AVALIAÇÃO DE ÁREA DE RETRAÇÃO DE FERIDAS TRATADAS TOPICAMENTE COM NANOPARTÍCULAS DE ZINCO

Keizi Dayane de Lima (PIBIC/Fundação Araucária/UEPG), Leandro Cavalcante Lipinski (Orientador), e-mail: leandrolipinski@yahoo.com.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Medicina.

Ciências da saúde/cirurgia.

Palavras-chave: Nanotecnologia, cicatrização, zinco.

Resumo

A pesquisa de novos produtos com propriedades cicatrizantes é de grande relevância devido ao elevado custo para o sistema de saúde quando se considera o tempo prolongado de tratamento de úlceras por pressão e o uso de curativos especiais. Por isso o objetivo do trabalho foi avaliar o potencial cicatrizante de nanopartículas de zinco em feridas cutâneas de ratos. Foram utilizadas 45 fêmeas Wistar com peso aproximado de 250g divididas em 3 grupos (n=15): grupo controle (não tratado), ZnOC tratado com zinco convencional e NPsZnO tratado com zinco nanoparticulado. Uma lesão cutânea foi produzida na região cérvico-lombar de cada animal. Um dos grupos tratados recebeu diariamente solução tópica de zinco convencional e o outro, solução tópica de zinco nanoestruturado. Cinco animais de cada grupo foram sacrificados no 7º, 14º e 21º dia pós-lesão sendo também realizado imagens das lesões para análise de retração. A retração das áreas das feridas foi estatisticamente igual para os três grupos. Concluiu-se então que o tratamento das lesões não apresentou diferença estatística no processo de cicatrização em relação ao grupo controle.

Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, exercendo sua função como barreira entre o meio externo e interno. A cicatrização de feridas é um complexo evento fisiológico destinado a restaurar a função de barreira da pele e a homeostase, além de reduzir o risco de infecção e outras complicações (GAINZA *et al.,* 2015).

A pesquisa de novos produtos com propriedades cicatrizantes é de grande relevância quando se considera o tempo prolongado de tratamento de úlceras por pressão, a necessidade de serviços de enfermagem e uso curativos especiais que juntos elevam significativamente o custo para sistema de saúde (HAN *et al*., 2017).

O zinco (Zn) é um oligoelemento essencial para crescimento, proliferação e reparação celular (SHAOQIANG *et al*., 2009). É um mineral essencial necessário para a atividade catalítica de várias enzimas. Contribui para a síntese de proteína e DNA, função imune e proliferação celular (CEREDA *et al*.,2015).

A nanotecnologia farmacêutica é uma área que decorre da aplicação de nanossistemas para a liberação modificada de ativos, para tanto, uma possível melhora da ação desses ativos pode ser obtida com o emprego de sistemas nanoparticulados, que promovem a liberação controlada de fármacos em sítios de ação específicos, através da utilização de vetores. (CORADINI *et al.,* 2014).

O diabetes prejudica significativamente a homeostase de Zn, levando a deficiência sistêmica do mesmo, o que se propõe estar associado à cicatrização da

ferida. SHAOQIANG e colaboradores observaram em seu estudo um benefício significativo da aplicação tópica de Zn com ou sem outros componentes na cicatrização de feridas diabéticas ou não diabéticas. Os efeitos benéficos da aplicação tópica de Zn incluiam não apenas a correção da deficiência de Zn nos tecidos da ferida, mas também o aumento da angiogênese, a diminuição da resposta inflamatória e do crescimento bacteriano e o aumento de antioxidantes contra danos epiteliais e vasculares causados por diabetes, além de ser capaz de ampliar as funções do FGF.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é avaliar o potencial cicatrizante de nanopartículas de zinco em feridas cutâneas de ratos.

Materiais e Métodos

Os procedimentos com animais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) de acordo com o protocolo 12393/2017.

Trata-se de um estudo experimental prospectivo controlado em modelo animal. Foram utilizadas 45 fêmeas Wistar (*Rattus norvegicus*), com aproximadamente 3-4 meses de vida e peso aproximado de 250g, oriundas do Biotério Central da UEPG. Os animais foram marcados para identificação e mantidos individualmente em caixas próprias, com ração comercial e água, em ambiente com temperatura de 21ºC, com ciclo claro-escuro de 12 horas.

LESÃO CUTÂNEA

Os animais (n = 45) foram submetidos a jejum alimentar de 4 horas e hídrico de 2 horas antes dos procedimentos cirúrgicos e posteriormente foram anestesiados com cloridrato de cetamina (40 mg/kg) e cloridrato de xilazina (5 mg/kg) por via intraperitoneal. Em seguida foram pesados, posicionados em decúbito ventral e imobilizados em prancha plástica para demarcação de uma área quadrada (lado 2 cm) na região cérvico-lombar usando-se um molde padrão e uma caneta para marcação. A lesão cutânea foi criada seccionando-se o fragmento demarcado com auxílio de uma tesoura Metzembaum até a exposição da fáscia muscular. Ao término deste procedimento todas as lesões foram fotografadas.

Os animais foram divididos em 3 grupos (n = 15): grupo controle que não recebeu tratamento em suas lesões, o grupo ZnOC que recebeu óxido de zinco convencional e o grupo NPsZnO, o qual foi tratado com zinco nanoestruturado. A administração do fármaco foi por via tópica com aplicação de 1mL do medicamento sobre a lesão, sendo realizada uma vez ao dia durante 7 dias consecutivos, conforme cada grupo já descrito.

As feridas não foram cobertas com curativos e não houve aproximação dos bordos das mesmas, sendo efetuada a avaliação da cicatrização por segunda intenção.

Ao fim do efeito anestésico, os animais receberam água e ração comercial, permanecendo no biotério da Universidade Estadual de Ponta Grossa em gaiolas individuais, com temperatura, luminosidade e umidade controladas.

Nos dias 7, 14 e 21 pós-lesão, cinco animais de cada grupo foram submetidos à eutanásia, as lesões foram fotografadas a uma distância padrão e a área destas foi calculada através do programa ImageJ.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação Estatística foi realizada utilizando o programa IBM SPSS Statistics 2.0 pela análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações.

Posteriormente foi realizado o teste de Tukey, com intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$).

Resultados e Discussão

ÁREA DE RETRAÇÃO DA FERIDA

Os dados referentes à retração da área da ferida estão consubstanciados na Tabela 1.

Tabela 1 – Média e desvio-padrão da área cirúrgica dos animais do grupo controle, G2 e G3 no 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório.

Grupos	Dias		
	7	14	21
Controle	2,8915±(,811346)[a]	1,03517±(0,372437)[a]	0,30043±(,206953)[a]
ZnOC	4,7988±(1,263264)[b]	3,177±(0,683797)[b]	0,37125±(,125231)[a]
NPsZnO	4,0615±(,765258)[b]	1,3015±(0,731103)[a]	0,26125±(,129819)[a]

Fonte: O autor

As lesões dos animais sem tratamento apresentaram no 7º dia uma retração significativamente maior em relação aos grupos tratados com zinco convencional e nanoestruturado ($p < 0,05$). No 14º dia as áreas das feridas do controle foram estatisticamente iguais as do grupo NPsZnO ($p < 0,05$). Já no 21º dia todas as lesões apresentaram áreas estatisticamente iguais ($p < 0,05$).

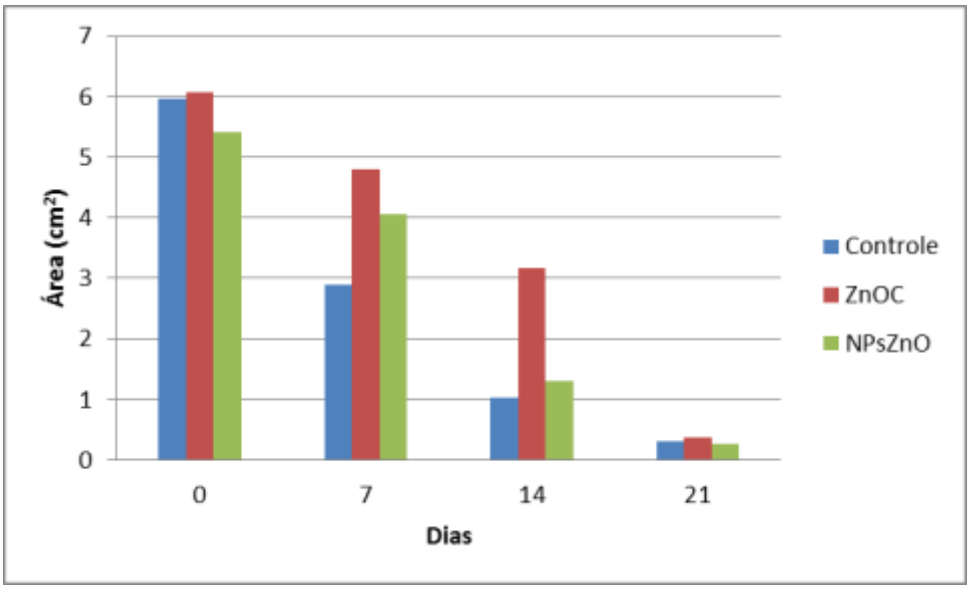


Figura 1 – Área média das feridas operatórias dos três grupos de animais estudados no 7º, 14º e 21º dias pós-lesão inicial.

Macroscópicamente não foi encontrada diferença significativa na retração da área da ferida entre os três grupos estudados, o que vai de encontro com a hipótese de que

o zinco nanoparticulado melhoraria o processo de reparo tecidual através de suas propriedades como: maior potencial para atravessar barreiras biológicas e capacidade de disponibilizar pequenas concentrações de fármaco no local de ação de maneira controlada e prolongada (TOCCO *et al*., 2012).

Conclusão

O uso de tratamento não potencializou o processo de cicatrização, afirmar que o grupo tratado com NPsZnO obteve um maior benefício no reparo tecidual não cabe no presente estudo, pois seus resultados não apresentaram superioridade estatística sobre os demais grupos testados.

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Leandro Cavalcante Lipinski, à Universidade Estadual de Ponta Grossa, que foi sede do projeto e proporcionou a estrutura necessária para a conclusão desse trabalho e à Fundação Araucária por seu incentivo ao desenvolvimento da pesquisa científica, meus sinceros agradecimentos.

Referências

CEREDA, E.; KLERSY, C.; SERIOLY, M. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 3, p. 167-174, 2015.

CORADINI, K. et al. Co-encapsulation of resveratrol and curcumin in lipid-core nanocapsules improves their in vitro antioxidant effects. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.88, n. 1, p. 178-185, 2014.

GAINZA, G. et al. Advances in drug delivery systems (DDSs) to release growth factors for wound healing and skin regeneration. **Nanomedicine**, v. 11, n. 6, p. 1551-1573, 2015.

HAN, G.; CEILLEY, R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in Therapy**, v.34, n. 3, p. 599–610, 2017.

SHAOQIANG, L. et al. Combined Use of Acid Fibroblast Growth Factor, Granulocyte Colony-stimulating Factor and Zinc Sulphate Accelerates Diabetic Ulcer Healing. **Journal of Health Science**, v. 55, n. 6, p. 910-922, 2009.

TOCCO, I. et al. Nanotechnology-Based Therapies for Skin Wound Regeneration. **Journal of Nanomaterials**, v. 2012, p. 1-11, 2012.