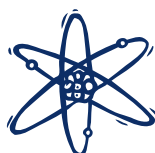
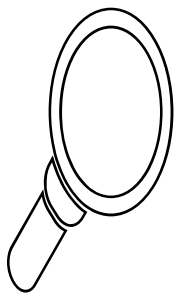


Capítulo

2

COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE CICLODEX- TRINAS E GLUCOMANANO DERIVADO DA ALOE VERA NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES COM AÇÃO CICATRIZANTE



**COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE CICLODEXTRINAS E GLUCOMANANO DERIVADO-
DA ALOE VERA NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES COM AÇÃO CICA-
TRIZANTE**

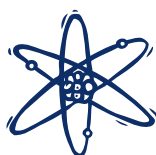
**INCLUSION COMPLEXES OF CYCLODEXTRINS AND GLUCOMANAN DERIVED
FROM ALOE VERA IN THE DEVELOPMENT OF FORMULATIONS WITH HEALING
ACTION**

Camila Fortes Castelo Branco Magalhães¹

Neirigelson Ferreira de Barros Leite

Resumo: Os diversos inconvenientes causados por lesões, em especial as feridas crônicas, representam uma das limitações da medicina atualmente. Dessa forma, no âmbito das alternativas para a reparação de danos teciduais, diversas espécies vegetais são amplamente estudadas como forma de propor novas terapêuticas para o tratamento de feridas, e dentre a espécies estudadas a Aloe vera sempre é um destaque. Ao se observar essas intercorrências, esforços significativos são feitos com o objetivo de buscar novos tratamentos e aprimoramentos dessas terapias. Uma das alternativas mais promissora que se tornou o foco de estudo nesta área são os sistemas de entrega baseados em nanotecnologia para a liberação de drogas e ativos de forma local e controlada. Diante disto, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico a fim de correlacionar a possibilidade de aplicação do Glucomanano derivado da Aloe vera, complexado a ciclodextrinas, como um sistema de entrega para utilização em terapias de cicatrização de feridas. Utilizou-se as bases de dados Science Direct e Pubmed para fazer o levantamento dos estudos envolvendo a temática escolhida. Foram incluídos os artigos que abordavam diretamente sobre a temática estabelecida, envolvendo estudos experimentais e clínicos sobre as aplicações da A. vera e glucomanano em um sistema nanoestruturados para aplica-

¹ Cristo Faculdade do Piauí



Estimulando pesquisadores

ções em terapias de reparação de danos teciduais. A partir do levantamento bibliográfico feito nas bases de dados, foram escolhidos um total 30 artigos para leitura completa, e ao final 25 estudos foram escolhidos para compor esta pesquisa. Os números de estudos encontrados ao todo a partir das buscas com os descritores escolhidos foi bastante expressiva, apresentando uma quantidade significativa de resultados. A partir deste estudo, pode-se afirmar que a continuidade da pesquisa envolvendo a utilização do glucomanano complexado a ciclodextrinas é favorável o que implica em bons resultados.

Palavras-chave: Aloe vera. Glucomanano. Cicatrização. Nanotecnologia. Ciclodextrinas.

Abstract: The various inconveniences caused by injuries, especially chronic wounds, represent one of the limitations of medicine today. Therefore, within the scope of alternatives for repairing tissue damage, several plant species are widely studied as a way to propose new therapies for the treatment of wounds, and among the species studied, Aloe vera is always a highlight. When observing these complications, significant efforts are made in order to seek new treatments and improvements in these therapies. One of the most promising alternatives that has become the focus of study in this area are delivery systems based on nanotechnology for the release of drugs and actives in a local and controlled manner. Given this, the present study aimed to conduct a literature review in order to correlate the possibility of applying Glucomannan derived from Aloe vera, complexed to cyclodextrins, as a delivery system for use in wound healing therapies. The Science Direct and Pubmed databases were used to survey the studies involving the chosen theme. Articles that directly addressed the established theme were included, involving experimental and clinical studies on the applications of A. vera and glucomannan in a nanostructured system for applications in tissue damage repair therapies. From the bibliographic survey carried out in the databases, a total of 30 articles were chosen for full reading, and in the end 25 studies were chosen to compose this research. The number of studies found as a whole from the searches with the chosen descriptors was quite expressive, presenting a significant



amount of results. From this study, it can be stated that the continuity of research involving the use of glucomannan complexed to cyclodextrins is favorable, which implies good results.

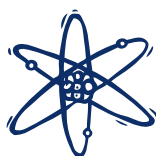
Keywords: Aloe vera. Glucomannan. Healing. Nanotechnology. Cyclodextrins

INTRODUÇÃO

A pele se apresenta como a primeira fonte de defesa do organismo perante a ação de eventos externos, além disso, ela desempenha um papel crucial em diversos processos, como hidratação, inicialização da síntese de vitamina D, excreção e regulação térmica (ZADEH; FARAHPOUR; SAGHAIE, 2020). Nesse sentido, diversos inconvenientes causados por lesões, em especial as feridas crônicas, representam uma das limitações da medicina atualmente, visto que o manejo do reparo de feridas e a reestruturação da integridade do tecido apresentam diversas problemáticas levando a necessidade de desenvolver novas tecnologias (TOTTOLI et al., 2020).

Assim como para diversas condições clínicas, a utilização e pesquisa de plantas medicinais para diversos tratamentos é sempre muito bem aceita. Dessa forma, no âmbito das alternativas para a reparação de danos teciduais, diversas espécies vegetais são amplamente estudadas como forma de propor novas terapêuticas para o tratamento de feridas, e dentre a espécies estudadas a Aloe vera sempre é um destaque (MAAN et al., 2018). Utilizada na área cosmética e estendendo-se até a farmacologia, a A. vera é conhecida e estudada pelo homem desde a Grécia antiga, em torno de 1500 anos AC. É uma planta herbácea, com folhas carnudas dotada de um gel viscoso pertencente à família botânica Liliaceae (GARCIA-ORUE et al., 2019).

A Aloe vera se destaca por ser dotada de diversos compostos bioativos, até o momento, são conhecidos e estudados mais de 75 compostos como minerais, aminoácidos, vitaminas, polissacarídeos e água. Sendo assim, graças a essa numerosa quantidade de moléculas, esta planta é dotada de diversos mecanismos reguladores que são capazes de potencializar os processos de cicatrização



Estimulando pesquisadores

(ORYAN et al., 2019). Por exemplo, estudos in vitro sugerem que ela é capaz de inibir o tromboxano ajudando no processo de cicatrização e redução da inflamação. Além disso, seu poder regenerativo está relacionado a presença do composto glucomanano, que tem a capacidade de atuar sobre os receptores dos fatores de crescimento de fibroblastos estimulando-os a produzir mais colágeno e, portanto, acelerando o processo de cicatrização (ESSA; MOHAMED; KANDEEL, 2020).

Apesar de se tratar de uma patologia muito comum, as feridas crônicas se apresentam como um problema clínico desafiador. Somente nos Estados Unidos, no ano de 2012, aproximadamente 6,5 milhões de pessoas sofreram com feridas crônicas, representando um custo de U\$ 25 bilhões. Além disso, as estimativas para os próximos anos não são positivas, visto que se acredita que 1 a 2% da população chegará a sofrer com feridas crônicas devido ao aumento da incidência de doenças como diabetes e obesidade (HAN & CEILLEY, 2017). Concomitantemente, as terapias atuais não garantem uma cura eficaz, e o tempo de cura acaba se estendendo por longos períodos, o que representa mais custos a saúde pública e também um maior risco para a saúde do paciente acometido (GIANINO; MILLER; GILMORE, 2018).

Ao se observar essas intercorrências, esforços significativos são feitos com o objetivo de buscar novos tratamentos e aprimoramentos dessas terapias. Uma das alternativas mais promissora que se tornou o foco de estudo nesta área são os sistemas de entrega baseados em nanotecnologia para a liberação de drogas e ativos de forma local e controlada (HAMDAN et al., 2017). Diversas moléculas estão sendo estudadas para observar seu potencial frente aos processos de cicatrização, podendo citar, por exemplo, a administração de Fatores de Crescimento (FC), considerada uma estratégia promissora. A liberação controlada dessas moléculas se baseia na sua complexação com nanocarreadores, como nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas e estruturas nanofibrosas (GARCIA-ORUE et al., 2017).

Levando em consideração as afirmações relatadas anteriormente, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico a fim de correlacionar a possibilidade de apli-



cação do Glucomanano derivado da Aloe vera, complexado a ciclodextrinas, como um sistema de entrega para utilização em terapias de cicatrização de feridas.

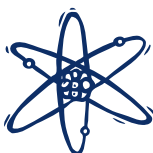
METODOLOGIA

O presente artigo foi desenvolvido a partir de pesquisas bibliográficas, trata-se de uma revisão da literatura de cunho qualitativo, onde foi realizado um levantamento envolvendo os estudos mais recentes sobre a Aloe vera e seus metabólitos em conjunto com o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados. Utilizou-se as bases de dados Science Direct e Pubmed para fazer o levantamento dos estudos envolvendo a temática escolhida. As pesquisas foram feitas na língua inglesa utilizando os seguintes descritores e palavras-chave: (“Aloe vera” AND “healing”), (“glucomannan” AND “healing”), (“Aloe vera” AND “nanotechnology”), (“Aloe vera” AND “nanocarriers”), (“glucomannan” AND “nanocarriers”), (“Aloe vera” AND “cyclodextrins”), (“glucomannan” AND “cyclodextrins”). Foi estabelecido um período de tempo entre 2017 e 2021 para seleção dos estudos.

Foram incluídos os artigos que abordavam diretamente sobre a temática estabelecida, envolvendo estudos experimentais e clínicos sobre as aplicações da A. vera e glucomanano em um sistema nanoestruturados para aplicações em terapias de reparação de danos teciduais. Foram desconsiderados artigos que estivessem fora do período de tempo estabelecido, que o foco de estudo fosse outro ativo, que não abordasse sobre nanotecnologia ou associação com nanocarreadores e que o manejo clínico não era voltado ao tratamento de cicatrização de feridas.

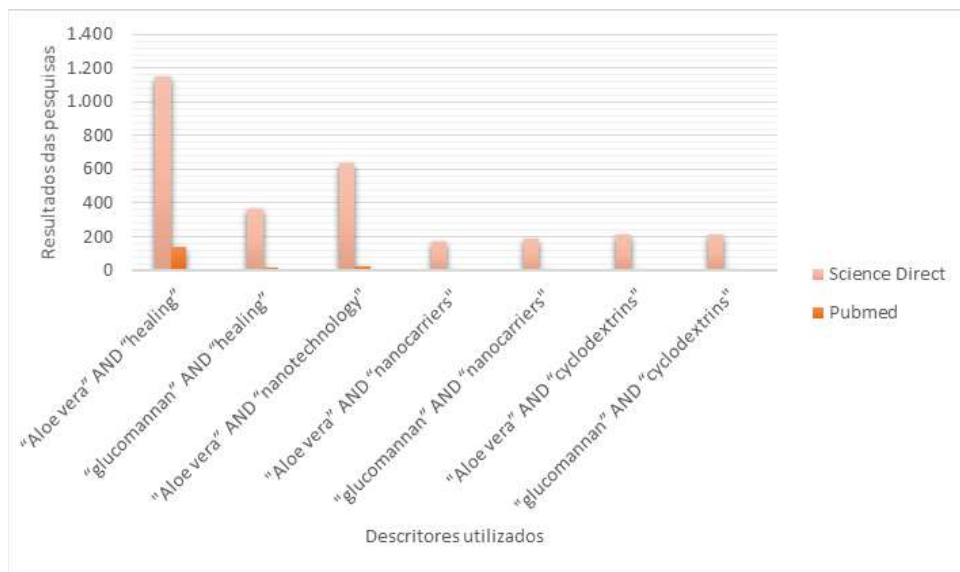
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento bibliográfico feito nas bases de dados, foram escolhidos um total 30 artigos para leitura completa, e ao final, 25 estudos foram escolhidos para compor esta pesquisa



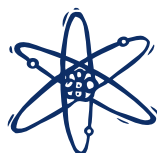
Estimulando pesquisadores

seguindo os critérios previamente estabelecidos. Os números de estudos encontrados ao todo a partir das buscas com os descritores escolhidos foi bastante expressiva, apresentando uma quantidade significativa de resultados. Contudo, maior parte das pesquisas não envolviam diretamente o tema abordado neste estudo e, portanto, foram desconsiderados. Observou-se também que a base de dados Science Direct apresentou um número bem superior de resultados ao comparar com o Pubmed.



Glucomanano derivado da Aloe vera

As plantas pertencentes ao gênero Aloe são utilizadas há mais de 2000 anos na medicina popular. Trata-se de vegetais de possível origem africana e pertencentes a família botânica Liliaceae. Dentre as espécies mais conhecidas e utilizadas pelo homem podemos destacar a Aloe vera, Aloe barbadensis, e Aloe arborescens, estas e muitas outras destacam-se por possuírem diversos compostos provenientes do seu metabolismo secundário que são dotados de diversas atividades biológicas. Suas propriedades naturais permitiram seu uso no tratamento de doenças como, por exemplo, constipação,



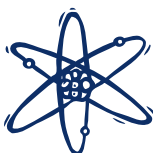
Estimulando pesquisadores

asma, doenças pépticas e também para a cicatrização de feridas (KIM et al., 2017).

A Aloe vera é uma planta xerófita, arbustiva e assemelha-se a um cacto, com folhas carnudas e espinhosas preenchidas por um gel viscoso. Historicamente, esta espécie botânica se destaca por ser utilizada nos países africanos para tratar principalmente doenças de pele. Além disso, é a espécie mais comercialmente relevante, sendo utilizada na tradição chinesa, indiana e japonesa, essencialmente com finalidade estética pelas mulheres. Este ponto é o principal marco do início da utilização desta planta para tratar e embelezar a pele. Dessa forma, não só a A. vera, como muitas outras pertencentes ao mesmo gênero, ganharam reconhecimento como ativos terapêuticos por todo o mundo, dominando principalmente a região ocidental. Estes fatos despertaram o interesse da indústria, que começou a explorar e pesquisar os valores medicinais da A. vera (KUMAR et al., 2019).

O gel de babosa como é popularmente conhecido, possui uma vasta aplicação no campo cosmético por possuir uma gama de atividades biológicas. Neste gel está presente os ativos de maior interesse e que proporcionam a A. vera todo seu potencial terapêutico. Rica em mais de 200 compostos bioativos como aminoácidos, vitaminas, enzimas, minerais, açúcares, taninos e saponinas, aumentando ainda mais o interesse nesta planta. Quanto as suas propriedades químicas, destaca-se por possuir Vitamina A, C, E e beta caroteno, potentes ativos com atividade antioxidante, além disso, muito rica em açúcares como monossacarídeos (glicose e fucose) e polissacarídeos (glucomanos e polimannose) (DEBJIT et al., 2019).

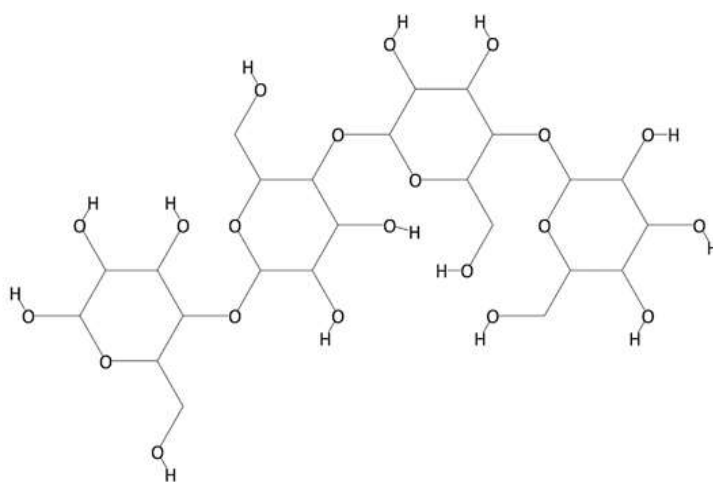
Os polissacarídeos com diversos tipos estruturais são as principais macromoléculas constituintes da polpa, estes compostos possuem diversas ações biológicas que estão diretamente correlacionadas com sua composição química: peso molecular, ligações glicosídicas, grupos funcionais, conformação e ramificação (SHI et al., 2018). Estruturalmente o glucomanano possui ligação de glicosídeo ligada a D-manose e D-glicose em uma proporção de 1.6:1, possuindo uma cadeia ligeiramente ramificada na sua porção beta, um grupo acetil ligado as unidades de sacarídeos que abrangem toda a molécula e apresentando uma faixa de peso molecular de 666.6 g/mol (TESTER; AL-GHAZZEWI,



Estimulando pesquisadores

2017). É um composto com alta solubilidade em água e baixa toxicidade, tornando-o biocompatível. Além disso, por possuir principalmente manose e glicose, são considerados biologicamente carboidratos ativos. São capazes de atrair água por meio de ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals, conferindo a esta molécula uma excelente capacidade de retenção de água (CHEN et al., 2018).

Figura 1 – Estrutura bidimensional (2D) do Glucomanano



Fonte: Elaborado pelo autor através do Biovia Discovery Studio, 2020.

Hoje, o glucomanano é utilizado principalmente como suplemento dietético ajudando na perda de peso, diabetes, arteriosclerose, constipação, além de ser utilizado na medicina tradicional para queimaduras e outras doenças dermatológicas (LI et al., 2019). Além disso, estudos realizados por Tester & Al-Ghazzewi (2017) relatam um efeito imunomodulador do glucomanano, que por conter em sua estrutura resíduos de manose podem ser reconhecidos pelo organismo, podendo influenciar no estado inato das respostas imunológicas.

Quanto ao seu efeito sobre o processo de cicatrização da pele é reconhecido que o glucoma-



Estimulando pesquisadores

nano tem a capacidade de estimular os fatores de crescimento de fibroblasto, melhorando a atividade e proliferação celular consequentemente estimulando a produção de colágeno. Juntamente a isso, há também capacidade de promover não só um efeito local, mas também sistêmico melhorando assim a conjuntura epidermal que tenha sofrido alguma lesão. Dessa forma, Tester e Al-Ghazzewi (2017) também relataram a prevenção do surgimento de doenças atópicas através do consumo desse polissacarídeo, sendo capaz de suspender a produção de IgE evitando a ocorrência de dermatites. O poder de cicatrização do glucomanano advém da sua ação elevando os números de fibroblastos em decorrência do aumento da estimulação de proteínas secretoras de FGF, resultantes da desgranulação plaquetária, nesse sentido, há também uma atividade muito importante destes compostos: o aumento da angiogênese, uma das etapas mais importantes no processo de cicatrização (GIRSANG et al., 2020).

Anatomofisiologia da pele e permeação cutânea

A pele é um órgão multicamadas apresentando principalmente a função de barreira, separando as estruturas internas do meio externo. Dessa forma, se apresenta como a primeira linha de defesa do organismo além desempenhar outros papéis cruciais como: hidratação, proteção contra produtos químicos e patógenos, inicialização da síntese de vitamina D, excreção e regulação térmica (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2017). Esta importante estrutura apresenta três camadas que por sua vez são constituídas por várias subcamadas e anexos: epiderme (externa), derme (intermediária) e hipoderme (mais profunda). Estruturalmente, a epiderme é composta por várias células epiteliais sobrepostas que formam suas diversas subcamadas classificadas em: germinativa ou basal, espinhosa, granulosa e córnea (TOTTOLI et al., 2020).

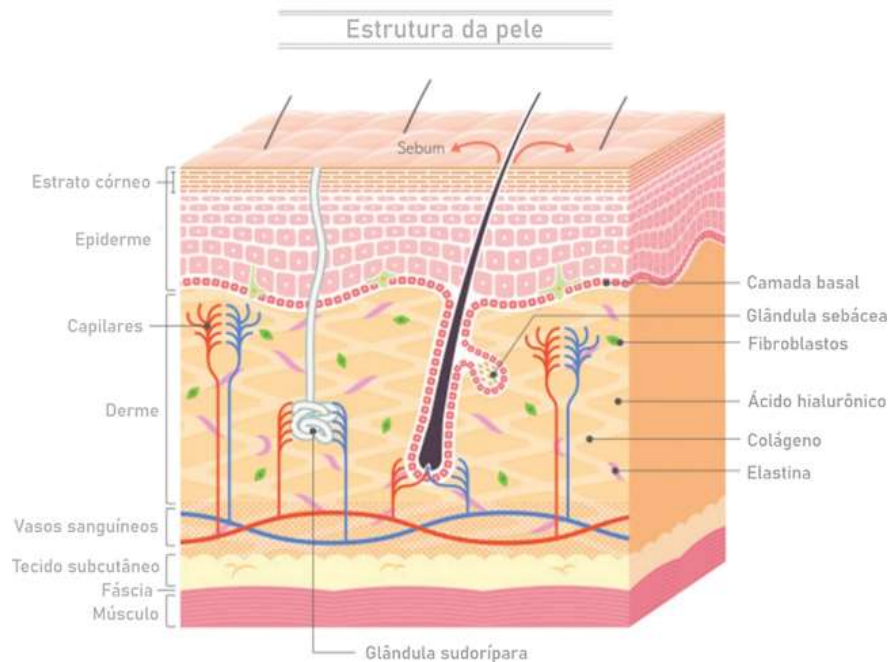
Na estrutura epidermal há a presença de células como queratinócitos, melanócitos, células de Langherans e células de Merkel. A região de derme é mais profunda sendo constituídas por tecido conjuntivo, denso e irregular (KIERZENBAUM & TRES, 2012). Nesta região estão presentes as



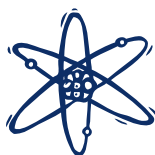
Estimulando pesquisadores

fibras de colágeno e elastina e células como fibroblastos, responsáveis por promover a sustentação da pele e desempenhando papéis fisiológicos e patológicos relacionados ao tecido cutâneo. Apresenta três regiões: superficial ou papilar, profunda ou reticular e adventricular. A tela subcutânea também denominada de hipoderme é um órgão endócrino desempenhando diversos papéis fisiológicos importantes (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2017).

Figura 2 – Representação esquemática das camadas estruturais da pele



Grande parte das alterações cutâneas ocorrem na derme que é composta por uma densa camada de matriz extracelular (MEC), esta estrutura auxilia fornecendo suporte para as células da pele. Ao atingir a idade adulta alguns processos tornam-se maduros, é o caso do estrato córneo (EC), matriz de colágeno e elastina, funções imunológicas e tecido subcutâneo. O colágeno torna-se maior

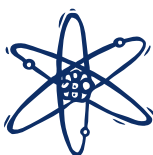


Estimulando pesquisadores

e mais denso e os fibroblastos são mais abundantes na região papilar da derme. Essas proteínas são sintetizadas pelos fibroblastos, sendo menos frequente nos adultos que apresentam divisão celular reduzidas. Nesta situação, os processos mitóticos ocorrem mais devido a uma solicitação aumentada como em casos de sobrecarga funcional e lesões teciduais (ALDAG; TEIXEIRA; LEVENTHAL, 2016). Ao chegar dos 30 anos de idade há uma considerável diminuição na síntese de colágeno, dando início ao processo de envelhecimento, visto que à medida que a idade avança há a diminuição na multiplicação celular e diminuição da função dos fibroblastos o que dificulta a síntese e atividade de proteínas (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Por ser a primeira linha de defesa dos organismos contra o meio externo, a pele possui uma baixa permeabilidade e elevada resistência a entrada de moléculas estranhas. Essa permeabilidade, por sua vez pode ser influenciada por diversos fatores como: fisiologia, idade, etnia, local anatômico, sexo e patologias (HAN; ROAN; ZIEGLER, 2017). O EC apresenta-se como a principal barreira à penetração cutânea de substâncias e microrganismos. Esta camada possui essas propriedades por ser considerada um manto hidrolipídico, constituída por sebo que vai sendo secretado, suor, bactérias e células mortas da pele. O tegumento regula o fluxo de moléculas de água para o interior e exterior do organismo, bem como o influxo de pequenas moléculas lipofílicas de baixo peso molecular (SOARES et al., 2015).

Dessa forma, uma molécula pode ser considerada potente em relação a sua capacidade de penetração quando é suficientemente lipofílica sendo capaz de atravessar o EC, mas possui hidrofília para ultrapassar a epiderme viável, derme e conseguir alcançar a corrente sanguínea. Além disso, essas moléculas devem apresentar um baixo peso molecular <500 daltons, ponto de fusão à 200°C, não ser irritante nem imunogênica (ČUŘÍKOVÁ et al., 2017). As moléculas lipofílicas são capazes de penetrar através do EC pelas vias intracelular e intercelular, já as moléculas hidrofílicas conseguem atravessar através dos poros de passagem (foliculos pilosos e glândulas sudoríparas). Portanto, a penetração pelas membranas depende diretamente da solubilidade dos ativos, onde quanto menor o



Estimulando pesquisadores

coeficiente de partição óleo/água menor a penetração, à medida que quanto mais lipossolúvel maior a capacidade de permeação. Contudo, é ideal a utilização de substâncias que se solubilizem tanto em água quanto em lipídeos (ALVES, 2015).

Diversos fatores podem influenciar na penetração cutânea, podendo citar, por exemplo, a área de superfície da pele, tempo de contato da formulação com a pele e a variação da permeabilidade cutânea (GIRSANG et al. 2020) Este processo de penetração nos tecidos ocorre através de transporte passivo, após a dissolução dos ativos em seu sistema de liberação permitindo sua difusão na superfície da pele. Além disso, para essa via de penetração é imprescindível que os ativos, para que possam penetrar e permear, devam ter maior atração pela pele do que pelo seu veículo (YOKOTA & KYOTANI, 2018). Dessa forma, existem alguns fatores preponderantes à absorção cutânea: se é uma pele íntegra ou não, a natureza dos ativos (hidrossolúvel ou lipossolúvel), o veículo utilizado e o local de aplicação, existência de folículos pilosos, concentração do extrato córneo, grau de hidratação da pele e período de permanência (ZSIKÓ et al., 2019).

Tratamento de danos teciduais

A cicatrização de feridas é um processo evolutivo que foi conservado por ser essencial para a sobrevivência de todos os organismos mais complexos, trata-se de eventos que visam substituir um tecido lesado por um tecido conjuntivo vascularizado (DOLATI et al., 2020). Agentes agressores são capazes de gerar modificações moleculares em células e tecidos o que resulta em lesões morfológicas. Para o reparo dessas lesões, as células podem gerar respostas, através de diversos mecanismos, que inclui a interação de fatores de crescimento, citocinas e outras diversas células, e todos esses processos visam torna-las mais resistentes e adaptadas (BRASILEIRO, 2016).

Este processo de reparo tecidual é constituído por quatro fases: hemostasia, inflamação, proliferação e tecido de remodelação. Uma cascata de cura que envolve diversos elementos celulares ativando as vias da coagulação e inflamação, bem como a ativação de células como fibroblastos, que-

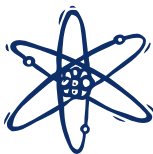


Estimulando pesquisadores

ratinócitos, células endoteliais, neutrófilos, monócitos, macrófagos, linfócitos e células dendríticas (SINGH; YOUNG; MCNAUGHT, 2017). As lesões teciduais possuem uma grande variedade de causas como, por exemplo, cirurgias, feridas, pressão, queimaduras, cortes e em condições patológicas como diabetes e doenças vasculares. Além disso, essas lesões são classificadas em agudas quando o processo de reparo é organizado e adequado resultando na restauração sustentada da integridade anatômica e funcional. E crônicas quando não é possível alcançar uma integridade anatômica e funcional ideal (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010).

Em um processo de cicatrização por primeira intenção há inicialmente uma reação inflamatória, liberando mediadores originados do coágulo de fibrina, e liberado pelos macrófagos, são eles: a Interleucina 1 (IL-1) e o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α). Há então a chegada das citocinas que ativam as células endoteliais, favorecendo a adesão de leucócitos, resultando em vasodilatação arteriolar e migração destes leucócitos para área do coágulo e para a MEC, nas bordas da ferida (MOHAMMADI et al. 2019). A partir disso, começam a fagocitar o coágulo dando início a produção de tecido cicatricial com a proliferação de fibroblastos que depositam grandes quantidades de proteoglicanos e colágeno tipo III, simultaneamente a isso, há a formação de novos capilares (angiogênese). Este processo é desencadeado quando o tampão hemostático é formado e as plaquetas começam a liberar fator de crescimento fibroblástico básico (FGFb) e Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), e toda a ferida começa a apresentar uma rede de vasos saudáveis. Este novo tecido rico em capilares sanguíneos, substitui totalmente o coágulo por um tecido fibroso, rosado, vascular e rico em colágeno do tipo II e III denominado como tecido de granulação (KIM et al., 2017).

Diante disto, pode-se perceber que o processo de cicatrização é bastante complexo, envolvendo diversas vias de sinalização com a participação de um grande leque de mediadores químicos. Assim, a partir do conhecimento e aprofundamento acerca do mecanismo de reparo tecidual, muitas terapias que objetivam aprimorar e potencializar o processo de cicatrização de lesões estão sendo desenvolvidas (PARK et al., 2018). Dessa forma, há atualmente as terapias convencionais que visam



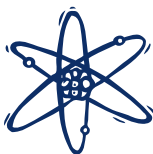
a formação de cicatriz sem levar em consideração as alterações estéticas e funcionais do anexo cutâneo. Porém, há também as terapias regenerativas, uma área relativamente recente e que visa restaurar os tecidos a sua função original, restabelecendo células danificadas e sem deixar cicatriz (MARTINELLO et al., 2018).

Fatores de crescimento no processo de cicatrização

Avanços e pesquisas recentes em envelhecimento e cicatrização de feridas levaram ao desenvolvimento de produtos inovadores como os dermocosméticos. O diferencial destes produtos é devido a propriedade de serem dotados de ativos capazes de alcançar as camadas mais profundas da pele, em especial a região de derme onde encontra-se os locais alvo para ação de seus ativos. A popularidade destes produtos é surpreendente, e se deve aos seus efeitos positivos na aparência e saúde da (ISHIHARA et al., 2018).

Dessa forma, são atualmente considerados uma alternativa perfeitamente viável para tratamentos médicos invasivos. Muitos desses produtos dermocosméticos fazem uso de compostos biologicamente ativos, dotados de atividades e capazes de modular respostas fisiológicas dentro do organismo. Dentre os ativos aplicados nas terapias dermatológicas e que objetivam propor uma melhor condição e saúde para a região de tegumento, vem emergindo o uso de Fatores de Crescimento (FC), que são peptídeos produzidos pelo próprio organismo, capazes de regular a homeostase da pele e se apresentam como uma terapia promissora (PARK; HWANG; YOON, 2017).

O avanço nos conhecimentos do papel dos FC na cicatrização de feridas despertou grande interesse no papel potencial dessas moléculas no reparo e remodelação das estruturas da pele. Como já foi mencionado, o processo de reparo tecidual é controlado pela interação de fatores de crescimento com células específicas receptoras de superfície. Dessa forma, essas interações estimulam a migração celular, desencadeiam a angiogênese, epitelização, formação de MEC e remodelação no local



Estimulando pesquisadores

lesionado (HADMED & CASTILLO, 2016). Diante do conhecimento destes processos fisiológicos, vários FC foram investigados para tratar a cicatrização de feridas, podendo citar, por exemplo, o Fator de Crescimento Epidermal (EGF), Fator de Crescimento de fibroblastos (FGF), Fator de Crescimento transformador beta (TGF β) e fator de Crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (TOTTOLI et al., 2020).

Fatores de Crescimento e citocinas atuam diretamente na biossíntese de colágeno e elastina, sendo estas moléculas essenciais no fornecimento de força e sustentação para os tecidos. As fibras elásticas, são constituídas por um núcleo de elastina reticulada dentro de microfibrilas à base de fibrina, estes componentes secundários da derme que fornecem elasticidade e maior resistência a tração (SINGH; YOUNG; MCNAUGHT, 2017). Durante o processo de envelhecimento e pelos danos causados em decorrência do estresse oxidativo, as células perdem a capacidade de se autoestimular, ou seja, através da ação desencadeada pelos FC endógenos que estimulam células como, queratinócitos, fibroblastos e histiócitos (ALDAG; TEIXEIRA; LEVENTHAL, 2016). A partir disso, esses FC acabam estimulando outras células como os melanócitos, levando a hiperpigmentação da pele. Como resultado, há a necessidade de ‘suplementar’ os tecidos através de formulação cosméticas (KHAVKIN; ELLIS, 2011).

Dessa forma, vários estudos demonstraram que FC quando aplicados topicamente, promovem o rejuvenescimento da pele, além disso, atuam como potentes agentes no processo de cicatrização. Contudo, apesar da aplicação tópica apresentar resultados satisfatórios e eficazes, algumas outras problemáticas surgiram acerca da capacidade de penetração e permeação desses peptídeos para alcançar a região de derme (KIM et al., 2018). Outra barreira encontrada está relacionada a estabilidade desses compostos, pois sofrem rápida degradação de fatores proteolítico. Devido a isso, muitos estudos ainda buscam a combinação de biomateriais com FC, para formular um transporte adequado e preservar a integridade e estabilidade desses ativos (PARK; HWANG; YOON, 2017).

Essas barreiras para aplicação dos Fatores de Crescimento, se dá em decorrência principal-

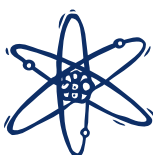


Estimulando pesquisadores

mente das suas características físico-químicas e estruturais, visto que são dotados de um alto peso molecular em torno de >15.000 Da o que limita sua capacidade de penetrar no estrato córneo, além de serem compostos hidrofílicos. Moléculas maiores que 500 Da geralmente não conseguem penetrar no EC e atingir as células viáveis no estrato basal (ALDAG; TEIXEIRA; LEVENTHAL, 2016). Em decorrência disto, a rota de entrada dessas moléculas se dá através dos folículos capilares, glândulas sudoríparas ou pela pele não íntegra. Pensando nisto, o foco da cosmética está em mimetizar esses compostos endógenos para a produção destes FC como proteínas nanoencapsuladas por meio da engenharia genética através das técnicas de recombinação gênica de bactérias. Além disso, há também a alternativa de se buscar em outras fontes, como no reino vegetal, por compostos bioativos que mimetizem a ação desses peptídeos, como é o caso do Glucomanano (ZAREI & SOLEIMANINEJAD, 2018).

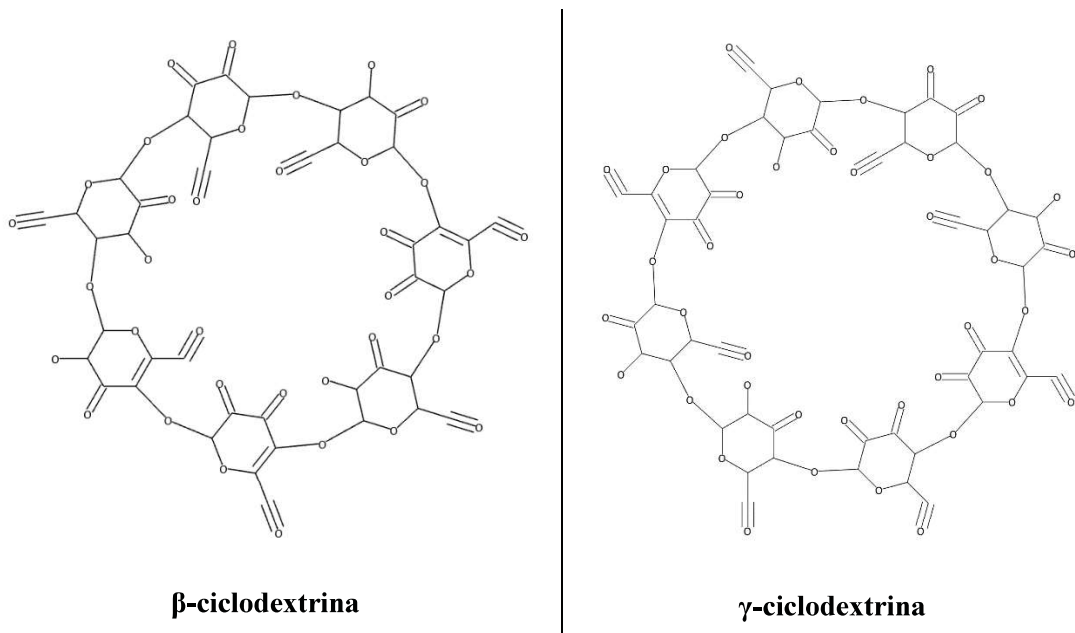
Ciclodextrinas como promotores de penetração

As ciclodextrinas foram descobertas e isoladas no ano de 1891, originadas a partir da degradação enzimática do amido por meio de bactérias que produzem a enzima ciclodextrina-glicosil-transferase, onde diversas espécies bacterianas são utilizadas para a síntese desses oligossacarídeos cíclicos. Estruturalmente, as CDs são caracterizadas por possuir uma estrutura cíclica formada pela ligação de seis a oito moléculas de glicose, dessa forma, se subdividem em três tipos principais de acordo com sua estrutura química: α - (alfa), β - (beta) e γ - (gama) CDs (TIAN et al., 2020). Contudo, essas estruturas se destacam por possuírem uma cavidade interna lipofílica e externamente hidrofílica, o que tornou possível a introdução de moléculas hidrofóbicas compatíveis com o tamanho das CDs dentro desta cavidade, podendo então formar complexos de inclusão a partir de ligações não covalentes entre as duas estruturas. A partir disso, sua aplicação em diversos campos industriais se tornou bem ampla, sendo utilizadas na indústria farmacêutica, alimentícia, agroquímica e de cosmé-



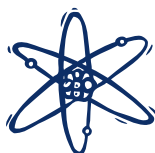
ticos (FERREIRA, 2019).

Figura 3 – Estrutura bidimensional (2D) da β e γ -ciclodextrina



Fonte: Elaborado pelo autor através do Biovia Discovery Studio, 2020.

O grande interesse nessas moléculas nas últimas décadas está ligado à sua aplicabilidade em diversas áreas, principalmente em comparação a outros compostos de mesma natureza. As CDs podem ser produzidas em larga escala a partir de processos simples, baratos e fazendo uso da química verde, tudo isso graças aos avanços da biotecnologia. Dessa forma, possuem um menor custo e não levam a grandes impactos ambientais (CARNEIRO et al., 2019). Além disso, devido sua capacidade em formar complexos com outras moléculas, torna possível alterar as propriedades físico-químicas de suas moléculas hóspedes aumentando sua biodisponibilidade e solubilidade, sendo este um ponto chave de interesse para a indústria farmacêutica e alimentícia. Sua aplicabilidade na área cosmética e



alimentícia também se relaciona com sua baixa toxicidade e por agirem como promotores de penetração (ZARZYCKI; FENERT; GLÓD, 2016).

Esses oligossacarídeos cíclicos possuem diversas vantagens como: são dotadas de uma estrutura química bem definida levando a possibilidade de poder modifica-la para melhoramento, são biocompatíveis e dessa forma apresentam uma baixa taxa de toxicidade, existem diversos tipos de ciclodextrinas e que apresentam tamanhos variados em suas cavidades o que permite a complexação de moléculas com diferentes tamanhos. Com isso, as CDs se apresentam mais vantajosa com relação a outros nanocarreadores de diferentes origens (TIAN et al., 2020).

Para as formulações farmacêuticas, de modo geral, as CDs já possuem diversas utilidades como, por exemplo, melhorar a solubilização de fármacos por possibilitar a redução da sua forma cristalina intrínseca, melhorar a taxa de liberação de fármacos poucos solúveis em água onde sua passagem através das membranas biológicas é facilitada formando sistemas de liberação imediata, melhora a estabilidade do ativo protegendo-o contra reações de hidrólise, oxidação e fotodecomposição já que os agentes que levam a essas reações não irão conseguir interagir com o fármaco que esteja nanoencapsulado na CDs (PUGLIA; SANTONOCITO, 2019). Além disso, a presença do invólucro polimérico torna-a mais resistente contra degradação (CARNEIRO et al., 2019).

Nos últimos anos pode-se observar um aumento considerável de formas para aprimorar cosméticos, estes por sua vez têm como objetivo melhorar a estabilidade desses produtos e a penetrabilidade de ativos através da pele. Dessa forma, a partir de relatos científicos, as tecnologias de nanoencapsulamento se mostram inovadoras e promissoras para o avanço desta área. Esses fatos advêm de uma grande problemática que os cosméticos apresentam: a baixa permeabilidade dos ativos na pele (PIRES et al., 2019). Para isso, a abordagem dos nanocarreadores como promotores de penetração estão sendo estudadas como uma forma de superar essas limitações e poder tornar possível desenvolver produtos que sejam mais eficazes para combater problemas como, por exemplo, envelhecimento da pele. Diante disto, atualmente, já podemos observar a utilização das ciclodextrinas nessa área, mesmo



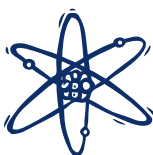
que ainda pouco explorada (YANG et al., 2020).

As CDs já possuem algumas aplicabilidades na cosmetologia, destacando-se especialmente para área da perfumaria que visa a nanoencapsulação de óleos essenciais (OEs) para liberação prolongada permitindo que o aroma seja dispersado por um maior tempo. Além disso, por serem compostos voláteis e sensíveis a temperatura, as CDs são aplicadas como proteção desses ativos contra degradação (FERREIRA, 2019). Alguns estudos já relatam a utilização dessas nanopartículas poliméricas para o nanoencapsulamento de ativos provenientes de plantas e que possuem alguma ação de interesse para a cosmetologia como: ação antioxidantes, rejuvenescedora, hidratante e clareadora. Em alguns testes realizados envolvendo as CDs, destacaram sua participação importante para estabilização de formulações como emulsões (ZARZYCKI; FENERT; GLÓD, 2016).

Neste sentido, diante de tudo que foi relatado e observado nas pesquisas selecionadas para este estudo de revisão, é possível afirmar que as ciclodextrinas se apresentam como moléculas promissoras com aplicabilidade no desenvolvimento de formulações que visam uma administração local (dérmica) como também transdérmica. É possível inferir também que o composto glucomanano, atuando de forma isolada ou em conjunto com outros ativos é um potencial agente para aplicabilidade no tratamento de lesões cutânea e processos de cicatrização.

CONCLUSÃO

A utilização de ambas as moléculas aqui debatidas como forma de potencializar esses tratamentos mostram-se bastante promissoras. Isto pode-se afirmar a partir dos dados relatados na literatura, onde o glucomanano possui um mecanismo de ação bastante elucidado sendo capaz de mimetizar uma ação biológica de moléculas endógenas como fatores de crescimento. Já as ciclodextrinas, graças a sua estrutura química, apresentam um invólucro polimérico e uma organização espacial de sua cadeia que permite que este nanocarreador tenha um caráter mais anfipático, além de seu tamanho diminuto, permitindo que ela possa penetrar através das camadas da pele e, dessa forma, podendo



carrear ativos que possuem dificuldade de alcançar camadas mais profunda.

Portanto, a partir deste estudo, pode-se afirmar que a utilização do glucomanano complexo a ciclodextrinas é favorável o pode garantir bons resultados. Para isso, torna-se necessário o seguimento da pesquisa com a realização de estudos *in vitro* e *in vivo*, para que assim possa ser possível observar a real atividade desses complexos formados frente ao processo de cicatrização e se os resultados irão de encontro ao que se estima na literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDAG, Caroline; TEIXEIRA, Diana Nogueira; LEVENTHAL, Phillip s. Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: a review of the literature. *Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology*, v. 9, n. 9, p. 411-419, 2016.

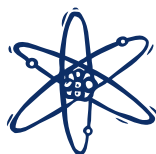
ALVES, Natália Cristina. Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica. *Amazônia: science & health*, v. 3, n. 4, p. 36 a 43-36 a 43, 2015.

BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K.; SILVA, D. P. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. *Revista Saúde em Foco*, v. 1, n. 11, p. 1221-33, 2019.

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo - Patologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2016.

CARNEIRO, Simone Braga et al. Cyclodextrin–drug inclusion complexes: In vivo and in vitro approaches. *International journal of molecular sciences*, v. 20, n. 3, p. 642, 2019.

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.

ČUŘÍKOVÁ, Barbora Amélie et al. Simplified stratum corneum model membranes for studying the effects of permeation enhancers. *International journal of pharmaceutics*, v. 534, n. 1-2, p. 287-296, 2017.

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.

DOLATI, Sanam et al. Prospects for the application of growth factors in wound healing. *Growth Factors*, v. 38, n. 1, p. 25-34, 2020.

ESSA, Rasha; MOHAMED, N.; KANDEEL, Hanan. Effect of aloe vera gel versus normal saline on pain relief and healing process of episiotomy. *JHMN*, v. 70, p. 66-81, 2020.

FERREIRA, J. F. S. Nanoencapsulation of essential oils for cosmetic application. *Dissertação. Universidade de Coimbra*. 2019.

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.

GARCIA-ORUE, Itxaso et al. Nanotechnology-based delivery systems to release growth factors and other endogenous molecules for chronic wound healing. *Journal of Drug Delivery Science and Tech-*



nology, v. 42, p. 2-17, 2017.

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

GIRSANG, Rezky Sagita et al. Effect of Aloe vera Extracts towards the Fibroblast Number and Collagen Thickness on Clean Skin Wound Healing on *Rattus Novergicus*. *Systematic Reviews in Pharmacy*, v. 11, n. 5, p. 571-573, 2020.

HAMDAN, Suzana et al. Nanotechnology-driven therapeutic interventions in wound healing: potential uses and applications. *ACS central science*, v. 3, n. 3, p. 163-175, 2017.

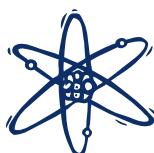
HAN, George; CEILLEY, Roger. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in therapy*, v. 34, n. 3, p. 599-610, 2017

HAN, Hongwei; ROAN, Florence; ZIEGLER, Steven F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunological reviews*, v. 278, n. 1, p. 116-130, 2017.

HUSEIN EL HADMED, Husein; CASTILLO, Rafael Fernandez. Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 15, n. 4, p. 514-519, 2016.

ISHIHARA, Jun et al. Laminin heparin-binding peptides bind to several growth factors and enhance diabetic wound healing. *Nature communications*, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2018.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. *Histologia básica*. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,



2017

KHAVKIN, Jeannie; ELLIS, David AF. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics*, v. 19, n. 2, p. 229-234, 2011.

KIERZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

KIM, Hyoung Ja et al. Concise synthesis of aloesone and aloesol natural products. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, v. 38, n. 10, p. 1121-1122, 2017.

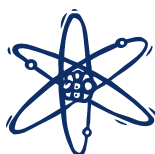
KIM, Yun Seop et al. Synergistic effects of hyaluronate–epidermal growth factor conjugate patch on chronic wound healing. *Biomaterials science*, v. 6, n. 5, p. 1020-1030, 2018.

KUMAR, Ramesh et al. Therapeutic potential of Aloe vera—A miracle gift of nature. *Phytomedicine*, v. 60, p. 152996, 2019.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. *Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LI, Jun-yi et al. A systematic review exploring the anticancer activity and mechanisms of glucomannan. *Frontiers in pharmacology*, v. 10, p. 930, 2019.

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.



MARTINELLO, T. et al. Allogeneic mesenchymal stem cells improve the wound healing process of sheep skin. *BMC veterinary research*, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2018.

MOHAMMADI, Zoheyr et al. The effect of chrysin–curcumin-loaded nanofibres on the wound-healing process in male rats. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, v. 47, n. 1, p. 1642-1652, 2019.

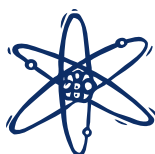
ORYAN, Ahmad et al. Healing potential of injectable Aloe vera hydrogel loaded by adipose-derived stem cell in skin tissue-engineering in a rat burn wound model. *Cell and tissue research*, v. 377, n. 2, p. 215-227, 2019.

PARK, Jin Woo; HWANG, Seung Rim; YOON, In-Soo. Advanced growth factor delivery systems in wound management and skin regeneration. *Molecules*, v. 22, n. 8, p. 1259, 2017.

PARK, Ye Ri et al. NF- κ B signaling is key in the wound healing processes of silk fibroin. *Acta biomaterialia*, v. 67, p. 183-195, 2018.

PIRES, Felipe Q. et al. Lipid nanoparticles as carriers of cyclodextrin inclusion complexes: A promising approach for cutaneous delivery of a volatile essential oil. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 182, p. 110382, 2019.

PUGLIA, Carmelo; SANTONOCITO, Debora. Cosmeceuticals: Nanotechnology-Based Strategies for the Delivery of Phytocompounds. *Current pharmaceutical design*, v. 25, n. 21, p. 2314-2322, 2019.



Estimulando pesquisadores

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.

SINGH, Shailendra; YOUNG, Alistair; MCNAUGHT, Clare-Ellen. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, v. 35, n. 9, p. 473-477, 2017.

SOARES, Margarida; VITORINO, Carla; SOUSA, João; PAIS, Alberto. Permeação cutânea: desafios e oportunidades. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 36, n. 3, p. 337-348, 2015.

TESTER, Richard; AL-GHAZZEWI, Farage H. Role of glucomannans in immunology. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, v. 20, p. 97-114, 2017.

TIAN, Bingren et al. The application and prospects of cyclodextrin inclusion complexes and polymers in the food industry: A review. *Polymer International*, v. 69, n. 7, p. 597-603, 2020.

TOTTOLI, Erika Maria et al. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 8, p. 735, 2020.

YANG, S. et al. Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: An updated review of delivery systems and characterization techniques. *International journal of cosmetic science*, v. 42, n. 1, p. 16-28, 2020.

YOKOTA, Junko; KYOTANI, Shojiro. Influence of nanoparticle size on the skin penetration, skin retention and anti-inflammatory activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the Chi-*



nese Medical Association, v. 81, n. 6, p. 511-519, 2018.

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.

ZAREI, Farshad; SOLEIMANINEJAD, Maryam. Role of growth factors and biomaterials in wound healing. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, v. 46, n. supl, p. 906-911, 2018.

ZARZYCKI, Paweł K. et al. Cyclodextrins-based nanocomplexes for encapsulation of bioactive compounds in food, cosmetics, and pharmaceutical products: principles of supramolecular complexes formation, their influence on the antioxidative properties of target chemicals, and recent advances in selected industrial applications. *Encapsulations*, p. 717-767, 2016.

ZSIKÓ, Stella et al. Methods to evaluate skin penetration in vitro. *Scientia Pharmaceutica*, v. 87, n. 3, p. 19, 2019.

