

VITAMINA E E NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS (NLSS): PARCEIRAS NA CICATRIZAÇÃO DA FERIDA DIABÉTICA***VITAMIN E AND SOLID LIPID NANOPARTICLES (SLNS): PARTNERS IN THE DIABETIC WOUND HEALING***

Ana Flávia Marçal Pessoa¹ * Bruna Karla do Amaral² * Maria da Conceição Baldini Benevides Blanck³ * Silvia Sousa da Silva⁴ * Adelson Aparecido Pedrosa⁵ Camila Safranski Martins⁶ * José Pinhata Otoch⁷

RESUMO

O pé diabético acomete de 4 a 10% dos pacientes diabéticos por ano, e apresenta um alto índice de amputação e mortalidade (39-80%). O diabetes mellitus (DM) está dentre as doenças crônicas que aumentam a geração das espécies moleculares reativas de oxigênio (EROs) pela oxidação da glicose. O uso de antioxidantes associados a nanocarreadores lipídicos é uma ferramenta promissora no tratamento da cicatrização diabética deficiente. O objetivo dessa revisão de literatura é apresentar o mecanismo fisiopatológico da cicatrização diabética deficiente, e como a vitamina E atua na prevenção e tratamento da ferida diabética, assim como os nanocarreadores lipídicos sólidos (NLS) associados a vitamina E podem auxiliar acelerando o processo de cicatrização deficiente da ferida diabética.

Palavras-chave: Diabetes; Ferida; Vitamina E; Nanocarreadores Lipídicos Sólidos (NLS); Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

Diabetic foot affects 4 to 10% of diabetic patients per year and has a high rate of amputation and mortality (39-80%). Diabetes Mellitus (DM) is among the chronic diseases that increase reactive oxygen species (ROs) production via glucose oxidation. The use of antioxidants associated with solid lipid nanocarriers (SLNs) is a promising tool for treating poor diabetic healing. This literature review aims to present the impaired diabetic wound healing pathophysiological mechanism and how vitamin E acts to prevent and treat diabetic wounds. Vitamin E-encapsulated SLNs could accelerate the healing process.

Keywords: Diabetes; Wound; Vitamin E; Solid Lipid Nanocarriers (SLN); Oxidative Stress.

¹ Farmacêutica e Bioquímica. Pós-doutoranda na Faculdade de Medicina da USP-LIM-26, Coordenadora da especialização em Fitoterápicos e Plantas Medicinais da EEPHC-FMUSP. Temas de atuação: Nutrição, Suplementação Nutracêutica, Nanopartículas, Cicatrização de Feridas, Produtos Naturais, Inflamação e Estresse Oxidativo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3979-1607>

² Enfermeira. Mestranda no Programa Multicêntrico de Ciências Fisiológicas no Laboratório de Dor e Inflamação (LANDI) - UFSC. Temas de atuação: Plantas Medicinais, Lesões Cutâneas e Unidade de Terapia Intensiva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9842-5984>.

³ Enfermeira. Especialista em úlcera por pressão e feridas, doutoranda em Saúde Pública pela UCES- Argentina, Presidente da Sociedade Brasileira de Feridas e Estética (SOBENFeE) e da Sociedade Ibero-Latino-Americana em Úlceras e Feridas (SILAUHE), e membro do grupo técnico de feridas do SUS/MS. Temas de atuação: feridas, úlceras e cuidados no manejo de pacientes com lesões cutâneas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-0403>

⁴ Técnica em enfermagem. Atuando no manejo e cuidado de pacientes com lesões cutâneas na Azevedo e Pedrosa Serviço Ltda, Santarém – Pará.

⁵ Médico Cirurgião Vascular do Hospital Regional do Baixo Amazonas – Santarém- PA. Membro da *Society for Vascular Surgery*.

⁶ Enfermeira. Coordenadora da Comissão de Curativos no município de Corbélia/PR. Tem ênfase no manejo e cuidado de pacientes com lesões cutâneas, gerenciamento e administração em Enfermagem e Educação em Saúde.

⁷ Médico. Professor Titular da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da FMUSP-SP e Diretor Técnico de Divisão de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Temas de atuação: Técnica Cirúrgica, Cirurgia Geral e Torácica, cicatrização e produtos naturais. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8293-1508>.

INTRODUÇÃO

As feridas diabéticas crônicas ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes com diabetes não tratada. Já o “pé diabético”, como é mais comumente conhecido, acomete de 4 a 10% dessa população por ano, mas com alto índice de amputação e mortalidade (39-80%). São lesões que envolvem a perda do epitélio e da derme, podendo chegar ao tecido muscular e ósseo. As regiões mais comumente acometidas pela ferida são as regiões dos membros inferiores, plantar ou locais de pressão repetitiva. Deformidades (pé de Charcot) ou mobilidade articular limitada são comuns ao pé diabético ⁽¹⁾.

Neuropatia diabética, doenças vasculares e isquemias estão entre as principais causas que levam ao surgimento dessa ferida. Recentemente, HIF-1 (com heterodímeros HIF-1 α e HIF-1 β / Fator Induzível por Hipóxia-1) vem sendo associado com essas alterações descritas acima, uma vez que o diabetes inibe sua sinalização ^(1,2).

O estresse oxidativo é definido como a geração em excesso e/ou uma deficiência na remoção das espécies moleculares reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) pelos sistemas antioxidantes intracelulares ^(3,4).

O diabetes mellitus (DM) está dentre as doenças crônicas que aumentam a geração das EROs pela oxidação aumentada da glicose ⁽⁵⁾, e como consequência agravando o processo inflamatório ⁽⁶⁾.

As EROs, além de atuar de forma direta sobre diferentes moléculas (como a peroxidação lipídica, carbonilação de proteínas e formação de produtos da oxidação dos ácidos nucleicos), também ativam vias metabólicas alternativas que contribuem ainda mais para os danos celulares, aumentando a geração de EROs ou exaurindo as defesas antioxidantes intracelulares ^(4,5). As vias das hexosaminas e dos AGEs atuam sobre a degradação de colágeno, ativação de NF- κ B (Fator Transcrição Nuclear kappa-B) que promove produção de citocinas inflamatórias, levando assim à persistência de células inflamatórias e maior produção de EROs ^(7,8).

Antioxidantes são substâncias que retardam ou impedem a oxidação do substrato ⁽⁹⁾. O uso de antioxidantes via oral como as vitaminas C e E, ácido lipóico e N-acetilcisteína, dentre outros, no processo de cicatrização deficiente em feridas diabéticas tem demonstrado prevenir os efeitos deletérios da hiperglicemia sobre a síntese da MEC (Matriz Extracelular), na produção de citocinas e na reepitelização ^(5,10). É importante ressaltar que os efeitos da suplementação com antioxidantes a longo prazo precisam ser avaliados, uma vez que um estudo realizado por Mursu e colaboradores em 2011 ⁽¹¹⁾, demonstrou o aumento da mortalidade em mulheres após o uso prolongado de antioxidantes.

A Vitamina E ou α -tocoferol é a forma mais abundante da vitamina E em humanos

por possuir melhor atividade biológica, e sua forma sintética é estruturada por uma mistura racêmica dos 8 tipos de esteroisômeros que formam a vitamina E, conhecida como all-*rac* - α -tocoferol⁽¹²⁾.

As estruturas dos tocoferóis propiciam que eles ajam como antioxidantes lipídicos, e devido a esta característica lipofílica, a vitamina E é armazenada preferencialmente nas membranas das células, protegendo as organelas e membrana celulares contra agentes oxidantes internos ou externos. Vários estudos realizados sobre as concentrações plasmáticas e teciduais de vitamina E no diabetes apresentaram resultados controversos^(4,10,12).

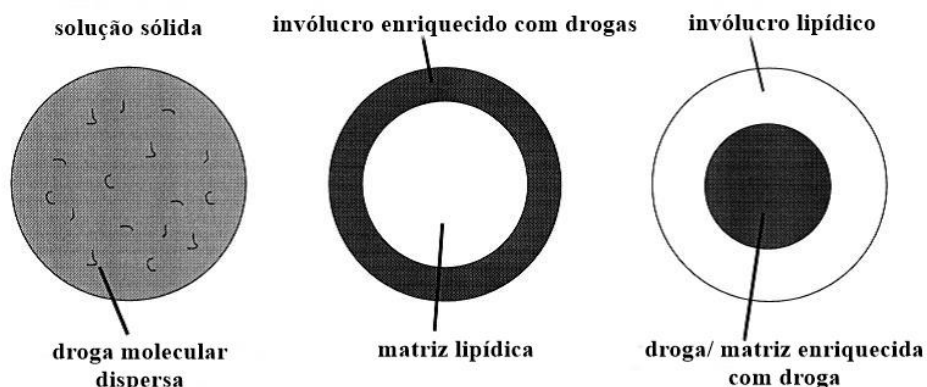
O desenvolvimento de novas formas e tecnologias para administração de fármacos é um desafio aos pesquisadores. A nanotecnologia envolve a criação e utilização de materiais, dispositivos e sistemas em escala nanométrica, a nível atômico, molecular e de estruturas supramoleculares⁽¹³⁾.

As nanopartículas ou nanocarreadores, além de atuarem como carreadores de fármacos para o tratamento de diferentes doenças, podem auxiliar no diagnóstico por imagem⁽¹³⁾. Sua relevância para a terapêutica está na capacidade de melhorar a biodisponibilidade e estabilidade dos agentes bioativos⁽¹⁴⁾, permitindo o direcionamento da droga e diminuição da toxicidade^(14,15).

Os sistemas de entrega em escala nanométrica são classificados em dois grupos gerais: a) líquidos: como nanoemulsões e nanolipossomas e b) sólidos: nanopartículas lipídicas (compostas por nanopartículas lipídicas sólidas- NLSs e carreadores lipídicos nanoestruturados- CLNs), nanopartículas poliméricas (compostas por nanoesferas e nanocápsulas) e nanocristais⁽¹⁶⁾. Dentre esses, as partículas lipídicas sólidas vêm atraindo considerável atenção para aplicação cutânea.

Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLSs) foram desenvolvidas pelos autores⁽¹⁷⁾, com base nas emulsões para nutrição parenteral, introduzidas na rotina clínica nos anos 1950. As NLSs são sistemas coloidais, derivadas de emulsões óleo/água (O / A), por simples substituição do óleo por um lipídeo sólido, o qual permanece nesse estado sob a temperatura corporal⁽¹⁷⁾. E atualmente existe a segunda geração de NLSs, representada pelos carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs), os quais foram desenvolvidos a partir da blenda de um lipídeo sólido com um lipídeo líquido, a qual também se apresenta sólida à temperatura ambiente⁽¹⁷⁾. A vantagem da segunda geração é a maior capacidade de carga de ativos em comparação às NLSs e, ainda, firme inclusão do ativo dentro da matriz da partícula durante períodos de estocagem⁽¹⁸⁾. Há três modelos de incorporação de drogas pelas NLSs dependentes da solubilidade delas (Figura 1).

Figura 1 - Modelos de incorporação de medicamentos pelas Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLSs).



1. Modelo de solução sólida (esquerda); 2. Modelo invólucro enriquecido com drogas, com matriz lipídica (centro); 3. Modelo invólucro lipídico, com a droga enriquecendo a matriz (direita).

Fonte: Adaptado de Muller et al. (2000) ⁽¹⁷⁾.

O planejamento de nanocarreadores contendo fármacos envolve uma série de estudos de pré – formulação, visando à obtenção de formulações realmente nanotecnológicas (que apresentam tamanho nanométrico de partículas), com adequada eficiência de encapsulação do fármaco, a estabilidade físico-química e biocompatibilidade, que são fundamentais à otimização da ação terapêutica de substâncias bioativas nanoencapsuladas ^(19,20).

ABORDAGEM METODOLÓGICA

O referente trabalho trata-se de uma revisão sistemática qualitativa realizado no período de 2018 a 2019, que utilizou a plataforma de dados *Pubmed* para a pesquisa dos artigos publicados entre os anos de 2000 e

2016. A escolha dos artigos foi baseada na descrição dos mecanismos moleculares e fisiopatológicos da ferida diabética, do mecanismo de ação da vitamina E, e como a utilização de nanocarreadores pode atuar como uma ferramenta capaz de ajudar à cicatrização de ferida diabética.

CONCLUSÃO

A utilização da vitamina E no tratamento de feridas crônicas já é um procedimento realizado nos ambulatórios de tratamentos de feridas. Entretanto a utilização de nanocarreadores lipídicos não se é comum à prática clínica dos cuidados ambulatoriais da enfermagem. A associação deste potente antioxidante com nanocarreadores lipídicos sólidos mostra-se promissora no tratamento

tópico de feridas crônicas, e ensaios clínicos vêm sendo realizados, a fim de avaliar a eficácia dessa associação.

REFERENCES

1. Catrina SB, Zheng X. Disturbed Hypoxic Responses as a Pathogenic Mechanism of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:179-85.
2. Ladeira et al. Úlceras nos membros inferiores de pacientes diabéticos: mecanismos moleculares e celulares. *Revista De Medicina* 2011, 90(3), 122-27.
3. Johansen JS et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology.* 2005, 4:5.
4. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology: United States of America.* 2003; 1(17):24-38.
5. Scott JA, King GL. Oxidative Stress and Antioxidant Treatment in Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004; 1031: 204–213.
6. Wagner S et al. Redox regulation of sodium and calcium handling. *Antioxidant Redox Signal.* 2013; 20(8-9):714-8.
7. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1420-1432.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20.
9. Halliwell B, Gutteridge JM (Eds): *Free Radicals in Biology and Medicine.* Oxford University Press. Free radicals in biology and medicine.1992;12(1):93-5.
10. Pessoa AF et al. Oral administration of antioxidants improves skin wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen.* 2016;24(6):981-93.
11. Mursu J, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs DR. Dietary Supplements and Mortality Rate in Older Women: The Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 2011;171(18):1625–33.
12. Azzi A, Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Progress in Lipid Research.* 2000; 39: 231-55.
13. Apuzzo ML et al. The alchemy of ideas. *Neurosurgery.* 2008; 63:1035-44.
14. Devalapally H, Chakilam A, Amiji MM. Role of nanotechnology in pharmaceutical product development. *J Pharm Sci.* 2007;96(10):2547-65. Review.
15. Naahidi S et al. Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. *J Control Release.* 2013;166(2):182-94.
16. Borel T, Sabliov CM. Nanodelivery of bioactive components for food applications: types of delivery systems, properties, and their effect on ADME profiles and toxicity of nanoparticles. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2014;5:197-213.
17. Müller RH et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2000;50(1):161-77.
18. Stecová J, Mehnert W, Blaschke T, et al. Cyproterone acetate loading to lipid nanoparticles for topical acne treatment:



- particle characterisation and skin uptake. *Pharm Res.* 2007;24(5):991-1000.
19. Mora-huertas CE et al. Polymer-Based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 2009; 385 (1-2): 113-142.
20. Schaffazick SR, Guterres SS, Freitas LL, Pohlman AR. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Quím. Nova* [online]. 2003, 26(5):726-737.

Submissão: 2020-07-12

Aprovado: 2021-02-01