Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

A nanotecnologia no tratamento de feridas em pacientes com Diabetes Mellitus

Nanotechnology in the treatment of wounds in patients with Diabetes Mellitus

Nanotecnología en el tratamiento de heridas en pacientes con Diabetes Mellitus

Júlia de Aguiar Costa[1], Francisco Janeto Lopes Dantas Filho[2], Vanda Frota Coelho[3], Vinícius Diógenes Magalhães[4], Ana Cláudia de Brito Passos[5], Marta Maria de França Fonteles[6], Nirla Rodrigues Romero[7].

RESUMO

Objetivo: Verificar a efetividade da nanotecnologia no processo de cicatrização de feridas em pacientes diabéticos. **Métodos:** Revisão integrativa cujas bases de dados utilizadas foram PubMed, Scopus e EMBASE. Utilizou-se como pergunta norteadora: Qual a efetividade do uso da nanotecnologia na cicatrização de feridas em pacientes com diabetes mellitus?. **Resultados:** Inicialmente, foram selecionados 132 artigos, restando 120 após verificação de duplicação; os títulos e resumos foram analisados e 72 trabalhos foram excluídos. Por fim, 26 artigos foram excluídos após a leitura do artigo completo. Admitiram-se, para a análise final, 22 artigos. **Considerações finais:** Os estudos *in vivo* e o ensaio clínico mostraram que diversas nanotecnologias são potenciais promissores no tratamento de feridas em pacientes com DM. No entanto, são necessários mais estudos clínicos que irão realmente avaliar a efetividade dessas tecnologias a fim de se terem novas alternativas para o tratamento dessa condição.

Palavras-chave: Nanotecnologia, Diabetes Mellitus, Efetividade, Cicatrização.

ABSTRACT

Objective: To verify the effectiveness of nanotechnology in the wound healing process in diabetic patients.

Methods: Integrative review whose databases used were PubMed, Scopus and EMBASE. The guiding question used was: How effective is the use of nanotechnology in wound healing in patients with diabetes mellitus?. **Results**: Initially, 132 articles were selected, remaining 120 after checking for duplication; the titles and abstracts were analyzed and 72 works were excluded. Finally, 26 articles were excluded after reading the full article. Twenty-two articles were admitted for the final analysis. **Final considerations:** *In vivo* studies and clinical trials have shown that several nanotechnologies have promising potential in the treatment of wounds in patients with DM. However, further clinical studies are needed to truly evaluate the effectiveness of these technologies in order to have new alternatives for the treatment of this condition.

Keywords: Nanotechnology, Diabetes Mellitus, Effectiveness, Healing.

RESUMEN

Objetivo: Verificar la efectividad de la nanotecnología en el proceso de cicatrización de heridas en pacientes diabéticos. **Métodos:** Revisión integrativa cuyas bases de datos utilizadas fueron PubMed, Scopus y

[1] Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza - CE.

SUBMETIDO EM: 11/2024 | ACEITO EM: 12/2024 | PUBLICADO EM: 3/2025

EMBASE. Se utilizó la pregunta orientadora: ¿Qué tan efectivo es el uso de la nanotecnología en la cicatrización de heridas en pacientes con diabetes mellitus? **Resultados:** Inicialmente se seleccionaron 132 artículos, quedando 120 tras comprobar duplicaciones; Se analizaron títulos y resúmenes y se excluyeron 72 estudios. Finalmente, se excluyeron 26 artículos tras la lectura del artículo completo. Se admitieron 22 artículos para el análisis final. **Consideraciones finales:** Los estudios *in vivo* y el ensayo clínico demostraron que varias nanotecnologías tienen un potencial prometedor para el tratamiento de heridas en pacientes con DM. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos que realmente evalúen la efectividad de estas tecnologías para tener nuevas alternativas para el tratamiento de esta condición.

Palabras clave: Nanotecnología, Diabetes Mellitus, Eficacia, Cicatrización.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das patologias que mais cresce no mundo, sendo caracterizada como uma doença do sistema endócrino, sobretudo, pelos altos níveis de glicose no sangue, denominado de hiperglicemia, da qual converge os distúrbios metabólicos dispares (COLE JB e FLOREZ JC, 2020). Estima-se que, na atualidade, cerca de 500 milhões de indivíduos sofram com diabetes mellitus, com previsão de aumento desse número nos próximos anos (BURGESS JL, et al., 2021). Em pacientes com DM é comum a dificuldade em cicatrização de feridas, principalmente aquelas causadas pela própria doença, como a úlcera diabética e o pé diabético (CARVALHO V, et al., 2010). As feridas em pacientes diabéticos representam um desafio clínico significativo, frequentemente complicado pela neuropatia periférica e pela má circulação sanguínea associadas à doença. Esses fatores comprometem a capacidade do corpo de cicatrizar eficientemente, aumentando o risco de úlceras crônicas que podem levar a complicações sérias, como infecções e, em casos extremos, amputações. O tratamento eficaz requer uma abordagem multidisciplinar, focada no controle rigoroso da glicose, cuidados especializados com feridas e intervenções para melhorar a circulação, visando minimizar o impacto das feridas e promover a recuperação completa do paciente.

A nanotecnologia tem sido uma área de intensa pesquisa devido ao seu potencial para revolucionar diversos campos. Avanços significativos têm sido alcançados na manipulação e na fabricação de materiais em escala nanométrica, que são aproximadamente mil vezes menores que a largura de um cabelo humano. Esses avanços possibilitam o desenvolvimento de novos materiais com propriedades extraordinárias, como maior resistência, condutividade elétrica e capacidade de transporte de medicamentos de forma direcionada no corpo humano. À medida que a pesquisa continua a expandir os limites do conhecimento, a nanotecnologia promete transformar radicalmente como enfrentamos desafios tecnológicos e médicos no século XXI (ALENCAR MSM, et al., 2017).

Dessa forma, ela desempenha um papel promissor no tratamento de feridas em pacientes diabéticos, aproveitando os avanços na manipulação de materiais em escala nanométrica para melhorar os resultados terapêuticos. Nesse sentido, temos, como exemplo, materiais nanotecnológicos que podem ser projetados para liberar medicamentos de maneira controlada e direcionada nas áreas afetadas, o que é crucial dado o desafio da cicatrização lenta e da susceptibilidade a infecções em pacientes com diabetes. Além disso, revestimentos nanoestruturados podem ser aplicados em curativos para promover a regeneração de tecidos, minimizando o risco de complicações como úlceras crônicas. A nanotecnologia também oferece a possibilidade de desenvolver sensores integrados em curativos que monitoram continuamente o estado da ferida, permitindo intervenções precoces e personalizadas. Assim, ao integrar essas inovações, a nanotecnologia não apenas promete melhorar os resultados no tratamento de feridas em pacientes diabéticos, mas também abrir novas perspectivas para uma gestão mais eficaz e personalizada dessa condição complexa (BAI Q, et al., 2020).

Em pesquisas científicas são realizadas algumas metodologias de estudo para avaliar ou validar medicamentos e tratamentos. Dentre essas metodologias temos os estudos *in vivo*, inseridos na fase pré-clínica, e os estudos clínicos, os quais são imprescindíveis para o avanço das pesquisas. Estudos *in vivo*, termo que significa ´´no vivo´´ em latim, são aqueles conduzidos em animais, como camundongos, em

ambientes controlados para que sejam avaliadas algumas variáveis, por exemplo os efeitos colaterais, a toxicidade, a eficácia e a segurança, onde reduz-se a subjetividade na análise e na coleta dos dados. Por outro lado, os ensaios clínicos, são conduzidos em seres humanos e não apenas avaliam as variáveis supracitadas, mas também confirmam a viabilidade, dose eficaz e segurança de possíveis tratamentos que ainda não estão disponíveis na prática clínica (INSTITUTO BUTANTAN, 2021). Dessa forma, evidencia-se a importância desses dois tipos de estudos para o surgimento de novos tratamentos e para a melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, o presente estudo tem o objetivo principal de verificar, por meio de evidências clínicas, a efetividade da nanotecnologia no processo de cicatrização de feridas em pacientes diabéticos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A coleta de dados ocorreu entre os meses de Junho e Outubro de 2024 e foram utilizadas na seleção dos artigos, as seguintes bases de dados eletrônicos: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED/MEDLINE); SCOPUS e EMBASE, acesso através do Portal da CAPES. A elaboração da questão de pesquisa foi fundamentada na estratégia PICO, um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e

"Outcomes" (desfecho) (SANTOS CMC, et al., 2007). Neste estudo, o paciente (P) refere-se à pessoa com pé diabético, a intervenção (I) consiste no uso da nanotecnologia e o desfecho (O) cicatrizar a ferida. Ressalta-se que o terceiro elemento, ou seja, a comparação (C) não foi utilizada devido ao método de revisão.

A pergunta norteadora do estudo foi "Qual a efetividade do uso da nanotecnologia na cicatrização de feridas em pacientes com diabetes mellitus?". A estratégia de busca envolveu os descritores do Medical Subject Headings (MeSH) combinados com o operador booleano "AND" para todas as bases de dados, resultando na seguinte combinação: "diabetes mellitus" and "wound healing" and "nanotechnology" and "effectiveness".

Foram incluídos no estudo os artigos que atenderam aos seguintes critérios: visualização completa gratuita, visualização completa disponível através do Portal da CAPES e aqueles que estavam descritos em inglês, português ou espanhol. Além disso, foram incluídos todos os artigos que continham testes *in vivo* e/ou clínicos.

O resultado clínico de interesse consistiu em verificar a efetividade de formulações pelo uso da nanotecnologia; apesar dos estudos *in vivo* não representarem efetividade, eles foram incluídos no estudo devido a relevância destes para o desenvolvimento de ensaios clínicos. Aqueles que não utilizaram essa abordagem proposta não fizeram parte da amostra da revisão integrativa. Também foram excluídas todas as revisões de literatura encontradas e os artigos que tangenciam o tema proposto.

Para a extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi utilizada uma planilha própria para revisão integrativa elaborada pelos pesquisadores no Programa Excel. Inicialmente, a triagem dos artigos foi realizada de acordo com o título; em seguida, houve a análise dos resumos e, somente, os que foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão passaram para a última etapa. Por fim, a última etapa consistiu na análise integral dos artigos, sendo feita por dois pesquisadores independentes.

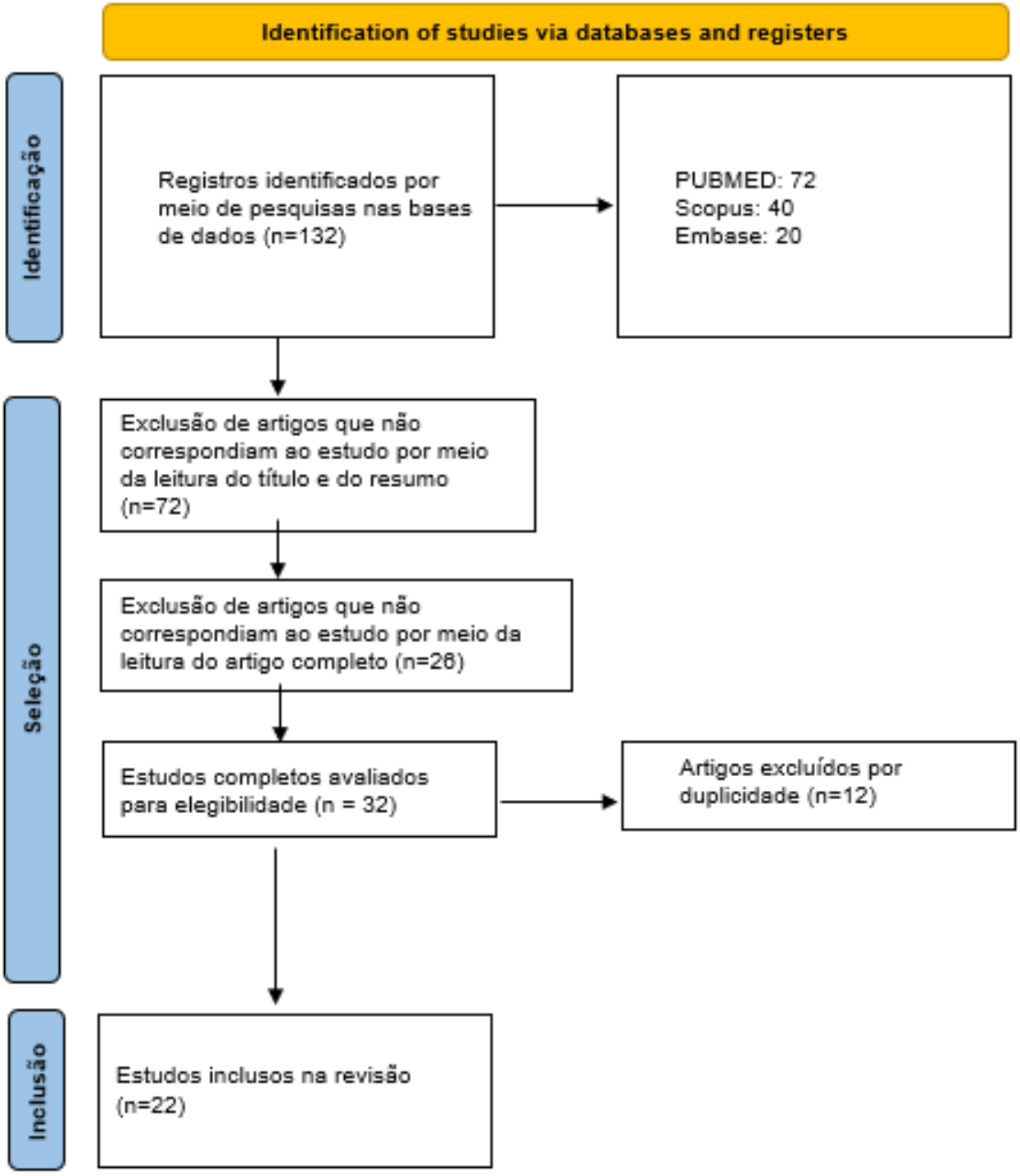
Após a triagem da análise integral, os textos dos artigos selecionados foram revisados e extraídos de forma padronizada por quatro autores, identificando-se autores, ano de publicação, nanotecnologia utilizada, principais resultados e conclusão.

RESULTADOS

Inicialmente, foram selecionados 132 artigos, restando 120 após verificação de duplicação. Em seguida, os títulos e resumos foram analisados e 72 trabalhos foram excluídos, pois não estavam no escopo da proposta da pesquisa, seja por serem tangenciais ao tema proposto ou apresentarem resultados

inconclusivos, por exemplo. Por fim, 26 artigos foram excluídos após a leitura do artigo completo, tendo em vista que estes não se enquadraram na pesquisa em algum dos tópicos apresentados ao longo do artigo.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).



Fonte: Costa JA, et al., 2024. Adaptado de Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA), 2020.

Portanto, 22 artigos foram selecionados para compor essa revisão, em que 21 artigos foram de ensaios *in vivo* e apenas 1 foi de ensaio clínico. No **Quadro 1** temos exposta uma síntese com os principais resultados

encontrados e a conclusão evidenciada nesses artigos.

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos.

Autores	Tipo	Nanotecnologia	Resultados principais	Conclusão
Wang H, et al	*In vivo*	Nanopartículas de citrato de polietilenoglicol co-N-isopropilacrilamida (PPCN) e Citrato de pantenol, citrato de polietilenoglicol co-N-isopropilacrilamida (PC-PPCN)	Feridas tratadas com PC-PPCN e PPCN exibiram taxas de fechamento significativamente mais rápidas quando comparadas a feridas tratadas com solução salina. No dia 21 após o ferimento, as feridas tratadas com PC-PPCN estavam completamente fechadas, enquanto aquelas tratadas com solução salina tinham 30% de área de ferida aberta restante.	As propriedades antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias e proangiogênicas do citrato de pantenol (PC) levam a uma aceleração do fechamento da ferida e à melhora da qualidade do tecido regenerado, pois as propriedades mecânicas e eletrofisiológicas são restauradas.
Panda DS, et al.	*In vivo*	Sistema nanoparticulado baseado em lecitina-quitosana carregado com berberina (BER-LC-CTS-NPs)	A coabitação dos dois componentes, quitosana e berberina tem um efeito benéfico no processo de cicatrização da ferida, como evidenciado pela maior taxa de fechamento da ferida no grupo que recebeu BER-LC-CTS-NPs. Ambos os componentes demonstraram auxiliar na cicatrização da ferida.	O estudo *in vivo* provou que a combinação de quitosana e berberina nas nanopartículas produz um efeito sinérgico quando se trata de cicatrização de feridas. O sistema nanoparticulado otimizado funciona reduzindo a inflamação, induzindo vasos sanguíneos e proliferação de fibroblastos e promovendo a deposição de fibras de colágeno maduras.
Younis NS, et al	*In vivo*	Nanopartículas de prata (AgNPs) produzidas pela cianobactéria *Synechocystis* sp	Após 21 dias de lesão da ferida, os ratos diabéticos não tratados ainda apresentaram uma ferida aberta, em contraste com os grupos tratados nos quais uma contração total das feridas foi alcançada.	Os AgNPs biossintetizados revelaram eficiência no processo de cicatrização de feridas em modelos de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. Fechamento mais rápido da ferida, aumento dos conteúdos de colágeno e um período de epitelização reduzido confirmaram a potência

Autores	Tipo	Nanotecnologia	Resultados principais	Conclusão
				de cicatrização de feridas de AgNPs.
Yahia E.A, et al	Clínico	Nanoprata composta de hidrogel (AgNPs)	Os resultados mostraram uma taxa de cicatrização mais rápida de úlceras no grupo de curativos à base de hidrogel/nanoprata da semana zero à terceira semana.	O curativo de hidrogel/nanoprata aumenta a cicatrização de feridas aumentando a taxa de reepitelização e contração da ferida, conforme observado pela redução mais rápida na área da ferida.
Teaima MH, et al.	*In vivo*	Nanofibras de quitosana modificadas com poliuretano carregadas com linezolida.	As porcentagens de contração da ferida nos grupos tratados com nanofibras de quitosana modificadas com poliuretano carregadas com diferentes concentrações de linezolida foram significativamente maiores, registrando 79,9%, 86,6% e 95,5%. Isso indica que a alta concentração de nanofibras proporcionou o melhor efeito, resultando em maiores taxas de contração da ferida.	Os dados mostraram que, comparado ao grupo controle, os grupos tratados com nanofibras eletrofiadas de poliuretano (TPU)/quitosana modificada tiveram uma maior contração da ferida e melhorias em parâmetros inflamatórios e antioxidantes, com o tratamento com linezolida.
Shahverdi S, et al.	*In vivo*	Andaimes nanofibrosos híbridos de poli(ácido láctico-co-glicólico)/fibroína de seda	Os resultados *in vivo* mostram que, como esperado, o fechamento da ferida foi expressivamente maior no grupo controle de ferida de andaime híbrido, visto que no 15º dia, houve diminuição significativa na porcentagem de fechamento da ferida no grupo controle da ferida do andaime híbrido quando comparado ao grupo controle da ferida positivo e ao grupo controle da ferida negativo.	Em modelos de feridas em ratos diabéticos, o andaime híbrido PLGA/SF reduziu significativamente a área da ferida, mostrando-se mais eficaz na cicatrização em comparação com os andaimes de SF puro e PLGA/SF.
Saha K, et al.	*In vivo*	Nanopartículas de céria carregadas em sua superfície com clindamicina (CLIN)	Em ratos induzidos por estreptozotocina, a contração da ferida foi de aproximadamente 60% após sete dias. Com a aplicação do medicamento puro, a área curada aumentou à medida que a concentração do	Conclusivamente, o nanocompósito de céria adsorvida ao fármaco preparado demonstrou potencial para funcionar como um fármaco tópico para

Autores	Tipo	Nanotecnologia	Resultados principais	Conclusão
			medicamento aumentava, melhorando a contração da ferida de 80% para 86%.	curar feridas diabéticas.
El-Lakany SA, et al.	*In vivo*	Andaimes nanofibrosos de zeína reticulados com óxido de grafeno (GOO) otimizados (GZS enxertados com cobre)	O grupo tratado utilizando a tecnologia de andaimes nanofibrosos de zeína reticulados com óxido de grafeno (GOO) otimizados (GZS enxertados com cobre) apresentou a maior porcentagem de contração da ferida. Além de ter uma quantidade de tecido fibroso, o que denota a transformação do tecido de granulação em tecido fibroso bem formado e, portanto, em um processo de cicatrização de feridas acelerado.	O GZS enxertado com cobre pode servir como curativos promissores para cicatrização eficaz de feridas em ratos diabéticos que potencialmente podem ser usados para tratar feridas tópicas em humanos.
Khazaeli P, et al.	*In vivo*	Nanofibras de ácido polilático/quitosana e nanoscaffolds de ácido polilático/quitosana contendo 30% de óleo de fígado de bacalhau	O grupo que fez uso dos nanoandaimes de ácido polilático/quitosana contendo 30% de óleo de fígado de bacalhau mostrou resultados significativamente melhores do que o grupo que usou, sozinho, a nanofibra ou o óleo de fígado de bacalhau.	Os nanoandaimes de ácido polilático/quitosana contendo 30% de óleo de fígado de bacalhau mostraram mais cicatrização e menos área de ferida no 14º dia e isso pode ser devido à permeabilidade e oxigênio suficiente para reparo do tecido.
Zan X, et al.	*In vivo*	Nanorrede metálica de polifenol de chá através da dopagem *in situ* do galato de epigalocatequina (EGCG)	O hidrogel (Gel/Zr) à base de proteínas, com íons metálicos (Zr^{4+}) e a nanorrede metálica de polifenol de chá através da dopagem *in situ* do galato de epigalocatequina (EGCG) foi altamente eficaz na cicatrização de feridas, especialmente em feridas crônicas diabéticas. Após 14 dias de tratamento, o teste *in vivo* demonstrou a promoção da recuperação da pele, com reepitelização, deposição de colágeno e angiogênese.	O teste *in vivo* demonstrou que o hidrogel exibiu rápida migração celular, forte efeito anti-inflamatório e excelente comportamento antioxidante, o que poderia remodelar muito os microambientes de feridas crônicas diabéticas e acelerar as taxas de cicatrização.
Wei X, et al.	*In vivo*	Nanoesferas de ácido láctico-co-glicólico (PGLA) modificadas com galactose e carregadas com Fe_3O_4	Foi calculada a área de fechamento da ferida e descoberto que F@GP melhorou significativamente a cicatrização da ferida em comparação com os outros grupos. No entanto, nenhuma diferença significativa	As descobertas sugerem que o F@GP eliminou efetivamente as células senescentes, restaurou as funções fisiológicas dos fibroblastos e

Autores	Tipo	Nanotecnologia	Resultados principais	Conclusão
			na cicatrização da ferida foi observada entre os grupos Fe3O4 e F@P.	promoveu a regeneração do tecido da ferida.
Anand S, et al.	*In vivo*	Tapetes nanofibrosos preparados por eletrofiação usando sericina de seda misturada com diferentes proporções de policaprolactona (PCL) e acetato de celulose (CA) carregado com ácido ferúlico (FA).	As descobertas mostraram que as nanofibras híbridas (combinadas a polímeros de CA e PCL) desenvolvidas poderiam efetivamente entregar o fármaco ao local da ferida por um período mais prolongado. As nanofibras carregadas com ácido ferúlico baseadas em seda feitas de PCL e CA tiveram um melhor efeito de cicatrização de feridas do que os grupos controle. Isso ocorreu devido às propriedades antioxidante e cicatrizante do ácido ferúlico.	A formulação de nanofibra desenvolvida teve excelentes propriedades de cicatrização de feridas em feridas induzidas em ratos diabéticos. Uma melhor capacidade de expansão dessa formulação pode levar à comercialização futura, e pode ser uma ferramenta eficaz para potenciais aplicações de cicatrização de feridas em pessoas diabéticas.
Correa VLR, et al.	*In vivo*	Nanopartículas de lecitina-quitosana carregadas com melatonina (MEL-NP) incorporadas em uma formulação tópica	No 14° dia, os ratos tratados com nanopartículas de lecitina-quitosana sem melatonina (EMP-NP) ou carregadas com melatonina (MEL-NP) apresentaram diferença significativa na redução da área da ferida quando comparados ao grupo tratado com formulação veículo (VF) e ao grupo tratado com melatonina livre.	As nanopartículas foram produzidas usando a proporção de lecitina-quitosana 1:1 e mostraram características satisfatórias, sendo eficientes para melhorar a cicatrização de feridas. Além disso, as nanopartículas de lecitina-quitosana carregadas com melatonina foram melhores para angiogênese e induziram mais deposição de colágeno, mesmo na fase proliferativa, resultando em uma cicatrização precoce da ferida.
Jeong S-H, et al	*In vivo*	Patch iônico TENG (iTENG) vestível, composto de um TENG totalmente extensível, um fio e um patch, que pode ser usado para acelerar a cicatrização de feridas.	As feridas tratadas com estimulação elétrica via patch iTENG cicatrizaram rapidamente no estágio inicial em comparação aos grupos controle e Gel. Quatorze dias após a procedimento, as feridas no grupo Gel-TENG diminuíram significativamente em tamanho em comparação com aquelas no	Em estudos in vivo, a estimulação periódica com o patch iTENG acelerou o fechamento da ferida, que ocorreu cerca de 3 vezes mais rápido no grupo tratado com iTENG do que nos grupos Gel e controle. Além disso, uma

Autores	Tipo	Nanotecnologia	Resultados principais	Conclusão
			grupo Gel e no grupo controle. Além disso, esses resultados implicam uma promoção da deposição de colágeno em feridas diabéticas modulando e ativando a atividade dos fibroblastos.	tendência para recuperação simétrica de feridas sem qualquer formação indesejada de cicatriz foi alcançada.
Han BW, et al.	*In vivo*	Proteínas Sonic hedgehog (Shh) conjugadas em biopolímeros individuais de ácido hialurônico para gerar clusters de proteínas multivalentes em proporções definidas.	A redução significativa na área da ferida foi mais evidente no 10° dia, quando as feridas tratadas com conjugados Shh multivalentes (mvShh) eram aproximadamente metade do tamanho daquelas tratadas com Shh não conjugado. O grupo de tratamento com mvShh teve um tempo médio para fechamento da ferida que foi 6,9 dias menor do que os controles do veículo.	O uso de conjugados de polímeros em nanoescala para apresentação multivalente de Shh pode aumentar significativamente a eficácia terapêutica para acelerar a cicatrização de feridas em comparação com uma concentração equivalente de Shh não conjugado. Foi demonstrado que a conjugação multivalente aumenta a potência e o desempenho terapêutico de Shh nesse contexto.
Zehra M, et al	*In vivo*	Curativos eletrofiados liberadores de oxigênio à base de policaprolactona (PCL)	A coloração H&E revelou que o tratamento com PCL-SPC foi eficaz na melhoria da arquitetura da epiderme e da derme em comparação aos grupos controle PCL e placebo, o que indica melhor epitelização e recuperação da ferida no grupo de tratamento PCL-SPC..	A estratégia demonstrou potencial em modelos de ratos diabéticos, oferecendo uma abordagem promissora para tratar a hipóxia crônica em feridas difíceis, com viabilidade para uso clínico após mais testes.
Hekmat M, et al.	*In vivo*	Fotobiomodulação (PBM) e nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas carregadas com curcumina (CUR) (SPIONs), sozinhas ou em conjunto	Os grupos tratados mostraram melhores taxas de fechamento em comparação ao grupo controle. Até o 15° dia, todos os grupos de tratamento mostraram avanços significativos. Além disso, PBM + CUR e PBM tiveram mais feridas completamente cicatrizadas em comparação aos grupos CUR e controle.	Todos os grupos de tratamento apresentaram melhora significativa na cicatrização de feridas no modelo de rato DM1. No entanto, o grupo PBM + CUR foi superior aos outros grupos de tratamento e ao grupo controle em termos de resistência da ferida e parâmetros

Autores	Tipo	Nanotecnologia	Resultados principais	Conclusão
				estereológicos. Comparados ao grupo controle, os grupos PBM + CUR e PBM apresentaram uma redução significativa nos níveis de glicose no sangue.
Keykhaee M, et al.	*In vivo*	Hidrogel multifuncional feito de uma combinação de alginato e goma arábica. Para aumentar as propriedades de cura do hidrogel, foi imobilizado o fator de crescimento nervoso (NGF), dentro de nanopartículas de sílica mesoporosa (MSN) especialmente projetadas	No 14° dia, os grupos tratados com AG-Car e hidrogel alvo (AG-Car/SiNGF) mostraram maior fechamento de feridas e formação de novos tecidos epidérmicos em comparação ao controle e ao grupo com AG livre. As taxas de fechamento foram de 97% para AG-Car/SiNGF, 83% para AG-Car e 69% para AG, com todos os grupos tratados apresentando cicatrização mais rápida que o controle. Embora AG-Car/SiNGF tenha a maior taxa de fechamento, não houve diferença estatística significativa em relação ao AG-Car.	Em ratos diabéticos, o hidrogel reduziu a inflamação e melhorou a reepitelização, angiogênese e deposição de colágeno, facilitando a regeneração de fibras nervosas. O estudo evidencia o efeito sinérgico de Car e NGF, permitindo o uso de menores concentrações dessas biomoléculas.
Aasy NKA, et al.	*In vivo*	Nanopartículas de óxido de cobre (CuO NPs) sintetizadas de forma verde, obtidas a partir de extratos de *Punica granatum* L. (PG) ou *Psidium guajava* L. (GV)	Em testes in vivo com ratos, a aplicação de NPs de CuO a 2 mg/cm² resultou em 92% de contração da ferida após 13 dias, sem sinais de inflamação ou infecção. A eficácia das NPs de CuO foi atribuída à sua capacidade de combater infecções bacterianas e melhorar a regeneração do tecido, ativando fibroblastos e estimulando a síntese de colágeno.	Em experimentos de cicatrização, as NPs de CuO promoveram cicatrização significativamente melhor em feridas não tratadas. Os resultados, validados por exames histopatológicos e imuno-histoquímicos, sugerem que essas NPs têm potencial para serem incorporadas em filmes poliméricos ou nanofibras para promover a cicatrização de feridas em pacientes diabéticos.
Andleeb A, et al.	*In vivo*	Adesivo de hidrogel usando quitosana (CS) e polietilenoglicol (PEG) com células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (BMSCs)	O grupo tratado com hidrogel + BMSC (FGF21) apresentou o menor tempo de fechamento da ferida, completando a cicatrização em 19 dias, enquanto o grupo controle levou 32 dias. O pré-tratamento com FGF21 suprimiu genes	Os resultados mostraram que o hidrogel possui excelente biocompatibilidade, não é citotóxico e apresenta boas propriedades

Autores	Tipo	Nanotecnologia	Resultados principais	Conclusão
		carregadas que foram pré-tratadas com fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21).	apoptóticos e inflamatórios, como BAX e TNFα, e aumentou a expressão de genes regenerativos. Análises histológicas mostraram uma epiderme espessa, maior conteúdo de colágeno e mais folículos capilares nos grupos tratados com hidrogel + BMSC (FGF21).	biomecânicas, além de recrutar BMSC de forma eficiente. A combinação do hidrogel com BMSC resultou em um efeito sinérgico, melhorando significativamente o fechamento das feridas e a reconstrução da pele.
Shivam K, et al.	*In vivo*	Hidrogel híbrido de ponto quântico de grafeno (GQD)-ácido poliacrílico (PAA).	O estudo avaliou o efeito de diferentes concentrações do hidrogel híbrido GQD-PAA na cicatrização de feridas em ratos diabéticos ao longo de 13 dias. As concentrações de 0,05% e 0,1% de GQD-PAA aceleraram significativamente a cicatrização, resultando em fechamento completo da ferida no 13º dia, em comparação ao grupo controle. A análise histológica mostrou redução na infiltração de leucócitos e exsudato, além de aumento na deposição de colágeno, angiogênese e reepitelização, indicando um potencial promissor para a cicatrização acelerada.	Concentrações mais baixas de GQD-PAA (0,05–0,1%) foram especialmente eficazes, promovendo uma cicatrização rápida e completa, posicionando-se como um curativo promissor para feridas diabéticas.
Zgheib C, et al.	*In vivo*	Nanopartículas de óxido de cério conjugadas com microRNA-146a	Em um modelo de diabetes em porcos, o CNP-miR146a reduziu significativamente o tamanho das feridas e a inflamação, evidenciada pela diminuição de células CD45 positivas e aumento da angiogênese, indicado pelo marcador CD31. Os resultados sugerem que CNP-miR146a pode ser uma abordagem eficaz para acelerar a cicatrização de feridas diabéticas, promovendo angiogênese e reduzindo a inflamação sem efeitos adversos.	Concluindo, o CNP-miR146a melhora a cicatrização de feridas em um modelo de ferida diabética murina e suína sem comprometer a resistência ou elasticidade da ferida. Direções futuras incluem validação em ensaios clínicos em humanos.

Fonte: Costa JA, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Segundo a pesquisa realizada por Panda DS, et al. (2021), o sistema nanoparticulado baseado em lecitina-quitosana desenvolvido carregado com BER foi capaz de acelerar o processo de reparo em ratos diabéticos induzidos por estreptozocina e levar a abertura da ferida a um fechamento quase completo em 14 dias. A coabitação dos dois componentes, quitosana e BER demonstrou um efeito benéfico no processo de cicatrização da ferida, como evidenciado que ambos os componentes demonstraram auxiliar na cicatrização

da ferida e provando que a combinação de quitosana e berberina nas nanopartículas produz um efeito sinérgico quando se trata de cicatrização de feridas. No estudo de Correa VLR, et al. (2020), também foram utilizadas nanopartículas de lectina-quitosana, as quais foram carregadas com melatonina, apresentando redução significativa, após 14 dias, das feridas, em comparação aos grupos controle, confirmando o seu potencial cicatrizante. Já Wang H, et al. (2023), destacaram em seu estudo que as feridas que foram tratadas com PC, PC-PPCN e PPCN exibiram taxas de fechamento de ferida significativamente mais rápidas quando comparadas a feridas tratadas com solução salina. No 21º dia após o ferimento, as feridas tratadas com PC-PPCN estavam completamente fechadas, enquanto aquelas tratadas com solução salina tinham 30% de área de ferida aberta restante. Portanto, esse estudo evidenciou que o PC pode ser utilizado como uma solução de lavagem/limpeza ou curativo para tratar a cicatrização prejudicada de feridas no diabetes, possuindo propriedades antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias e pró angiogênicas que levam a uma aceleração do fechamento da ferida e à melhora da qualidade do tecido regenerado, pois as propriedades mecânicas e eletrofisiológicas foram restauradas.

Por meio da pesquisa realizada por Younis NS, et al. (2022), as feridas tratadas com AgNPs mostraram um tamanho de ferida significativamente reduzido em comparação com animais diabéticos negativos não tratados. Após 21 dias de lesão da ferida, os ratos diabéticos não tratados ainda apresentaram uma ferida aberta, em contraste com os grupos tratados nos quais uma contração total das feridas foi alcançada. Com isso, os AgNPs biossintetizados revelaram eficiência no processo de cicatrização de feridas em modelos de ratos diabéticos induzidos por STZ. Essa potência de cicatrização foi confirmada pelo fechamento mais rápido da ferida, pelo aumento dos conteúdos de hidroxiprolina, colágeno e hexamina e por um período de epitelização reduzido.

Em concordância, no estudo de Yahia EA, et al. (2021), o grupo de pessoas que utilizou curativos a base de hidrogel/nanoprata demonstrou uma taxa de cicatrização mais rápida de úlceras da semana zero à terceira semana, quando comparados ao grupo que foi tratado com curativos tradicionais. Logo, os curativos de hidrogel/nanoprata são eficazes na cicatrização de feridas, intensificando a taxa de reepitelização e contração da ferida, conforme observado pela redução mais rápida na área da ferida em comparação com as medições de área subsequentes expresso como a percentagem inicial.

Saha K, et al. (2023), verificou que em ratos induzidos por STZ, a contração da ferida foi de aproximadamente 60% após sete dias. Com a aplicação do medicamento puro, a área curada aumentou à medida que a concentração do medicamento aumentava, melhorando a contração da ferida de 80% para 86%. Conclusivamente, o nanocompósito de céria adsorvida ao fármaco preparado demonstrou potencial para funcionar como un fármaco tópico para curar feridas diabéticas

No estudo de Teaima MH, et al. (2022), as porcentagens de contração da ferida nos grupos tratados com nanofibras de quitosana modificadas com poliuretano carregadas com diferentes concentrações de linezolida foram significativamente maiores, registrando 79,9%, 86,6% e 95,5%, respectivamente. Isso indica que a alta concentração de nanofibras proporcionou o melhor efeito, resultando em maiores taxas de contração da ferida. Visto isso, os dados referentes à nanotecnologia utilizada mostraram melhorias em parâmetros inflamatórios e antioxidantes, destacando-se por prosperar significativamente esses parâmetros e apresentar altos índices de contração de feridas.

Outrossim, conforme Shahverdi S, et al. (2014), os resultados *in vivo* da aplicação do sistema de andaimes nanofibrosos híbridos de poli (ácido láctico-co-glicólico)/fibroína de seda, mostraram que, como esperado, o fechamento da ferida (%) foi expressivamente maior no grupo controle de ferida de andaime híbrido. Visto que, no 15º dia, percebeu-se diminuição acentuada na porcentagem de fechamento da ferida no grupo controle da ferida do andaime híbrido quando comparado ao grupo controle da ferida positivo e ao grupo controle da ferida negativo.

Em consonância, Anand S, et al. (2022), também utilizaram a proteína que recobre as fibras da seda, a sericina, para fabricação de tecidos nanofibrosos juntamente a policaprolactona (PCL) e acetato de celulose (CA), carregados com ácido ferúlico, que visam a cicatrização de úlcera do pé diabético. Tanto o PCL quanto

o CA são integrados aos biopolímeros para aumentar a resistência e a durabilidade dessas fibras.

Utilizando curativos eletrofiados à base de PCL liberadores de oxigênio, a pesquisa realizada por Zehra M, et al. (2020), demonstrou eficácia na melhoria da cicatrização de feridas em modelos *in vivo*. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas nas análises macroscópicas durante os dias 3, 7, 14, 21 e 27 pós-transplante, a coloração H&E revelou que o tratamento com PCL carregado com SPS (PCL-SPC) melhorou a arquitetura da epiderme e da derme em comparação aos grupos controle, indicando uma epitelização e recuperação da ferida superiores. O material PCL-SPC, ao liberar oxigênio por até 10 horas, aumentou a expressão de HIF-1α e estimulou a angiogênese, resultando em melhor vascularização e uma matriz extracelular mais compacta.

Segundo a pesquisa de El-Lakany SA, et al. (2020), ambos os tratamentos com andaimes enxertados com cobre (Cu-GZS) resultaram em taxas de contração da ferida notáveis em comparação com os tratamentos controle ou com óxido de grafeno otimizados do grupo GZS6 (tapetes GZS em branco) sem carga. Porém, o grupo tratado utilizando a tecnologia de scaffolds nanofibrosos de zeína reticulados com óxido de grafeno (GOO) otimizados (GZS enxertados com cobre) apresentou as maiores porcentagens de contração da ferida. Além de ter uma maior quantidade de tecido fibroso, o que denota a transformação do tecido de granulação em tecido fibroso bem formado e, portanto, um processo de cicatrização de feridas acelerado.

Outrossim, em consonância com o estudo de Khazaeli P, et al. (2020), o grupo que fez uso dos nanoandaimes de ácido polilático/quitosana contendo 30% de óleo de fígado de bacalhau mostrou resultados significativamente melhores do que o grupo que usou, sozinho, a nanofibra ou o óleo de fígado de bacalhau. Tendo em vista que, a suplementação de 30% de óleo de fígado de bacalhau com nanoandaimes de ácido polilático/quitosana resultou em 94,5% de cicatrização de feridas no 14º dia, enquanto 15% de óleo de fígado de bacalhau pode curar feridas em cerca de 86% no 14º dia. Dessa forma, conclui-se que os nanoandaimes de ácido polilático/quitosana contendo 30% de óleo de fígado de bacalhau mostraram, com eficácia, mais cicatrização e menos área de ferida no 14º dia e isso pode ser devido à permeabilidade e oxigênio suficiente para reparo do tecido.

Já na pesquisa de Zan X, et al. (2023), o estudo demonstra que o hidrogel (Gel/Zr) à base de proteínas, com íons metálicos (Zr^{4+}) e a nanorrede metálica de polifenol de chá através da dopagem *in situ* do galato de epigalocatequina (EGCG) foi altamente eficaz na cicatrização de feridas, especialmente em feridas crônicas diabéticas. Após 14 dias de tratamento, os testes *in vitro* e *in vivo* demonstraram a promoção da recuperação da pele, com reepitelização, deposição de colágeno e angiogênese. Além disso, as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do EGCG ajudam a remodelar o microambiente da ferida, acelerando o processo de cicatrização de feridas crônicas diabéticas.

De acordo com Wei X, et al. (2023), calculou-se a área de fechamento da ferida e descobriu-se que as nanoesferas de ácido láctico-co-glicólico (PGLA) modificadas com galactose e carregadas com Fe_3O_4, melhoraram significativamente a cicatrização da ferida em comparação com os outros grupos. Conclusivamente, essa abordagem inovadora de nanomedicina apresenta grande potencial terapêutico ao alvejar seletivamente células senescentes, um desafio em feridas crônicas associadas ao diabetes mellitus.

No estudo realizado por Jeong S-H, et al. (2020), foi utilizado para fins de pesquisa um patch iônico TENG (iTENG), apresentando diversos benefícios, como alta conversão de energia, baixo peso e simplicidade em sua estrutura. Esse patch iônico foi usado em um ensaio *in vivo* com camundongos para verificar a eficácia dele no que tange a cicatrização de feridas, o que permitiu concluir que foi apresentado uma cicatrização mais rápida dos modelos tratados com essa nanotecnologia em comparação aos demais grupos controle.

Ademais, Han BW, et al. (2015), realizaram uma pesquisa usando como nanotecnologia para cicatrização de feridas diabéticas conjugados de proteínas Sonic hedgehog (Shh), gerando conjugados multivalentes (mvShh), os quais foram testados com o intuito de verificar se eles otimizam a função terapêutica dessas proteínas Shh. Segundo a pesquisa realizada por Hekmat M, et al. (2023), a combinação de fotobiomodulação (PBM) com nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas carregadas com curcumina (CUR) demonstrou um efeito significativo na cicatrização de feridas em um modelo *in vivo*. Os grupos tratados com

PBM mostraram taxas de fechamento de feridas superiores ao grupo controle e ao grupo apenas com curcumina. No sétimo dia, os grupos que receberam PBM superaram o tratamento isolado com CUR, e no oitavo dia, tanto a combinação PBM + CUR quanto o PBM isolado apresentaram melhorias significativas. Ao longo do estudo, todos os grupos tratados mostraram avanços no fechamento de feridas, mas a combinação de PBM e CUR resultou em mais feridas completamente cicatrizadas. Segundo a pesquisa realizada por Keykhaee M, et al. (2023), o desenvolvimento de um hidrogel multifuncional à base de alginato e goma arábica, imobilizando o fator de crescimento nervoso (NGF) em nanopartículas de sílica mesoporosa (MSN), demonstrou eficácia na cicatrização de úlceras em pacientes diabéticos. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas no sétimo dia, no décimo quarto dia, os grupos tratados com AG-Car e AG-Car/SiNGF apresentaram taxas de fechamento de feridas de 97% e 83%, respectivamente, em comparação com apenas 69% do controle. O hidrogel AG-Car aumentou a viabilidade celular e reduziu a inflamação, além de estimular a angiogênese.

Segundo a pesquisa realizada por Aasy NKA, et al. (2023), as nanopartículas de óxido de cobre (CuO NPs) sintetizadas de forma verde a partir de extratos de *Punica granatum* L. e *Psidium guajava* L. demonstraram eficácia na cicatrização de feridas em modelos *in vitro* e *in vivo*. Os fibroblastos tratados com CuO NPs apresentaram cicatrização significativa, sugerindo que o cobre promove angiogênese. Em testes com ratos, uma dose de 2 mg/cm² resultou em 92% de contração da ferida após 13 dias, sem sinais de inflamação ou infecção, enquanto doses mais altas (10 mg/cm²) mostraram toxicidade. A capacidade das NPs de combater infecções bacterianas e estimular a síntese de colágeno foi confirmada por exames histológicos, que revelaram que as feridas tratadas com a dosagem mais baixa avançaram para a fase de remodelação, com adequada epitelização e neovascularização.

Segundo a pesquisa realizada por Andleeb A, et al. (2022), um adesivo de hidrogel à base de quitosana e polietilenoglicol, semeado com células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMSC) pré-tratadas com o fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21), foi capaz de acelerar significativamente a cicatrização de feridas em ratos. O grupo tratado com o hidrogel + BMSC (FGF21) apresentou o menor tempo de fechamento, completando a cicatrização em 19 dias, em comparação aos 32 dias do grupo controle. O pré-tratamento com FGF21 suprimiu a expressão de genes apoptóticos e inflamatórios, promovendo uma resposta regenerativa mais robusta. Os resultados sugerem que a combinação do hidrogel com BMSC pré-tratadas com FGF21 pode ser uma alternativa promissora aos enxertos de pele, destacando a necessidade de estratégias integradas para enfrentar os desafios da medicina regenerativa.

Segundo a pesquisa realizada por Shivam K, et al. (2023), um hidrogel híbrido de ponto quântico de grafeno (GQD) e ácido poliacrílico (PAA) foi eficaz na cicatrização de feridas em ratos diabéticos, alcançando o fechamento completo das feridas no 13º dia com concentrações de 0,05% e 0,1%.

A análise histológica revelou uma redução na infiltração de leucócitos e exsudato, além de um aumento significativo na deposição de colágeno e angiogênese, evidenciando seu potencial como tratamento regenerativo. As concentrações de GQD-PAA também diminuíram as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF-α, enquanto aumentaram a citocina anti-inflamatória IL-10, destacando sua eficácia como um curativo anti-inflamatório.

Segundo a pesquisa realizada por Zgheib C, et al. (2019), o tratamento com nanopartículas de óxido de cério conjugadas com microRNA-146a (CNP-miR146a) demonstrou ser eficaz na cicatrização de feridas diabéticas, resultando em uma redução significativa da área aberta das feridas em comparação às não tratadas no sétimo dia. As feridas tratadas com concentrações de 10, 100 e 1.000 ng de CNP-miR146a fecharam completamente até o 14º dia. Além disso, o tratamento mostrou promover angiogênese e reduzir a inflamação, sem efeitos adversos significativos na biomecânica da pele. Em um modelo de diabetes em porcos, o CNP-miR146a também reduziu o tamanho das feridas e a inflamação, enquanto os exames histopatológicos não revelaram anormalidades.

Ao final desta discussão, os resultados dos estudos sugerem evidências de que o uso de nanopartículas mostram-se eficazes e benéficas no contexto de feridas em pacientes diabéticos. Uma das limitações do

estudo é referente à falta de artigos voltados à efetividade do uso da nanotecnologia no tratamento de feridas em pacientes diabéticos, tendo em vista que a maioria dos artigos apresenta apenas ensaios *in vivo*. Dessa forma, pontua-se a importância da realização de novos estudos sobre a temática.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio dos resultados encontrados é possível notar as diversas possibilidades da aplicação da nanotecnologia para o tratamento de feridas em pacientes diabéticos. No entanto, faltam estudos que avaliem a efetividade dessa tecnologia por meio de ensaios clínicos, tendo em vista que 21 dos 22 artigos selecionados foram ensaios *in vivo*, ou seja, que permitem uma avaliação apenas voltada à eficácia da nanotecnologia empregada. Esses resultados promissores advém dos inúmeros benefícios que se pode obter com a utilização de nanotecnologia, como o carreamento mais eficiente do fármaco, possibilitando uma maior especificidade e biodisponibilidade. Dessa forma, recomenda-se mais estudos voltados à efetividade dessas nanotecnologias a fim de melhorar o tratamento nesse contexto.

REFERÊNCIAS

1. AASY NKA, et al. Concurrent Tissue Engineering for Wound Healing in Diabetic Rats Utilizing Dual Actions of Green Synthesized CuO NPs Prepared from Two Plants Grown in Egypt. Int J Nanomedicine, 2023; 18: 1927-1947.
2. ALENCAR MSM, et al. Análise da produção científica brasileira sobre nanotecnologia e saúde. Rev Eletr Comun Inf Inov Saúde. 2017;11(1):1-16.
3. ANAND S, et al. Electrospun Biomimetic Multifunctional Nanofibers Loaded with Ferulic Acid for Enhanced Antimicrobial and Wound-Healing Activities in STZ-Induced Diabetic Rats. Pharmaceuticals (Basel). 2022 28;15(3):302.
4. ANDLEEB A, et al. Hydrogel patch with pretreated stem cells accelerates wound closure in diabetic rats. Biomater Adv. 2022; 142: 213150.
5. BAI Q, et al. Potential applications of nanomaterials and technology for diabetic wound healing. Int J Nanomedicine. 2020; 15:9717-43.
6. BURGESS JL, et al. Diabetic Wound-Healing Science. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 8;57(10):1072.
7. CARVALHO VF, et al. Feridas em pacientes diabéticos. Revista De Medicina, 2010; 89(3-4), 164-169.
8. COLE JB e FLOREZ JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol, 2020;16(7):377-390.
9. CORREA VLR, et al. Melatonin loaded lecithin-chitosan nanoparticles improved the wound healing in diabetic rats. Int J Biol Macromol. 2020 Nov 1;162:1465-1475.
10. El-LAKANY SA, et al. Graphene oxide crosslinked-zein nanofibrous scaffolds for prominent Cu-adsorption as tissue regeneration promoters in diabetic rats: Nanofibers optimization and in vivo assessment. Int J Pharm. 2020 Nov 30;590:119919.
11. HAN BW, et al. Multivalent Conjugates of Sonic Hedgehog Accelerate Diabetic Wound Healing. Tissue Eng Part A. 2015; 21(17-18): 2366-78.
12. HEKMAT M, et al Combined Use of Photobiomodulation and Curcumin-Loaded Iron Oxide Nanoparticles Significantly Improved Wound Healing in Diabetic Rats Compared to Either Treatment Alone. J Lasers Med Sci. 2023 Jun 12;14:e18.
13. INSTITUTO BUTANTAN. 2021. In: Da pesquisa in vitro ao produto final: conheça o passo a passo do desenvolvimento de novos medicamentos. Disponível em: https://butantan.gov.br/noticias/da-pesquisa-in-vitro-ao-produto-final-conheca-o-passo-a-passo-do-desenvolv imento-de-novos-medicamentos. Acessado em: 08 de agosto de 2024.
14. JEONG S-H, et al. Accelerated wound healing with an ionic patch assisted by a triboelectric nanogenerator, Nano Energy, Volume 79, 2021, ISSN 2211-2855.
15. KHAZAELIi P, et al. Preparation of PLA/chitosan nanoscaffolds containing cod liver oil and experimental diabetic wound healing in male rats study. J Nanobiotechnology. 2020 Nov 30;18(1):176.

16. KEYKHAEE M, et al. Alginate/gum arabic-based biomimetic hydrogel enriched with immobilized nerve growth factor and carnosine improves diabetic wound regeneration, Carbohydrate Polymers, Volume 321, 2023, ISSN 0144-8617.
17. PANDA DS, et al. Berberine Encapsulated Lecithin-Chitosan Nanoparticles as Innovative Wound Healing Agent in Type II Diabetes. Pharmaceutics. 2021 Aug 4;13(8):1197.
18. SAHA K, et al. Ameliorative effects of clindamycin - nanoceria conjugate: A ROS responsive smart drug delivery system for diabetic wound healing study. J Trace Elem Med Biol. 2023; 75: 127107.
19. SANTOS CMC, et al. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Revista latino-americana de enfermagem, 2007; 15: 508-511.
20. SHAHVERDI S, et al. Fabrication and structure analysis of poly(lactide-co-glycolic acid)/silk fibroin hybrid scaffold for wound dressing applications. Int J Pharm. 2014 Oct 1;473(1-2):345-55.
21. SHIVAM K, et al. Graphene quantum dots-hybrid hydrogel as an avant-garde biomimetic scaffold for diabetic wound healing. Biomater Adv. 2023; 149: 213395.
22. TEAIMA M.H, et al.Wound healing activities of polyurethane modified chitosan nanofibers loaded with different concentrations of linezolid in an experimental model of diabetes, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2022; 67, ISSN 1773-2247.
23. WANG H, et al. Panthenol Citrate Biomaterials Accelerate Wound Healing and Restore Tissue Integrity. Adv Healthc Mater. 2023 Dec;12(31):e2301683.
24. YAHIA EA, et al. Avaliação quantitativa da cicatrização de feridas em pés diabéticos usando curativo à base de nanoprata de hidrogel versus curativo tradicional: um estudo prospectivo randomizado de controle Junho de 2021. Revista Paquistanesa de Ciências Médicas e da Saúde 15(6):1571-1574.
25. YOUNIS, et al. Green Synthesis of Silver Nanoparticles by the Cyanobacteria *Synechocystis* sp.: Characterization, Antimicrobial and Diabetic Wound-Healing Actions. Mar Drugs. 2022 Jan 6;20(1):56.
26. WEI X, et al. Enzyme-responsive nanospheres target senescent cells for diabetic wound healing by employing chemodynamic therapy. Acta Biomater. 2023; 172: 407-422.
27. ZAN X, et al. Facile General Injectable Gelatin/Metal/Tea Polyphenol Double Nanonetworks Remodel Wound Microenvironment and Accelerate Healing. Adv Sci (Weinh). 2024; 11(9): e2305405.
28. ZEHRA M, et al. Oxygen Generating Polymeric Nano Fibers That Stimulate Angiogenesis and Show Efficient Wound Healing in a Diabetic Wound Model. Int J Nanomedicine. 2020;15: 3511-3522.
29. ZGHEIB C, et al. Use of Cerium Oxide Nanoparticles Conjugated with MicroRNA-146a to Correct the Diabetic Wound Healing Impairment. J Am Coll Surg. 2019; 228(1): 107-115.