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.10.074
20. Ulker Z, Erkey C. An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems. *Journal of Controlled Release*. 2014;177(1):51-63. doi:10.1016/j.jconrel.2013.12.033
21. López-Iglesias C, Barros J, Ardao I, et al. Vancomycin-loaded chitosan aerogel particles for chronic wound applications. *Carbohydrate Polymers*. 2019;204:223-231. doi:10.1016/j.carbpol.2018.10.012
22. García-González CA, Sosnik A, Kalmár J, et al. Aerogels in drug delivery: From design to application. *Journal of Controlled Release*. 2021;332:40-63. doi:10.1016/j.jconrel.2021.02.012
23. Jack AA, Nordli HR, Powell LC, et al. Cellulose Nanofibril Formulations Incorporating a Low-Molecular-Weight Alginate Oligosaccharide Modify Bacterial Biofilm Development. *Biomacromolecules*. 2019;20(8):2953-2961. doi:10.1021/acs.biomac.9b00522

RESUMO COMUNICAÇÃO LIVRE | CL9

24. Aramwit P, Ratanavaraporn J, Siritientong T. Improvement of Physical and Wound Adhesion Properties of Silk Sericin and Polyvinyl Alcohol Dressing Using Glycerin. *Advances in Skin & Wound Care*. 2015;28(8):358-367. doi:10.1097/01.ASW.0000467304.77196.b9
25. Mehrabani MG, Karimian R, Mehramouz B, Rahimi M, Kafil HS. Preparation of biocompatible and biodegradable silk fibroin/chitin/silver nanoparticles 3D scaffolds as a bandage for antimicrobial wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;114:961-971. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.128
26. Mehrabani MG, Karimian R, Rakhshaei R, et al. Chitin/silk fibroin/TiO₂ bio-nanocomposite as a biocompatible wound dressing bandage with strong antimicrobial activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;116:966-976. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.05.102
27. Valchuk NA, Brovko OS, Palamarchuk IA, et al. Preparation of Aerogel Materials Based on Alginate-Chitosan Interpolymer Complex Using Supercritical Fluids. *Russian Journal of Physical Chemistry B*. 2019;13(7):1121-1124. doi:10.1134/S1990793119070224
28. Batista MP, Gonçalves VSS, Gaspar FB, Nogueira ID, Matias AA, Gurikov P. Novel alginate-chitosan aerogel fibres for potential wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;156:773-782. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.04.089
29. Raman SP, Keil C, Dieringer P, et al. Alginate aerogels carrying calcium, zinc and silver cations for wound care: Fabrication and metal detection. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2019;153:104545. doi:10.1016/j.supflu.2019.104545
30. Pandit AP, Koyate KR, Kedar AS, Mute VM. Spongy wound dressing of pectin/carboxymethyl tamarind seed polysaccharide loaded with moxifloxacin beads for effective wound heal. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;140:1106-1115. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.08.202
31. Jack AA, Nordli HR, Powell LC, et al. The interaction of wood nanocellulose dressings and the wound pathogen *P. aeruginosa*. *Carbohydrate Polymers*. 2017;157:1955-1962. doi:10.1016/j.carbpol.2016.11.080
32. Darpentigny C, Marcoux PR, Menneteau M, et al. Antimicrobial Cellulose Nanofibril Porous Materials Obtained by Supercritical Impregnation of Thymol. *ACS Applied Bio Materials*. 2020;3(5):2965-2975. doi:10.1021/acsabm.0c00033
33. Edwards J, Fontenot K, Prevost N, Pircher N, Liebner F, Condon B. Preparation, Characterization and Activity of a Peptide-Cellulosic Aerogel Protease Sensor from Cotton. *Sensors*. 2016;16(11):1789. doi:10.3390/s16111789
34. Edwards JV, Fontenot K, Liebner F, Nee Pircher ND, French AD, Condon BD. Structure/function analysis of cotton-based peptide-cellulose conjugates: Spatiotemporal/kinetic assessment of protease aerogels compared to nanocrystalline and paper cellulose. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):1-16. doi:10.3390/ijms19030840
35. Edwards J, Fontenot K, Liebner F, Condon B. Peptide-Cellulose Conjugates on Cotton-Based Materials Have Protease Sensor/Sequestrant Activity. *Sensors*. 2018;18(7):2334. doi:10.3390/s18072334

Palavras-chave: Aerogéis, Exsudado, Cicatrização de feridas, Biopolímeros