UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – PPGCF
DOUTORADO ACADÊMICO

JOSUÉ GUILHERME LISBÔA MOURA

Desenvolvimento e caracterização de formulações nanotecnológicas para aplicações cutâneas no contexto de feridas

Porto Alegre
2025

JOSUÉ GUILHERME LISBÔA MOURA

Desenvolvimento e caracterização de formulações nanotecnológicas para aplicações cutâneas no contexto de feridas

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Orientadora: Prof.ª Dra. Karina Paese

Coorientadora: Prof.ª Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre

Porto Alegre

2025

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em Nível Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e avaliada em 31 de outubro de 2025, pela banca examinadora constituída por

Prof. Dra. Mariele Feiffer Charão

Universidade Feevale

Prof. Dra. Monique Deon

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Prof. Dra. Valquíria Linck Bassani

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

CIP - Catalogação na Publicação

Moura, Josué Guilherme Lisbôa
Desenvolvimento e caracterização de formulações nanotecnológicas para aplicações cutâneas no contexto de feridas / Josué Guilherme Lisbôa Moura. -- 2025.
182 f.
Orientadora: Karina Paese.

Coorientadora: Tanira Alessandra Silveira Aguirre.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. Nanoantibióticos. 2. Eudragit. 3. Ácido hialurônico. 4. Fármacos hidrofílicos. I. Paese, Karina, orient. II. Aguirre, Tanira Alessandra Silveira, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Os experimentos para dessa tese de doutorado foram conduzidos no Laboratório 405 (Laboratório de Tecnologias Farmacêuticas Avançadas e Farmacometria) e no Laboratório 604 (Laboratório de Bacteriologia Clínica) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FacFar UFRGS), bem como na Central Analítica (Laboratório 603) da mesma universidade. Também foram realizadas etapas experimentais no Laboratório 405 do Departamento de Farmacociências e na Central Analítica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Adicionalmente, colaborações foram estabelecidas com o Laboratório Federal de Defesa Agropecuária do Rio Grande do Sul (LFDA-RS). O projeto foi desenvolvido com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio do Processo 407233/2021-0, e contemplado com uma bolsa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (PIBITI), contribuições fundamentais para o andamento e conclusão deste projeto.

Pelos jovens.
Dedico esta tese a todos os jovens que já duvidaram do próprio caminho.
Aos que seguiram mesmo cansados, com medo, mas com vontade.
Por todos os jovens cientistas que seguem no caminho da caridade e da ciência.
Que este trabalho lembre que não é preciso ter todas as respostas, mas simplesmente continuar tentando.

AGRADECIMENTOS

Fazer um doutorado foi compreender o porquê que os homens correm para a complexidade, mas anseiam pela simplicidade. É olhar para dentro e perceber que o saber, quanto mais cresce, mais revela o que ainda falta entender. E eu aceitei. Aceitei ser pequeno diante do imenso. E, nesse aceitar, encontrei pessoas que transformaram o caminho.

Eu já havia compreendido algumas coisas, especialmente por causa da profissão, coisas como: que ninguém está isento de sofrimentos, e nem tudo vai ficar bem. Respirar é mais difícil do que parece. Que a vida tem um ciclo que exige ser respeitado, e ela vai te lembrar disso. Mas, durante esse processo compreendi que nada é melhor do que estar em casa. Fazer tudo nem sempre é o suficiente. Sempre há alguém torcendo por nós. De vez em quando esquecemos de agradecer às pessoas que tornam nossas vidas melhores apenas por estarem nelas. Então, obrigado...

À Deus, pela vida interior que habita em mim, mesmo quando me afasto dela. Quando minhas forças acabaram, o Senhor me carregou nos braços, com minhas amarras e tudo.

À minha orientadora, Karina, gigante em inteligência e generosidade. Obrigado por acender luz quando tudo parecia escuro e por me ensinar, simplesmente. Setembro deu alma à primavera, e você deu alma a este trabalho.

À minha coorientadora, Tanira, pela paciência infinita e pela generosidade que me salvou tantas vezes, especialmente quando tudo era dúvida.

À minha iniciação científica, Maria Gabriela, gentil, elegante e sincera. Especialmente eu sou grato por me mostrar que no fundo da alma, há uma resposta generosa pra quase tudo. Que sorte a minha.

À minha mãe, Ângela, que vive, e vive bem. Falou-me de seus medos, mas me ensinou a experimentar as coragens. Eu estou indo o mais longe do que posso, mas nunca esqueço de onde vim. E também, à minha família, que é abrigo e sustento.

À minha amiga Júlia, que foi aconchego e lar. Grato por ter me mostrado que a vida vale pela capacidade de amar e, pela sorte de ser amado. E a Camila, que cuida de mim com um carinho silencioso e firme.

Às amigas Lauren e Paloma, que me escutaram mil vezes e, nas entrelinhas, sempre me lembram que Deus viu a obra e disse que era boa. Amo vocês, mesmo quando implicam com meu toque exagerado. São força e afeto, escuta e riso.

À Schayene, que torce por mim de longe; à Patrícia, que escolheu seguir e, estou torcendo para que tenha descoberto a vida depois do medo; à Raquel, que vibra comigo em cada conquista; e à Tainara, que sempre estará comigo, não importa o tempo nem a distância.

Aos colegas do laboratório 405, e a todos que passaram por ele nos últimos 4 anos, obrigado por tornarem o caminho leve, pelas análises e pelas conversas que salvaram dias inteiros. Eternamente grato pelo ombro amigo, firmeza e brilhantismo da Daniela Schmitt e, da Scheila, gente fina, elegante e sincera; grato pela força e competência que inspiram da Juliana, Nadine e Júlia Leão; grato pela parceria da Ana. Também pelas parcerias generosas da Flávia e Felipe, Franciele e Júlia e da Samanta.

Ao Hospital Santa Ana, em nome da minha querida chefe Josiele, que me acolheu, acreditou em mim e tornou possível conciliar o trabalho e o sonho. A mágica e destemida Sinara, que sempre me acolheu e transformou, e fez dos convites e cafés uma festa viva, cheia de amor e esperança durante essa jornada. Ao meu amigo Domingos, que sempre me olhou com humor pelas minhas escolhas, mas nunca deixou de me incentivar.

Aos professores de uma vida inteira, que me abriram portas, olhos e alma. Aqueles que me avisaram, pra não deixar que a pressa engolisse o processo, nem que o medo apagasse a curiosidade. E, à banca examinadora, pelas contribuições, especialmente na qualificação.

E, por fim, a todos os brasileiros que, contribuindo com seus impostos, tornam possível a realização de pesquisas como esta.

“Estudar Química é um exercício de humildade. Você nunca vai saber tudo. As respostas vêm no tempo que Ela permite, não no que nós desejamos. Ela nos aponta nossas limitações e nos desafia a sermos melhores. Manipular a natureza tem um preço. Ela sempre vai nos lembrar disso.”

Prof. Dr. Fredson Torres Silva

RESUMO

A nanotecnologia possibilita o reposicionamento e a otimização do uso de fármacos convencionais por meio de sistemas avançados de liberação controlada. Nesta tese, foram desenvolvidas e avaliadas nanoformulações carregadas com antibacterianos hidrofílicos e/ou hidrossolúveis baseadas em polímeros biocompatíveis, empregando metodologias sustentáveis e componentes da biodiversidade brasileira. No primeiro capítulo, o objetivo foi desenvolver um sistema polimérico nanoestruturado pH-responsivo contendo sulfato de neomicina (NanoNeo). A formulação foi obtida por nanoprecipitação dependente de pH, com baixo consumo de solvente orgânico e incorporação de óleo de babaçu. As formulações foram preparadas com conteúdo teórico de 0,5 mg/mL de sulfato de neomicina, apresentaram diâmetro médio de 129 ± 3 nm, distribuição estreita (Span 0,83 ± 0,01), teor de fármaco de 0,54 ± 0,08 mg/mL e eficiência de associação de 42,0 ± 3,6%. O sistema mostrou perfil de liberação sustentada, com 52% do fármaco liberado em 24 horas, seguindo cinética difusional descrita pelo modelo de Peppas-Sahlin. NanoNeo apresentou a mesma concentração inibitória mínima (0,001 mg/mL) frente a *Staphylococcus aureus* que o fármaco livre, com vantagens adicionais como controle de tamanho de partícula, redução do uso de solventes pra produção da formulação e liberação controlada. Esses resultados destacam o potencial do NanoNeo como uma plataforma nanotecnológica sustentável e eficaz para o tratamento de infecções bacterianas. O segundo capítulo da tese objetivou o desenvolvimento e caracterização de nanocápsulas catiônicas de nitrofurazona à base de Eudragit® RS 100, utilizando o método de deposição interfacial do polímero pré formado, com núcleo de óleo de licuri. As formulações NN04 (otimizada) e NN04 EFD (utilizando o dobro da massa das matérias-primas) foram desenvolvidas na concentração teórica final de 0,4 mg/mL de nitrofurazona, e incorporadas em gel bioadesivo de ácido hialurônico. As nanocápsulas exibiram diâmetro médio de 140-160 nm e eficiência de encapsulação de 70%, não houve diferença entre elas no perfil granulométrico. A formulação NN04 apresentou potencial zeta moderado de +6,87 ± 0,50 mV, enquanto na NN04 EFD esse valor elevou para +11,45 ± 1,39 mV; paralelamente, a análise por NTA revelou que o número de partículas nos lotes NN04 foi de 5,17 ± 1,03 × 10^8 partículas/mL, em contrapartida que

em NN04 EFD esse valor quase dobrou, atingindo 9,49 ± 1,61 × 10^8 partículas/mL, evidenciando que o aumento da quantidade de polímero favorece tanto a produção quanto a estabilidade coloidal das nanocápsulas. A formulação NN04 EFD mostrou maior número de partículas, e maior carga de óleo de licuri (32 mg/mL), apresentou atividade antimicrobiana significativa contra *S. aureus* e *Escherichia coli* e citotoxicidade reduzida (viabilidade > 80% em células HaCaT). Nos géis, evidenciou-se comportamento pseudoplástico, bioadesão, ausência de hemólise *in vitro* e deposição cutânea com maior penetração na derme nos ensaios de permeação em células de Franz. A incorporação no gel manteve as características nanotecnológicas, sem agregados micrométricos. Esses resultados indicam que as nanocápsulas de nitrofurazona quando incorporadas em gel de ácido hialurônico representam uma plataforma nanotecnológica promissora para liberação tópica controlada em feridas de difícil cicatrização. Em conjunto, os dois capítulos, reforçam o papel da nanotecnologia como ferramenta estratégica na revitalização de fármacos antimicrobianos. A incorporação de matérias-primas de origem natural e o controle das propriedades físico-químicas das partículas, destacam o avanço obtido nesta tese em direção ao desenvolvimento de nanoantibióticos inovadores voltados à terapêutica de infecções cutâneas.

Palavras-chave: Nanoantibióticos; Eudragit®; Ácido hialurônico; Fármacos hidrofílicos.

Development and characterization of nanotechnological formulations for cutaneous applications in the context of wound healing

ABSTRACT

The use of nanotechnology enables the repositioning and optimization of conventional drugs through advanced controlled release systems. In this thesis, nanoformulations loaded with hydrophilic and/or water-soluble antibacterial agents were developed and evaluated, based on biocompatible polymers and employing sustainable methodologies and components from Brazilian biodiversity. In the first chapter, the aim was to develop a pH-responsive polymeric nanostructured system containing neomycin sulfate (NanoNeo). The formulation was obtained by pH-dependent nanoprecipitation, with low organic solvent consumption and incorporation of babassu oil. The formulations were prepared with a theoretical content of 0.5 mg/mL of neomycin sulfate, exhibiting an average diameter of 129 ± 3 nm, a narrow size distribution (Span 0.83 ± 0.01), drug content of 0.54 ± 0.08 mg/mL, and association efficiency of 42.0 ± 3.6%. The system showed a sustained release profile, with 52% of the drug released within 24 hours, following a diffusional kinetic described by the Peppas–Sahlin model. NanoNeo presented the same minimum inhibitory concentration (0.001 mg/mL) against *Staphylococcus aureus* as the free drug, with additional advantages such as controlled particle size, reduced solvent use in formulation production, and controlled release. These results highlight the potential of NanoNeo as a sustainable and effective nanotechnological platform for the treatment of bacterial infections. The second chapter aimed to develop and characterize cationic nitrofurazone nanocapsules based on Eudragit® RS 100, using the interfacial deposition method of a preformed polymer, with a licuri oil core. The formulations NN04 (optimized) and NN04 EFD (prepared with double the quantity of raw materials) were developed at a theoretical final concentration of 0.4 mg/mL of nitrofurazone and incorporated into a bioadhesive hyaluronic acid gel. The nanocapsules exhibited an average diameter of 140–160 nm and an encapsulation efficiency of 70%, with no difference in granulometric profile between them. Formulation NN04 showed a moderate zeta potential of +6.87 ± 0.50 mV, while NN04 EFD exhibited a higher value of +11.45 ± 1.39 mV. Meanwhile, NTA analysis revealed that the particle number in

NN04 batches was 5.17 ± 1.03 × 10^8 particles/mL, whereas in NN04 EFD this value nearly doubled, reaching 9.49 ± 1.61 × 10^8 particles/mL, indicating that increasing the polymer content improves both production and colloidal stability of the nanocapsules. Formulation NN04 EFD, with its higher particle number and greater licuri oil load (32 mg/mL), showed significant antimicrobial activity against *S. aureus* and *Escherichia coli*, as well as reduced cytotoxicity (viability >80% in HaCaT cells). The gels demonstrated pseudoplastic behavior, bioadhesion, absence of in vitro hemolysis, and cutaneous deposition with deeper dermal penetration in Franz diffusion cell permeation assays. The incorporation into the gel preserved the nanotechnological characteristics, with no micrometric aggregates observed. These results indicate that nitrofurazone nanocapsules incorporated into hyaluronic acid gel constitute a promising nanotechnological platform for controlled topical release in chronic or hard-to-heal wounds. Overall, the two chapters reinforce the role of nanotechnology as a strategic tool for revitalizing antimicrobial drugs. The incorporation of natural raw materials and control over the physicochemical properties of nanoparticles highlight the advances achieved in this thesis toward the development of innovative nanoantibiotics aimed at the therapy of skin infections.

Key-words: Nanoantibiotics; Eudragit®; Hyaluronic acid; Hydrophilic drug.

S**UMÁRIO**

1 INTRODUÇÃO 17
2 OBJETIVOS 21
2.1 Objetivos específicos 21
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 23
3.1 LESÕES DE PELE DE DIFÍCIL CICATRIZAÇÃO 23
3.1.1 Lesões por pressão 23
3.1.2 Pé diabético 24
3.2 ASPECTOS NANOTECNOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE LESÕES DE PELE DE DIFÍCIL CICATRIZAÇÃO 25
3.3 O USO CUTÂNEO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS 31
3.3.1 Óleos naturais como agentes antimicrobianos para uso tópico 33
3.3.2 Sulfato de neomicina 36
3.3.3 Nitrofurazona 39
3.4 NANOANTIBIÓTICOS 42
3.4.1 Neomicina em sistemas nanoestruturados 44
3.4.2 Nitrofurazona em sistemas nanoestruturados 47
3.5 Materiais inteligentes aplicados na área nanotecnológica 49
3.5.1 Poli(metilmetacrilato) 51
4 CAPÍTULO 1 | ARTIGO EXPERIMENTAL 53
5 CAPÍTULO 2 | SEÇÃO EXPERIMENTAL 91
5.1 CONTEXTUALIZAÇÃO 93
5.2 METODOLOGIA 96
7 DISCUSSÃO GERAL 143
8 CONCLUSÃO 147
REFERÊNCIAS 149

1 INTRODUÇÃO

Os nanoantibióticos são uma abordagem inovadora no tratamento de doenças infecciosas, especialmente à luz do aumento da resistência aos antibacterianos, pois utilizam materiais nanoestruturados para aumentar a eficácia dos antibióticos tradicionais ou possuem propriedades antimicrobianas intrínsecas (KARAMAN *et al.*, 2020). O uso desse tipo de nanossistema tem se mostrado promissor no combate à resistência microbiana a múltiplos fármacos, podendo ser projetado para atingir patógenos específicos, e tem se mostrado eficazes na inibição da formação de biofilme e na eliminação de infecções bacterianas resistentes a fármacos de primeira escolha (ANSARI *et al.*, 2021; WANG, H. *et al.*, 2019).

Estudos exploraram o uso de diferentes sistemas de liberação modificada para a produção de nanoantibióticos, como lipossomas, nanopartículas poliméricas, inorgânicas, lipídicas e estruturas nanofibrosas para cicatrização de feridas e regeneração da pele (HISEY; RAGOGNA; GILLIES, 2017; LIU, Y. *et al.*, 2016; MAMUN *et al.*, 2021; WANG, WEI *et al.*, 2019) No entanto, as nanopartículas metálicas emergiram como uma categoria de nanoantibióticos de alto desempenho, visto que os materiais metálicos frequentemente apresentam intrinsicamente atividade antimicrobiana, especialmente *in vitro* (VALLET-REGÍ; GONZÁLEZ; IZQUIERDO-BARBA, 2019; ZHENG *et al.*, 2022), por isso, o grande volume de publicações científicas nesta área. Por outro lado, as nanopartículas poliméricas são amplamente utilizadas em aplicações biomédicas devido à sua biocompatibilidade e capacidade de serem funcionalizadas para *drug delivery* e direcionamento específico. A escolha entre esses tipos de nanopartículas depende dos requisitos específicos da aplicação desejada. As nanopartículas metálicas oferecem funcionalidades distintas com base em sua composição metálica (ZHENG *et al.*, 2022), enquanto as nanopartículas poliméricas são favorecidas por sua versatilidade e biocompatibilidade em ambientes biomédicos (DALLEMOLE *et al.*, 2023; PAESE *et al.*, 2017; POHLMANN *et al.*, 2018; SANDRI *et al.*, 2019).

Sistemas poliméricos e nanocarreadores têm sido explorados para sua aplicação humana e veterinária, demonstrando a versatilidade da nanotecnologia no tratamento de diversas doenças infecciosas, em diferentes tecidos (DE MARCHI;

GUTERRES, 2015; DERBALI *et al.*, 2019; POHLMANN *et al.*, 2018). Uma vantagem que os estudos têm destacado é a eficácia no combate às infecções com formação de biofilme, um aspecto desafiador de muitas infecções bacterianas crônicas, demonstrando a capacidade das nanopartículas de penetrar nos biofilmes e erradicá-los, proporcionando uma nova abordagem para o tratamento de infecções resistentes aos tratamentos tradicionais (LIN *et al.*, 2021). Adicionalmente, os nanoantibióticos têm sido estudados pelo seu potencial na prevenção do desenvolvimento de bactérias resistentes à fármacos antimicrobianos (MAMUN *et al.*, 2021), destacando o seu papel na resposta à crescente preocupação da resistência aos antibacterianos.

As nanopartículas poliméricas têm se mostrado promissoras no tratamento de infecções de pele de difícil cicatrização, contaminadas ou colonizadas por bactérias multirresistentes, podendo fornecer eficazmente agentes terapêuticos para promover a cicatrização de feridas e combater infecções no local da lesão (WANG, WEI et al., 2019). Fatores como composição química e tamanho de partícula da formulação podem influenciar na eficácia das nanopartículas poliméricas na permeação das camadas da pele (DALLEMOLE *et al.*, 2023; SOUTO *et al.*, 2020). No contexto da cicatrização de feridas, as nanopartículas poliméricas são projetadas para terem atividades multifuncionais que auxiliam no controle de infecções e facilitam e aceleram o processo de cicatrização (JAHROMI *et al.*, 2018; PARHAM *et al.*, 2022), inclusive na terapêutica de condições patológicas complexas como infecções multirresistentes e tumores de pele (ZHOU *et al.*, 2021).

Diferentes classes terapêuticas de antibacterianos já foram incorporadas a sistemas nanométricos. Mas, ao propor o uso clínico de nanoantibióticos devemos considerar os dados epidemiológicos para garantir um fármaco com uma cobertura adequada frente aos microrganismos contaminantes de feridas. De um modo geral, estima-se que ~25% dos pacientes com feridas crônicas nas extremidades inferiores são colonizados por bactérias multirresistentes (CARDOSO *et al.*, 2019), estando majoritariamente associadas às infecções polimicrobianas, que dificultam o tratamento e o processo de cicatrização (SPICHLER *et al.*, 2015).

S*taphylococcus aureus*, que correspondem a mais de 40% dos isolados, e os estreptococos beta-hemolíticos são os patógenos mais frequentes, sendo as estirpes de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) frequentemente isolada de tais lesões,

correspondendo até 25 – 35 % das cepas do gênero (GARCÍA *et al.*, 2015; GARCIA *et al.*, 2021). No caso de bactérias Gram-negativas, essas são mais comuns em pacientes com lesões de longa duração e menos prevalentes que o MRSA, mas também representam severidade, sendo espécies do gênero *Pseudomonas* frequentemente isoladas de pacientes que vivem em regiões de clima quente, como o Brasil (LIPSKY *et al.*, 2012). *Escherichia coli, P. aeruginosa*, e *Acinetobacter baumanii* são as bactérias Gram-negativas mais comuns nos dois níveis de assistência, ambulatorial e hospitalar, e o perfil microbiológico das infecções já é semelhante, com presença de bactérias multidroga resistentes em ambos os ambientes (GARCIA *et al.*, 2021; KUJATH; KUJATH, 2010). Diferentes estudos *in vitro*, demostraram que sistemas nanoestruturados, de amplo espectro, podem inibir o crescimento de microrganismos resistentes, inclusive em diferentes isolados clínicos (CÉ *et al.*, 2016) até mesmo de isolados cutâneos de pacientes críticos crônicos (LIU, DI *et al.*, 2020), fazendo dos nanoantibióticos uma estratégia promissora no combate à resistência bacteriana (MAMUN *et al.*, 2021).

A nanotecnologia tem sido empregada para desenvolver plataformas para aumentar a eficiência de antimicrobianos e novos nanomateriais antimicrobianos, contra os quais os patógenos podem não serem capazes de desenvolver resistência, superando assim as limitações da terapia antimicrobiana e/ou da resistência microbiana. Com isso, essa tese de doutorado está organizada em dois capítulos visando investigar de forma inédita dois novos candidatos a nanoantibióticos. O primeiro capítulo, já apresentado na produção esperada de um artigo científico com dados experimentais, descreve o uso de sulfato de neomicina veiculado em um sistema nanoestruturado polimérico inovador pH responsivo, com uso reduzido de solvente orgânico na produção. O outro capítulo demonstra o desenvolvimento inédito de nanocápsulas poliméricas catiônicas contendo nitrofurazona, discutindo a influência dos componentes nos ensaios *in vitro* e na incorporação dessa nanoformulação em um gel com carga negativa (blenda de ácido hialurônico). De um modo geral, o foco é investigar o uso de nanopartículas poliméricas no tratamento de infecções cutâneas de difícil cicatrização, discutindo a entrega direcionada de agentes terapêuticos, e atividades multifuncionais que contribuem para acelerar o processo de cicatrização e prevenir complicações associadas a feridas infectadas.

2 OBJETIVOS

Desenvolver e caracterizar formulações de base nanotecnológica contendo antibacterianos para o tratamento de feridas em tecidos cutâneos.

2.1 Objetivos específicos

Capítulo 1:

- Desenvolver e caracterizar nanopartículas poliméricas contendo sulfato de neomicina;
- Determinar influência do pH no tamanho médio (z-*average*) e no potencial zeta das nanopartículas;
- Determinar *in vitro* a concentração inibitória mínima (MIC) em *S. aureus*;
- Investigar a liberação do fármaco associado às nanopartículas poliméricas;

Capítulo 2:

- Desenvolver e caracterizar nanocápsulas poliméricas contendo nitrofurazona;
- Realizar ensaios de estabilidade das nanoformulações em condições de temperatura ambiente, estresse térmico, fotoquímico e variações de pH;
- Realizar ensaio de atividade antimicrobiana frente *S. aureus* e *E. coli*;
- Avaliar a citotoxicidade *in vitro* das nanoformulações em células HaCaT;
- Desenvolver uma formulação final semissólida baseada em uma blenda de ácidos hialurônicos de diferentes massas moleculares, incorporando as nanocápsulas propostas;
- Caracterizar a formulação final (hidrogel) quanto à granulometria das nanocápsulas incorporadas e propriedades reológicas;
- Avaliar a compatibilidade e segurança da formulação final por meio de ensaios de citotoxicidade e hemólise;

- Avaliar a *performance* do gel contendo nanocápsulas por meio de ensaio de bioadesão em pele suína e permeação cutânea;
- Determinar atividade antimicrobiana do gel contendo nanocápsulas por meio de ensaio *time-kill* frente *S. aureus*.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Esta seção apresenta os fundamentos teóricos que sustentam os principais tópicos a serem desenvolvidos ao longo da tese.

3.1 LESÕES DE PELE DE DIFÍCIL CICATRIZAÇÃO

A pele, o maior e mais pesado órgão do corpo humano, faz parte da primeira linha de defesa do corpo, protegendo contra microrganismos invasores, mantendo fluidos corporais, controlando a temperatura e detectando estímulos externos (NOSRATI *et al.*, 2021). No entanto, é também o órgão mais suscetível a danos e infecções, sendo as feridas cutâneas geralmente descritas como agudas e crônicas.

Feridas agudas, causadas por cirurgias, traumas e queimaduras, cicatrizam rapidamente e geralmente sem deixar cicatrizes. Já as feridas crônicas, problema que essa tese busca contribuir com soluções, incluem úlceras no pé do paciente diabético e úlceras por pressão, apresentam cicatrização lenta e frequentemente resultam em cicatrizes graves, processos inflamatórios complicados, danos psicológicos e financeiros nos pacientes e sistemas de saúde, sendo essas as principais causas de hospitalização, com altas taxas de mortalidade (IZADI; GANCHI, 2005; NOSRATI *et al.*, 2021; NUSSBAUM *et al.*, 2018).

3.1.1 Lesões por pressão

As lesões por pressão, também conhecidas como úlceras de pressão ou escaras, surgem como resultado da combinação da força de cisalhamento e da pressão exercida sobre o tecido subjacente, levando à diminuição do suprimento sanguíneo, tensão de oxigênio reduzida e necrose tecidual. A pele sujeita a níveis de pressão elevados sofre danos que resultam principalmente na redução do suprimento sanguíneo e na inadequada entrega de oxigênio. Quando a pressão é removida, a pele inflama rapidamente devido à hiperemia reativa, e se a isquemia for de curta duração, a vermelhidão e o fluxo sanguíneo retornam ao normal. No entanto, uma

isquemia prolongada pode causar agregação e obstrução de células sanguíneas e capilares, prolongando assim a isquemia. As paredes capilares podem ser danificadas, levando à ruptura de glóbulos vermelhos e ao extravasamento de fluidos para o tecido circundante (KUMAR, ARUN; BEHL; CHADHA, 2020).

As lesões por pressão infectadas apresentam um risco aumentado de complicações, como infecções sistêmicas, septicemia e até mesmo morte. A presença de bactérias nas úlceras de pressão pode levar a inflamação localizada, aumento da dor e exsudação (secreção de fluido) da ferida. A infecção pode retardar significativamente o processo de cicatrização, tornando as úlceras mais difíceis de tratar e aumentando o risco de complicações em longo prazo. O tratamento de úlceras de pressão infectadas geralmente envolve o uso de antimicrobianos tópicos ou sistêmicos para combater a infecção bacteriana (BRAGA *et al.*, 2013). Além disso, é importante manter a ferida limpa e protegida para prevenir a disseminação da infecção e promover a cicatrização. Em alguns casos, pode ser necessária a desbridamento cirúrgico da ferida para remover tecido necrótico e promover a regeneração tecidual saudável.

A prevenção é fundamental no manejo de lesões por pressão infectadas. Essa temática de redução e prevenção de lesões por pressão é a sexta meta internacional de segurança do paciente. Entre as seis metas, essa é a que menos há produções científicas (< 4%) quando avaliados ensaios de todas das metas internacionais de segurança do paciente (ZARPELON; KLEIN; BUENO, 2022).

3.1.2 Pé diabético

Em algum momento da vida, 15% das pessoas com diabetes desenvolvem úlceras nos pés, que são altamente suscetíveis a infecções. Esta, quando não rapidamente tratada, leva à destruição esmagadora dos tecidos e à amputação. Sabe-se que 85% das amputações são precedidas de úlceras infectadas e há uma amputação a cada 30 segundos em todo o mundo (AHMAD, 2016; GOLDSTEIN; MUELLER-WIELAND, 2016).

O problema do pé da pessoa diabética surge como uma complicação comum em pacientes com diabetes, caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue.

Essa condição pode levar a diversas alterações no organismo, incluindo a glicosilação. O alto nível de glicose pode resultar em rigidez nos glóbulos vermelhos, comprometendo sua capacidade de circulação adequada pelo corpo. Como resultado, o fluxo sanguíneo é prejudicado, o que pode levar a uma série de complicações, incluindo feridas que cicatrizam lentamente e aumentam o risco de infecção no pé do paciente diabético. Quando a infecção ocorre, torna-se ainda mais difícil de tratar devido à circulação comprometida e ao sistema imunológico enfraquecido, podendo resultar em graves complicações (KUMAR, ARUN; BEHL; CHADHA, 2020).

3.2 ASPECTOS NANOTECNOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE LESÕES DE PELE DE DIFÍCIL CICATRIZAÇÃO

Uma ferida pode ser definida como uma lesão ou interrupção da estrutura anatômica normal da pele e anexos, após um trauma físico ou térmico ou como consequência de condições médicas ou fisiopatológicas (RUGGERI *et al.*, 2020). A cicatrização de feridas é um processo complexo e dinâmico que ocorre em cinco fases subsequentes ou sobrepostas (hemostasia, inflamação, migração, proliferação e remodelação), visando restaurar a integridade e funcionalidade do tecido (Figura 01) (NOSRATI *et al.*, 2021). O processo de cicatrização envolve uma série complexa de eventos, incluindo quimiotaxia, divisão celular, neovascularização, síntese de uma nova matriz extracelular e formação e remodelação de tecido cicatricial (VELNAR; BAILEY; SMRKOLJ, 2009). O processo de cicatrização de feridas é influenciado por fatores que podem ser intrínsecos (isquemia, infecções, presença de tecido necrótico) e extrínsecos (diabetes, câncer, doenças crônicas, corticoterapia, radiação e desnutrição) e a combinação desses fatores impacta no desfecho clínico (HAMDAN *et al.*, 2017; IZADI; GANCHI, 2005).

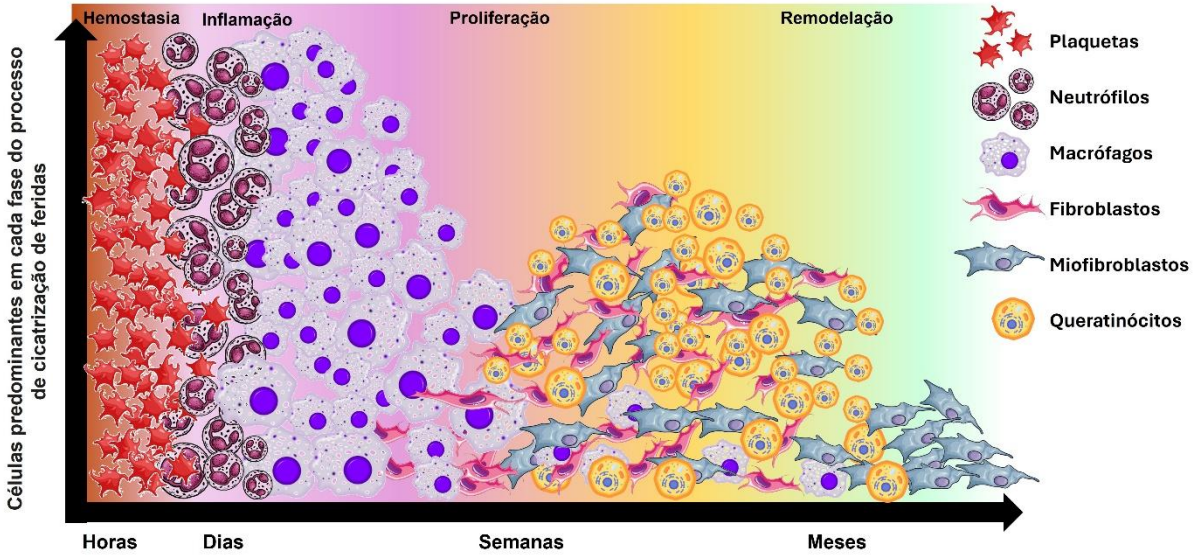


Figura 1 - Esquema ilustrativo com células predominantes em cada fase do processo de cicatrização de feridas.
Fonte: Adaptado de Nosrati et al. (2021). Edição e recursos no Microsoft® Office PowerPoint.

As infecções de pele e tecidos moles consistem em um fator determinante para as altas taxas de morbidade e mortalidade entre as infecções nosocomiais. Baseado no risco de desenvolvimento de quadros de bacteremia a partir dessas infecções, que por sua vez, levam ao surgimento de abscessos metastáticos e comprometem a vida do paciente, estas infecções se tornaram alvo de pesquisas científicas nos últimos anos (AL BLOUSHY; ELBEHIRY, 2018; TIAN, XIAOLANG *et al.*, 2020). Além disso, a resistência aos antimicrobianos torna-se um agravante nesse processo, pois além de prejudicar a reparação do dano cutâneo (SPICHLER *et al.*, 2015; TIAN, XIAOLANG *et al.*, 2020), também é um problema crescente que traz consequências econômicas e de saúde em todo o mundo.

Todas as condições implicam em um tratamento caro e complexo, com alta probabilidade de fracasso terapêutico, podendo levar a consequências extremamente graves, como o aparecimento de infecções persistentes, eventual amputação de membros e, em última análise, a morte (ASHTIKAR; WACKER, 2018; CAMPBELL *et al.*, 2000; KUMAR, ARUN; BEHL; CHADHA, 2020). As feridas crônicas infectadas são, na verdade, uma epidemia silenciosa, resultando assim num planejamento

inadequado e resultado da negligência com estratégias de prevenção e tratamento, sendo nos últimos anos, considerada uma doença negligenciada (NUSSBAUM *et al.*, 2018). As feridas crônicas são classificadas em quatro categorias: lesões por pressão, úlceras diabéticas, úlceras venosas e úlceras de insuficiência arterial

Nesse cenário, aproximadamente um quarto dos pacientes diabéticos apresenta infecções nas extremidades inferiores durante a vida (CARDOSO *et al.*, 2019), entre esses, estima-se que 25% são colonizados por bactérias multirresistentes. De 15% a 20% dessas infecções resultam em amputação ou óbito (YILDIZ *et al.*, 2018), estando majoritariamente associadas às infecções polimicrobianas, que dificultam o tratamento e o processo de cicatrização, implicando adicionalmente em internações hospitalares prolongadas e aumento do custo do tratamento (SPICHLER *et al.*, 2015).

O processo de cicatrização, para recuperação funcional e anatômica, ocorre de maneira organizada em feridas agudas e o tempo de cicatrização geralmente é 5 - 10 dias, até 30 dias (Figura 01). Considerando isso, feridas crônicas são comumente definidas como lesões que não conseguem involuir nesse processo ordenado de cicatrização, devolvendo a integridade funcional da pele em um período de 12 semanas ou mais. Sendo assim, o tratamento das lesões cutâneas crônicas ainda representa um grande desafio, um problema que afeta particularmente os países mais desenvolvidos, que apresentam uma maior incidência de patologias metabólicas que muitas vezes predispõem a feridas não cicatrizadas ou de difícil cicatrização (ASHTIKAR; WACKER, 2018; KUMAR, ARUN; BEHL; CHADHA, 2020; RUGGERI *et al.*, 2020).

O curativo avançado ideal manteria o microambiente da ferida e abordaria as limitações da cicatrização de feridas específicas ao tipo de ferida e à doença ou estado de lesão que acompanha o paciente. É geralmente vantajoso que as coberturas para feridas sejam respiráveis, assim, protegendo a pele periférica da maceração e auxiliando no desbridamento autolítico na remoção de detritos e tecidos necróticos. O curativo também deve manter o ambiente úmido equilibrado da ferida, doando umidade às feridas secas e absorvendo umidade e exsudados das feridas úmidas. Deve atuar como uma barreira para proteger contra infecções e fornecer isolamento térmico à ferida. Finalmente, os curativos avançados devem ter como objetivo

melhorar aspectos dos processos naturais de cicatrização de feridas. Incluindo angiogênese em feridas com má perfusão, aumento da invasão e migração de fibroblastos e queratinócitos na ferida em cicatrização e prevenção ou tratamento de infecção (DAS; BAKER, 2016; ZARRINTAJ *et al.*, 2017).

Embora muitas opções estejam disponíveis para tratar esses tipos de lesões, desde curativos convencionais e avançados, nenhum ainda foi reconhecido como padrão ouro, justamente pela alta variabilidade microbiológica, determinantes sociais dos pacientes e condições clínicas do paciente e da região anatômica. Nanopartículas e sistemas poliméricos *drug delivery* tem sido usados para melhorar os cuidados e os resultados em relação ao controle de infecções e fechamento de feridas, mas também a qualidade da regeneração da pele em termos de função ou estética (ASHTIKAR; WACKER, 2018; CHU *et al.*, 2010; HOFFMANN *et al.*, 2013; KUMAR, ARUN; BEHL; CHADHA, 2020; SAARIALHO-KERE *et al.*, 1993).

Após a administração no leito da ferida, as nanopartículas agem localmente, liberando o fármaco, podendo migrar ou serem transportadas para a circulação sistêmica. Diferenças na absorção entre a pele intacta e a comprometida foram investigadas *in vitro* e *in vivo*, a captação e eliminação celular do fluido da ferida afeta o resultado. Do tecido subcutâneo, macromoléculas e partículas na faixa nanométrica são absorvidas pelos capilares sanguíneos. Portanto, deve ser assumido um efeito do tamanho das partículas na taxa de liberação do fármaco, e, portanto, na quantidade absorvida. E, a possibilidade de exposição sistêmica de polímeros, seus metabólitos ou produtos de degradação, mas também aos contaminantes da formulação (ASHTIKAR; WACKER, 2018). A complexidade destes materiais, na obtenção e nos testes, são obstáculos à transposição para o mercado.

Avanços recentes na medicina regenerativa e na nanotecnologia estão efetivamente revolucionando o campo da cicatrização de feridas. A atividade antimicrobiana, terapia celular exógena, entrega de fatores de crescimento e a construção de matrizes biodegradáveis e biocompatíveis desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento de curativos de alta tecnologia (ZARRINTAJ *et al.*, 2017). Lipossomas, nanopartículas metálicas, nanofibras e nanotubos têm demonstrado tanto em estudos clínicos quanto pré-clínicos um potencial significativo na gestão de queimaduras e feridas crônicas, especialmente aquelas que estão

colonizadas por bactérias multirresistentes (ASHTIKAR; WACKER, 2018; KUMAR, ARUN; BEHL; CHADHA, 2020). Esses avanços representam uma nova fronteira na abordagem terapêutica dessas condições, oferecendo promissores resultados clínicos que podem melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Em comparação com produtos convencionais para tratamento de feridas, a terapêutica baseada na nanotecnologia oferece oportunidades, uma vantagem importante das intervenções baseadas em nanomateriais é a sua versatilidade e adaptabilidade. Por exemplo, sistemas nanométricos podem ser empregados na liberação controlada e sustentada dos agentes terapêuticos ao longo de vários dias ou semanas (ASHTIKAR; WACKER, 2018; HAMDAN *et al.*, 2017; ZARRINTAJ *et al.*, 2017). Acticoat™ 7 (Smith & Nephew plc., Reino Unido) é um curativo contendo prata nanocristalina que pode liberar íons de prata antimicrobianos durante 7 dias, exigindo menos trocas de curativos durante a cicatrização da ferida. Os sistemas de entrega convencionais, como géis e filmes, podem sustentar a liberação de um ingrediente ativo durante um período de 1 a 2 dias (ASHTIKAR; WACKER, 2018). Regranex® (Smith & Nephew plc., Reino Unido), um gel bioativo contendo fator de crescimento derivado de plaquetas no tratamento de úlceras diabéticas, deve ser aplicado todos os dias devido à curta meia-vida *in vivo* da becaplermina (ASHTIKAR; WACKER, 2018), em comparação, as nanopartículas poliméricas e nanofibras são capazes de liberar o fármaco por um período muito mais longo e demonstraram a capacidade de proteger esses complexos de proteínas da degradação precoce *in vivo* (LAI *et al.*, 2014).

Após a Segunda Guerra Mundial, classes de novos polímeros foram lançadas e adotadas em dispositivos médicos e terapêuticos, como os poliésteres, silicones, fluoropolímeros, poliuretanos, náilon e metacrilatos. Esses polímeros foram então usados para aplicações biomédicas, como enxertos vasculares, lentes intraoculares, próteses, sistemas de diálise renal e outros dispositivos médicos. Os biomateriais têm sido tremendamente importantes na indústria de tratamento de feridas, especificamente para curativos, e, tem atualmente o valor comercial médio dos curativos para feridas estimado em aproximadamente US$ 4 – 9 bilhões, e prevê-se que cresça 4 – 7% ao ano (RATNER, 2007; ZARRINTAJ *et al.*, 2017). Uma

possibilidade que impeça desse mercado ser ainda maior é a dificuldade de transposição dos resultados com partículas nanotecnológicas para a clínica médica e os aspectos regulatórios (Figura 02), já que nanomedicamentos é outro mercado bilionário.

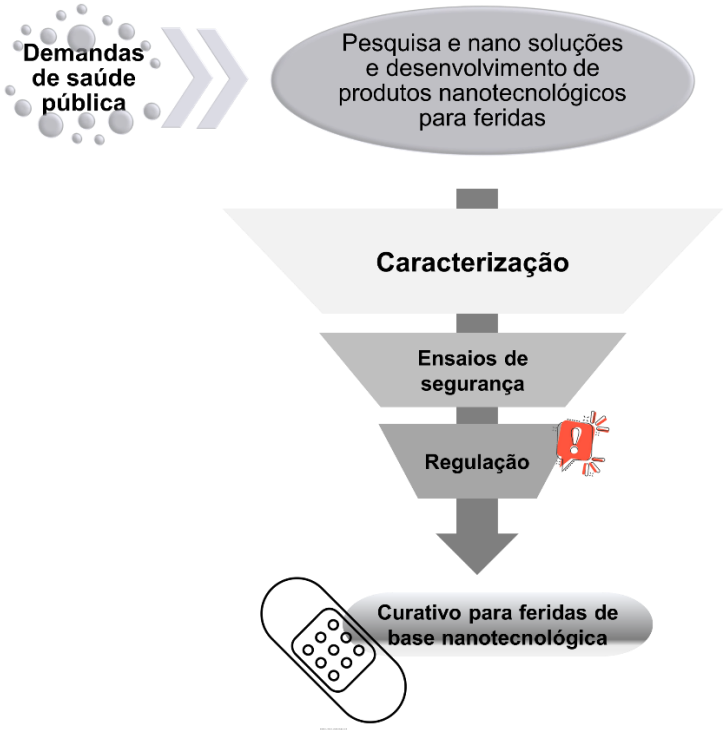


Figura 2 - Representação em funil das etapas para comercialização de um produto de base nanotecnológica no tratamento de feridas.
Fonte: Elaborado pelo autor. Edição e recursos no Microsoft® Office PowerPoint.

Mais do que a viabilidade científica, o acesso ao mercado do desenvolvimento e produção de nanocarreadores está limitado pela legislação vigente nos principais países do mundo (ASHTIKAR; WACKER, 2018). De um modo geral, existem dois cenários em que as nanoformulações podem obter acesso ao mercado, (1) na União Europeia (UE) ou (2) no EUA. Muitos dos curativos compostos de nanomateriais ou nanoestruturas imobilizadas foram registrados como dispositivos médicos, que por definição, dispositivos médicos incluem todos os materiais destinados pelo fabricante a serem usados com outros produtos para o tratamento, investigação ou modificação de doenças ou processos fisiológicos sem atingir a ação primária pretendida por

funções farmacológicas, imunológicas ou metabólicas (WACKER; PROYKOVA; SANTOS, 2016). Como o potencial terapêutico de muitos nanomateriais na cicatrização de feridas está relacionado a um efeito físico (por exemplo, absorção de exsudados da ferida), os dispositivos médicos podem ser a via reguladora preferida (ASHTIKAR; WACKER, 2018).

Na UE, os fabricantes podem obter autorização pré-comercialização, uma vez que as diretrizes atuais classificam todos os dispositivos médicos que compreendem nanomateriais como produtos de alto risco, que exigem uma caracterização *in vivo* mais detalhada no que diz respeito à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (SCENIHR, 2015). Para o mercado norte-americano, é necessária a autorização pré-comercialização do FDA. Atualmente, nenhum requisito específico se aplica a produtos baseados em nanomateriais. Porém, devido ao alto risco de exposição local e sistêmica, na cicatrização de feridas, os requisitos de segurança são muito semelhantes aos das formulações administradas por via subcutânea (ASHTIKAR; WACKER, 2018).

3.3 O USO CUTÂNEO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos tópicos são essenciais em diversas áreas médicas, como oftalmologia e dermatologia, destacando-se na prevenção e tratamento de infecções, especialmente em situações de risco ou quando o processo infeccioso já está estabelecido (CARTOTTO, 2017; WANNMACHER, 2006). A eficácia dos antimicrobianos de uso cutâneo no tratamento de diferentes condições clínicas depende de fatores como a penetração na camada córnea e as propriedades físico-químicas do agente, sendo que sua aplicação direta sobre a lesão contribui para a cicatrização, a erradicação de microrganismos e a prevenção de infecções secundárias (KAYE *et al.*, 2010; SHEIDU *et al.*, 2021).

Essa classe de fármacos apresenta importância na medicina humana e veterinária, com impactos que abordam o grave problema da resistência microbiana (DI FRANCO *et al.*, 2022; KARDOMATEA *et al.*, 2023). Apesar de amplamente utilizados, ainda é necessária maior investigação sobre os riscos e benefícios do uso de antimicrobianos por via cutânea, sobretudo quanto à relação entre seu consumo e

o impacto no atual cenário de escassez de novas classes de antimicrobianos (ESSACK *et al.*, 2019). O avanço do estudo de novos sistemas de liberação, como a nanoencapsulação de fármacos, tem se mostrado promissor para potencializar a eficácia antimicrobiana e reduzir efeitos adverso (ALOTAIBI *et al.*, 2022; LIN *et al.*, 2021; MAMUN *et al.*, 2021). Nesse contexto, cresce o interesse por formulações inovadoras que aliem efeito antimicrobiano a propriedades complementares, como ação anti-inflamatória, estímulo à regeneração tecidual e bioadesividade.

A eficácia dos antimicrobianos de ação cutânea depende fundamentalmente da sua capacidade de atravessar as barreiras da pele, processo que ocorre por três vias principais: intercelular, transcelular e pelos apêndices cutâneos (folículos pilosos e ductos sudoríparos). Parâmetros como lipofilia, hidrossolubilidade, tamanho molecular, pH da formulação e presença de promotores de penetração influenciam diretamente a permeação cutânea e a absorção transcutânea (HEINEN; FREDDO; DALLA COSTA, 2001; WANNMACHER, 2006). Dessa forma, sistemas de liberação controlada, como nanocápsulas e hidrogéis poliméricos, podem ser empregados por demonstrar liberação modificada do fármaco, maior estabilidade química do princípio ativo devido a proteção contra degradação, além do direcionamento específico ao sítio de ação. Essas tecnologias permitem alcançar concentrações terapêuticas adequadas no local da infecção, reduzindo a frequência de aplicação e minimizando efeitos adversos sistêmicos, melhorando a adesão ao tratamento (CONTRI *et al.*, 2016; RIEMMA PIERRE, 2024).

Lesões e injúrias cutâneas comprometem a integridade do estrato córneo, camada mais externa e protetora da epiderme. O comprometimento ou ausência do estrato córneo, facilita a penetração direta dos agentes antimicrobianos nas camadas viáveis da epiderme e derme. Nessas regiões, onde se localizam células imunes e vasos sanguíneos, a ação antimicrobiana é mais efetiva, contribuindo para o combate à infecção e o processo de cicatrização (DA SILVA, THAISA SOARES; MARQUES; BIGHETTI, 2020; HEINEN; FREDDO; DALLA COSTA, 2001; MURPHREY; MIAO; ZITO, 2025). Assim, as formulações para via cutânea atuam não apenas na eliminação de microrganismos, mas também na promoção da regeneração tecidual e na criação de um ambiente favorável à reparação, além de prevenir contaminações secundárias por reduzir a colonização bacteriana.

A eficácia do tratamento antimicrobiano cutâneo varia conforme o estado da pele e o tipo de infecção, uma vez que o estrato córneo atua como barreira física em pele íntegra, limitando a penetração de fármacos, mas sendo essencial à proteção geral. Em feridas abertas, onde essa barreira está comprometida, a ação direta nas camadas viáveis (epiderme e derme) torna-se mais eficaz, pois é nelas que se concentram os microrganismos invasores e as células envolvidas nas respostas inflamatória e regenerativa (MURPHREY; MIAO; ZITO, 2025; SALGADO *et al.*, 2007; WANNMACHER, 2006). Portanto, o desenvolvimento de formulações com adequada capacidade de penetração dermoepidérmica é fundamental para o sucesso terapêutico e regenerativo.

3.3.1 Óleos naturais como agentes antimicrobianos para uso tópico

Produtos de origem natural, como óleos fixos e essenciais, têm sido investigados por suas propriedades antimicrobianas e potenciais aplicações terapêuticas no tratamento de feridas, pois pela constituição complexa, rica em diferentes metabólitos especializados, fornecem fontes alternativas de substâncias com atividade antimicrobiana, além de serem estudados pela sua eficácia no combate à resistência microbiana (RAHMAN, 2022). Nesse contexto, destacam-se o óleo de babaçu e do óleo de licuri pela sua relatada atividade antimicrobiana, utilizados nessa tese. O óleo de babaçu, extraído das sementes da palmeira babaçu (*Attalea speciosa*), é reconhecido pelo seu alto teor de ácidos graxos saturados, tornando-o adequado para diversas aplicações industriais (PAIVA *et al.*, 2013). Enquanto o óleo de licuri, derivado da palmeira licuri (*Syagrus coronata*), contém menor percentual de insaturação em comparação com outros óleos, como o óleo de babaçu (ARAÚJO *et al.*, 2019). Ambos os óleos possuem histórico de uso tradicional em práticas culinárias e medicinais (SANTOS, JOSÉ ALEX A. *et al.*, 2020).

Pesquisas indicaram que o óleo de babaçu apresenta propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, posicionando-o como um candidato para aplicações tópicas, e na etnobotânica tem sido utilizado no tratamento de feridas cutâneas e inflamações (REIS, MYSRAYN Y. F. A. *et al.*, 2017; SANTOS, JOSÉ ALEX A. *et al.*, 2020). Adicionalmente, estudos exploraram as propriedades antioxidantes do óleo de

babaçu, ressaltando seus benefícios potenciais na melhoria da saúde da pele e da função do sistema imunológico (BAUER *et al.*, 2019; PESSOA *et al.*, 2014). A aplicação do óleo de babaçu em nanoemulsões e nanocápsulas demonstraram sua versatilidade em diversas formulações para potenciais aplicações, com alta hidratação cutânea (BAJERSKI *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA, J. *et al.*, 2023). Embora o óleo de licuri tenha sido menos estudado em relação às suas propriedades antimicrobianas, sua composição única de ácidos graxos e potenciais compostos bioativos sugerem que ele também pode oferecer benefícios clínicos no uso tópico (ARAÚJO *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA, J. *et al.*, 2023).

A combinação de óleos naturais, fixos e voláteis, com moléculas sintéticas antimicrobianas pode ser uma abordagem que favorece efeitos sinérgicos na atividade antimicrobiana, como os efeitos sinérgicos descritos do óleo essencial de *Lavandula sp.* em combinação com cloranfenicol, ciprofloxacino, nistatina e ácido fusídico, demonstrando maior atividade antimicrobiana com maiores concentrações de óleo essencial (DE RAPPER, STEPHANIE; VILJOEN; VAN VUUREN, 2016; ORCHARD *et al.*, 2019). Óleos naturais com baixa atividade, quando combinados com outros agentes antimicrobianos convencionais, podem apresentar sinergia, resultando em melhores efeitos antimicrobianos (ORCHARD *et al.*, 2019). A otimização do sinergismo de antimicrobianos em combinação com óleo de *Melaleuca alternifolia* contra patógenos respiratórios foi investigada, enfatizando o potencial para maior atividade antimicrobiana quando utilizado em combinações (RAPPER, STEPHANIE LEIGH-DE; VILJOEN; VAN VUUREN, 2023). As atividades antimicrobianas sinérgicas de diversos óleos naturais, como óleo de cravo, óleo de canela e óleo de anis estrelado, com filmes poliméricos, sustentam o potencial para efeitos sinérgicos em aplicações antimicrobianas (LINA WANG *et al.*, 2011), destacando os benefícios da combinação de óleos naturais com outros agentes para melhorar a eficácia antimicrobiana.

A biodiversidade brasileira constitui uma fonte estratégica de compostos bioativos com potencial antimicrobiano para via cutânea, especialmente os óleos essenciais ricos em monoterpenos, como carvacrol e timol (BOTELHO *et al.*, 2007). Espécies do gênero *Lippia*, como *L. sidoides* e *L. origanoides*, têm sido consistentemente destacadas por sua atividade contra patógenos cutâneos e orais,

demonstrando concentrações inibitórias mínimas comparáveis a agentes convencionais (BOTELHO *et al.*, 2007; SARRAZIN *et al.*, 2015). Além de possuírem uso tradicional consolidado na medicina popular, esses óleos apresentam potencial para formulações dermatológicas modernas, reforçando o valor científico da etnofarmacologia brasileira (ANDRADE *et al.*, 2015; LISBOA *et al.*, 2020).

Outro destaque relevante é o óleo de copaíba (*Copaifera* spp.), cuja resina apresenta propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e cicatrizantes amplamente documentadas, com aplicação em pomadas e géis antimicrobianos, com foco em infecções de pele e mucosas (CAMPANHOLI *et al.*, 2022; DE QUEIROZ; LEITE; VASCONCELOS, 2023; REIS, H. *et al.*, 2023). Além da eficácia biológica, a copaíba se insere em um contexto de sustentabilidade e valorização da biodiversidade amazônica, representando um produto natural de relevância tecnológica e comercial. Seu perfil químico, associado à presença de diterpenos e ácidos carboxílicos, pode explicar a ação sinérgica observada em ensaios *in vitro* (CAMPANHOLI *et al.*, 2022; REIS, H. *et al.*, 2023).

Outros óleos de famílias botânicas relevantes no Brasil, como *Lamiaceae* e *Poaceae*, também demonstram atividade antimicrobiana promissora. Espécies de *Ocimum* e *Cymbopogon* têm sido investigadas como ingredientes ativos em formulações dermo-cosméticas com propriedades antissépticas, especialmente contra microrganismos como *P. aeruginosa* e *Candida albicans* (DE QUEIROZ; LEITE; VASCONCELOS, 2023; JUGREET *et al.*, 2021). Esses resultados ampliam as possibilidades de aproveitamento da flora brasileira em produtos tópicos, sobretudo quando combinados a sistemas modernos de liberação, como a microencapsulação, capaz de otimizar a estabilidade, reduzir irritabilidade e prolongar a atividade antimicrobiana (MARCELA *et al.*, 2015).

Apesar das evidências promissoras dos óleos da biodiversidade brasileira, a maior parte dos estudos ainda se restringe a ensaios *in vitro*, limitando a extrapolação para a prática clínica. Ensaios *in vivo* e estudos de exposição crônica são necessários para mensurar a segurança e eficácia dessas formulações, especialmente considerando a complexidade química e a variabilidade natural dos óleos essenciais. Assim, o cenário atual aponta para uma interseção estratégica entre biodiversidade, inovação farmacêutica e sustentabilidade.

3.3.2 Sulfato de neomicina

A estreptomicina, considerada o primeiro agente antituberculose, foi identificada em 1943 a partir de *Streptomyces griseus* por Waksman e colaboradores (SCHATZ; BUGLE; WAKSMAN, 1944), após uma meticulosa triagem de sobrenadantes de culturas bacterianas, buscando a presença de atividade inibitória contra *Mycobacterium tuberculosis* (OBSZYNSKI *et al.*, 2022; WOODRUFF, 2014). Desde 1946, quando começaram a comercialização, até os dias atuais, a estreptomicina permanece como um fármaco ativo nos protocolos terapêuticos de tratamento da tuberculose, sendo seu papel pioneiro reconhecido com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina concedido a Selman A. Waksman em 1952 (WOODRUFF, 2014). Posteriormente, em 1949, foi identificada uma nova estrutura com atividade antimicrobiana isolada no cultivo *in vitro* de *Streptomyces fradiae*, a neomicina, identificada por Waksman e Lechevalier (WAKSMAN; LECHEVALIER, 1949), abrindo assim uma grande classe terapêutica, com atividade antimicrobiana, de compostos naturais, os aminoglicosídeos, onde os clinicamente úteis contém 2-desoxistreptamina (2-DOS) na sua estrutura química (Figura 03) (OBSZYNSKI *et al.*, 2022).

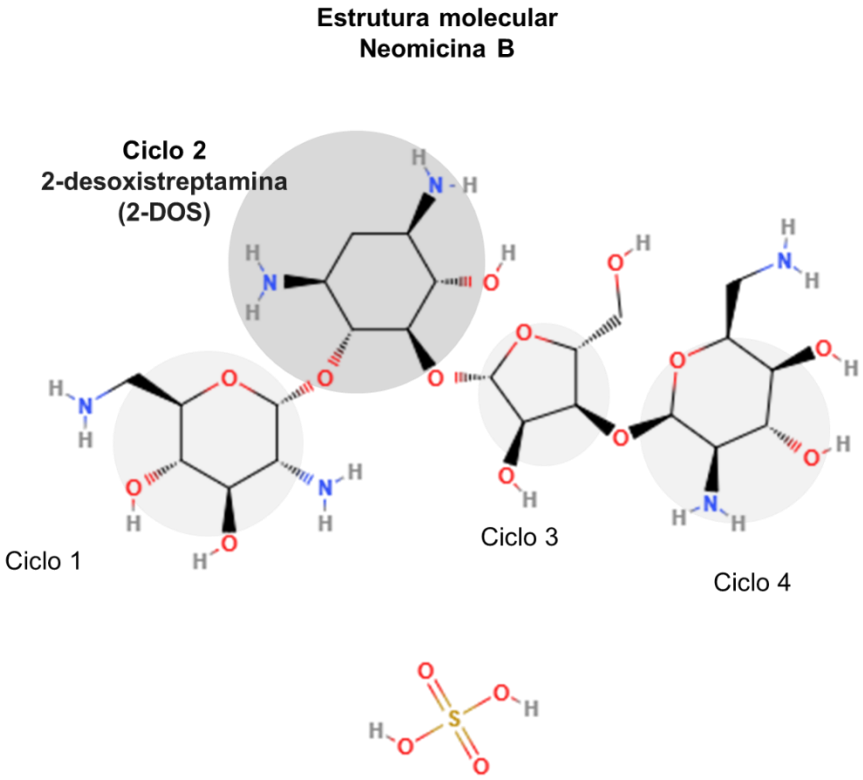


Figura 3 - Estrutura molecular da sulfato de neomicina, destacando as estruturas cíclicas.

Fonte: Elaborado pelo autor. Estrutura química elabora em MolView.org. Edição e recursos no Microsoft® Office PowerPoint.

A neomicina é constituída por seis aminas primárias, existe como policátion em pH fisiológico e, portanto, interage fortemente com compostos polianiônicos nas células, especialmente da parede e membrana celular bacteriana, ou seja, fosfolipídios e ácido teicóico em bactérias Gram-positivas, e lipopolissacarídeos em bactérias Gram-negativas (DAVIS, 1987; TABER *et al.*, 1987). Tais interações alteram a permeabilidade da parede celular e da membrana e facilitam a penetração do fármaco no citosol da bactéria, por meio do processo dependente de energia, por fim, se ligando a sequências de DNA e RNA, mas geralmente de maneira não específica, novamente devido a interações de carga (OBSZYNSKI *et al.*, 2022).

Com isso, atualmente se compreende que o principal mecanismo de ação da neomicina é se ligando a subunidade 30S do ribossomo bacteriano, na região onde o mRNA é traduzido para a sequência proteica, mais precisamente no receptor de aminoacil-tRNA (FELDMAN *et al.*, 2010). Resumidamente, quando a neomicina se liga a essa região, força as adeninas a ficarem fora da hélice, levando a resultados

aberrantes. A leitura incorreta de códons induz o acúmulo dessas proteínas aberrantes e finalmente leva à morte celular (FELDMAN *et al.*, 2010; TSAI *et al.*, 2013).

A neomicina foi rapidamente incorporada na rotina clínica, devido a atividade bactericida, além de apresentar melhor bioatividade do que a estreptomicina contra bacilos Gram-negativos. Embora seu uso sistêmico fosse limitado por ototoxicidade, nefrotoxicidade e má absorção pelo trato gastrointestinal, demonstrou eficácia em preparações e formas farmacêuticas para via cutânea para tratar infecções da pele, feridas e queimaduras (MACDONALD; BECK, 1983).

O sulfato de neomicina, o sal comercializado, é caracterizado por alta polaridade e hidrofilia (valores LogP na faixa de -4 a -9) sendo muito solúvel em água, apresentando uma vantagem para a sua aplicação em diversas formulações farmacêuticas, particularmente aquelas destinadas ao uso tópico. Em solventes orgânicos, o sulfato de neomicina é ligeiramente solúvel em metanol e insolúvel em solventes orgânicos apolares (IANNI *et al.*, 2018). Esta limitação enfatiza a preferência pelo uso de formulações à base de água ao utilizar sulfato de neomicina para aplicações relacionadas à pele e mucosas, e por isso, é bastante explorado para aplicação veterinária, especialmente em gado leiteiro e na aquicultura (SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006).

O sulfato de neomicina é uma mistura de dois estereoisômeros, principalmente neomicina B e neomicina C, com massas moleculares idênticos, sendo a neomicina B o principal componente, mas ambas são formas biologicamente ativas, e aqui parte um desafio analítico (CLAROT *et al.*, 2005; IANNI *et al.*, 2018), pois, por ser um produto biotecnológico, que parte da fermentação *in vitro* há muitos constituintes, por isso o composto majoritário purificado (B) é que geralmente é usado para quantificação (CLAROT *et al.*, 2005; HANKO; ROHRER, 2007).

Mas, a quantificação não é um desafio analítico somente pela presença de isômeros, na sua estrutura química também não há dupla ligação entre carbonos (Figura 3) dificultando a sua análise por ultravioleta (UV) pois a molécula carece de um cromóforo, dificultando o uso de técnicas amplamente utilizadas na rotina de avaliação analítica (CLAROT *et al.*, 2005; HANKO; ROHRER, 2007; IANNI *et al.*, 2018). E, em contraponto, muitos intermediários de processo de fabricação e ingredientes de formulações farmacêuticas finais são cromóforos e podem interferir

na detecção direta de neomicina B e suas impurezas por absorbância (substâncias presentes no sulfato de neomicina que não sejam o sulfato de neomicina B) (HANKO; ROHRER, 2007).

A neomicina tem ação contra bactérias Gram-negativas como *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., e *E. coli*, e ainda possui atividade contra bactérias Gram-positivas como *S. aureus*, apesar da crescente resistência. No entanto, não é tão eficaz contra *P. aeruginosa* e bactérias anaeróbicas, não proporcionando cobertura total para piodermites. Além disso, há alto risco de dermatite de contato alérgica, com uma taxa superior a 6%, especialmente em pacientes idosos (KREFT; WOHLRAB, 2022; SCHERRER; ABREU; ROCHA, 2023), Estudos de *drug delivery* de neomicina para via tópica, tem demonstrado que quando incorporando-a em nanossistemas, a neomicina pode ter ação superior as formulações tradicionais, inclusive anti-*Pseudomonas*, e até melhorando os processos de cicatrização, em modelos biológicos *in vivo* e *in vitro* (ANJALI *et al.*, 2016; KARALY; SARHAN; EL-SHERBINY, 2021; SWATHI *et al.*, 2013), aumentando a eficiência, diminuindo potenciais riscos, assim destacando o papel das tecnologias disruptivas na revitalização do uso desse fármaco.

3.3.3 Nitrofurazona

Os nitrofuranos representam uma classe de antimicrobianos sintéticos com um importante legado histórico no combate às infecções bacterianas. Descobertos na década de 1940, estes compostos emergiram durante o período conhecido como "era de ouro dos antibióticos", quando o desenvolvimento de penicilina, estreptomicina e cloranfenicol revolucionou o tratamento de doenças infecciosas. A pesquisa farmacêutica nessas décadas foi caracterizada por uma busca diversificada não apenas por antibióticos de produtos naturais, mas também por compostos sintéticos e semissintéticos (LE; RAKONJAC, 2021).

Durante este período, os nitrofuranos foram introduzidos como uma nova classe de agentes antimicrobianos sintéticos, especialmente seu derivado nitrofurazona (Figura 04), uma semicarbazona resultante da condensação da semicarbazida com 5-nitrofuraldeído, foi extensivamente estudada por suas

propriedades antimicrobianas e potenciais aplicações em diversas áreas do conhecimento (DODD, 1946). Inicialmente, a nitrofurazona foi explorada como potencial medicamento para a doença de Chagas, mostrando-se promissora no combate ao *Trypanosoma cruzi* (COURA; CASTRO, 2002). No entanto, seu uso parenteral enfrentou desafios devido a efeitos colaterais e toxicidade (COURA; CASTRO, 2002). Apesar destas desvantagens, a nitrofurazona continua a ser um antibacteriano com atividade de amplo espectro, comumente utilizado na pecuária, aquicultura e terapêutica em humanos.

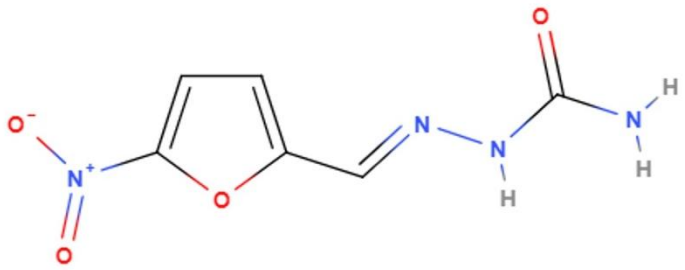


Figura 4 - Estrutura molecular da nitrofurazona.
Fonte: Elaborado pelo autor. Estrutura química elabora em MolView.org.

O mecanismo de ação depende do microrganismo alvo, mas ainda segue com lacunas a serem preenchidas quanto sua precisão. O mecanismo em *T. cruzi* é a inibição da tripanotiona redutase, que impede o efeito protetor da enzima, levando ao aumento do estresse oxidativo intracelular (ONA; COURCELLE; COURCELLE, 2009). Em bactérias, o mecanismo é a inibição de enzimas envolvidas na degradação aeróbica e anaeróbica da glicose e do piruvato, perturbando ainda mais os processos metabólicos essenciais nas bactérias (CHAMBERLAIN, 1976; GELMETTI, 2008). Além disso, foi relatado que o composto tem como alvo a tradução do mRNA através de danos oxidativos ao ribossomo, destacando seu impacto na síntese de proteínas bacterianas (TU; MCCALLA, 1975; VASS; HRUSKA; FRANEK, 2008), e levando à formação de radicais livres em condições anaeróbicas (ABDEL-AZIZ *et al.*, 2015) e azoredutases (RYAN *et al.*, 2011).

A nitrofurazona foi investigada por sua eficácia na inibição de infecções do trato urinário associadas a cateteres quando usada como revestimento de cateteres urinários (TAMBYAH; OON, 2012). Mas o principal uso é na dermatologia, como curativo para tratamento de infecções de pele (CHAMBERLAIN, 1976; GELMETTI, 2008). Também tem sido empregada como material de curativo para áreas doadoras de enxertos de pele, mostrando sua versatilidade no tratamento de feridas e no transplante de pele (UYSAL *et al.*, 2006).

Foi documentado que a nitrofurazona é um antisséptico tópico nitroheterocíclico, com atividade bactericida contra Gram-positivas e Gram-negativas. Esse fármaco exibe efeito contra a maioria dos patógenos comumente associados a infecções cutâneas, incluindo *S. aureus*, inclusive cepas MRSA, *Streptococcus*, *E. coli*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes* e *Proteus*, por isso, é empregada como agente antimicrobiano no tratamento de feridas infectadas resultantes de traumas, queimaduras ou procedimentos cirúrgicos (GUPTA *et al.*, 2013; MUNSTER, 1984).

Apesar do seu valor terapêutico, a natureza mutagênica e os efeitos secundários da nitrofurazona suscitaram preocupações, levando à sua utilização restrita (HIRAKU *et al.*, 2004; ONA; COURCELLE; COURCELLE, 2009). Descobriu-se que o composto perturba o DNA circular, possivelmente através de interações com nitrorredutases bacterianas, o que poderia contribuir para suas propriedades cancerígenas (TU; MCCALLA, 1975), sendo o próprio mecanismo de ação antibacteriana. Ações regulatórias, como a descontinuação da aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, ocorreram devido sua associação com alterações na função endócrina, incluindo o aumento nas concentrações séricas de prolactina e progesterona nos animais tratados com nitrofurazona (HIRAKU *et al.*, 2004; TAKAHASHI, 2000). Por isso, seu uso acabou sendo restringido para a via cutânea.

Olszak e colaboradores em seus estudos descreveram a primeira estrutura cristalina da 5-nitrofurazona, forma α (OLSZAK *et al.*, 1994). Posteriormente, descreveram outras duas formas polimórficas, β e γ, (POGODA; JANCZAK; VIDENOVA-ADRABINSKA, 2016). A maioria dos estudos de polimorfos de nitrofurazona concentrou-se na interação intermolecular e na conformação da

molécula nas diferentes formas cristalinas. Poucas publicações científicas até o momento investigaram a solubilidade e análise quantitativa dos polimorfos da nitrofurazona (BAO *et al.*, 2020; LI, JUN *et al.*, 2023; LI, XIN *et al.*, 2019), e, até o momento, não há relatos clínicos relevantes do impacto de cada conformação.

3.4 NANOANTIBIÓTICOS

Nanoantibióticos se referem a nanopartículas sintéticas com atividade antibacteriana ou moléculas com atividade antibacteriana derivadas de processos biológicos que são formuladas em nanoescala (encapsuladas) ou usadas para aumentar a atividade antibacteriana. O termo é utilizado para descrever sistemas de entrega baseados em nanoestruturas que melhoram a eficácia de antimicrobianos convencionais e agentes antibacterianos em nanoescala que surgem de fontes biológicas ou biomiméticos projetados (HIMANSHU *et al.*, 2023; MAMUN *et al.*, 2021; SHIMANOVICH; GEDANKEN, 2016). Componentes sintéticos e biológicos coexistem dentro da estrutura dos nanoantibióticos. Diferentes terminologias são utilizadas de forma intercambiável para descrever esses sistemas, como *nanobiotics, antimicrobial nanoparticles, nanoantimicrobials, nanoweapons* e *nanotherapeutic agents* (BEYTH *et al.*, 2015; HIMANSHU *et al.*, 2023; HUH; KWON, 2011a; SHIMANOVICH; GEDANKEN, 2016; WANG, LINLIN; HU; SHAO, 2017). Portanto, nanoantibióticos são estruturas ou moléculas de antimicrobianos associados, incorporadas ou encapsuladas em nanoestruturas projetadas, ou ainda tecnologias antibacterianas sintetizadas na faixa nanométrica em pelo menos uma dimensão. Essa definição integra tanto o aspecto físico quanto o funcional.

Os nanoantibióticos representam uma nova apresentação de agentes antimicrobianos que têm ganhado atenção significativa no campo da medicina e da biotecnologia (HUH; KWON, 2011a; KUMAR, MANOJ *et al.*, 2021). Foram concebidos para combater bactérias resistentes aos antibacterianos na apresentação tradicional, oferecendo uma solução potencial para os desafios colocados pelas crescentes taxas de resistência aos antimicrobianos (HUH; KWON, 2011a).

Uma das principais vantagens dos desse tipo de agente antimicrobiano é a sua capacidade de aumentar a eficácia dos antimicrobianos convencionais, por vezes,

trabalhando sinergicamente com antibacterianos tradicionais para controlar infecções bacterianas tanto *in vitro* como *in vivo* (HUH; KWON, 2011a; KUMAR, MANOJ *et al.*, 2021). Esse tipo específico de sistema nanoestruturado, tem sido investigado por suas aplicações em curativos para feridas, revestimentos protetores contra infecções e outras formulações antimicrobianas.

Estudos enfatizam o potencial das nanopartículas poliméricas na cicatrização de feridas, oferecendo propriedades multifuncionais que podem abordar vários aspectos do tratamento de feridas, incluindo controle de infecções, regeneração de tecidos e cicatrização acelerada (ANSARI *et al.*, 2021; JAHROMI *et al.*, 2018; LINA WANG *et al.*, 2011; PARHAM *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2021). O avanço de nanocompósitos poliméricos e hidrogéis representa uma abordagem para melhorar os resultados do tratamento de feridas, particularmente em cenários clínicos desafiadores que envolvem infecções e doenças cutâneas complexas (WANG, WEI *et al.*, 2019).

Nesse contexto, as nanopartículas poliméricas são especificamente projetadas para possuírem propriedades multifuncionais que auxiliam no controle de infecções e aceleram o processo de cicatrização, mesmo em condições patológicas complexas. Por exemplo, Wang e colaboradores desenvolveram um filme a base de polissacarídeos nanoestruturados eficaz para cicatrização de feridas diabéticas e reconstrução da pele baseado em angiogênese com propriedades antibacterianas e capacidade de ter proteção ultravioleta, mostrando a natureza multifuncional das nanopartículas poliméricas nesse cenário importante para saúde em ambulatórios (WANG, MIN *et al.*, 2019). Da mesma forma, um hidrogel, para administração parenteral, formulado com deferoxamina e nitrato de prata, demonstrou além de propriedades antibacterianas, angiogênicas, para reparo de feridas cutâneas diabéticas (CHEN, HAO *et al.*, 2019), ressaltando o potencial dos hidrogéis multifuncionais na melhoria da cicatrização tecidual (ZHOU *et al.*, 2021). Em outro estudo, os achados apontam que hidrogéis de celulose/gelatina com nanopartículas de selênio, possuem a vantagem adicional de atividade antioxidantes e anti-inflamatórias aprimoradas para facilitar a cicatrização de feridas na pele, demonstrando a aplicabilidade dos hidrogéis com sistemas poliméricos em aplicações de tratamento de feridas (MAO *et al.*, 2021).

Apesar dos benefícios promissores dos nanoantibióticos, permanecem desafios na transposição desta tecnologia para aplicações clínicas, ou por questões de engenharia de nanotecnologia ou por questões como a toxicidade potencial, pois o controle preciso da ação e a farmacocinética precisam ser exaustivamente estudadas para garantir a segurança e a eficácia em ambientes clínicos (KUMAR, MANOJ *et al.*, 2021). No entanto, os nanoantibióticos representam uma abordagem de ponta, oferecendo novas possibilidades para o desenvolvimento de terapias antimicrobianas avançadas e a revitalização de fármacos já em desuso ou com altas taxas de resistência bacteriana.

3.4.1 Neomicina em sistemas nanoestruturados

A incorporação da neomicina em sistemas nanoestruturados oferece diversas vantagens em aplicações de cicatrização de feridas (ERDAGI; NGWABEBHOH; YILDIZ, 2020), na qual a combinação de neomicina com nanoestruturas pode aumentar suas propriedades antimicrobianas e, ao mesmo tempo, reduzir a concentração necessária e a toxicidade de ambos os agentes (BANNA *et al.*, 2022), sendo possivelmente este efeito sinérgico que leva a melhores resultados de cicatrização de feridas.

Há diferentes sistemas nanoestruturados incorporando neomicina, sendo explorados em hidrogéis, vesículas e micelas lipídicas e nanofibras, no entanto, até o presente momento não há resultados publicados com nanocápsulas. Sistemas nanométricos de liberação de fármacos demonstraram capacidade aprimorada de distribuição de medicamentos, cinética de liberação controlada e distribuição direcionada, aumentando assim a eficácia do esquema terapêutico (AGNIHOTRI *et al.*, 2015; GHERASIM *et al.*, 2021; GHOBASHY *et al.*, 2022; HOSNY *et al.*, 2022).

Nanoemulsões carregadas de neomicina foram desenvolvidas para melhorar a administração tópica, oferecendo liberação controlada do antibiótico e protegendo o fármaco contra degradação (LIM; KIM, 2022; SUNDARAM; WOWER; BYRNE, 2012). Quando em combinação com outros agentes terapêuticos, como óleos bioativos e materiais poliméricos, demonstrou cicatrização acelerada de feridas e efeitos anti-inflamatórios (BIRAULT *et al.*, 2019; GRACE; PANDIAN, 2007). O que pode explicar

os resultados, é que a incorporação de neomicina em sistemas nanoestruturados melhora as propriedades reológicas, tornando-os adequados para aplicações em curativos e regiões sensíveis (CHOWDHURY *et al.*, 2022).

A versatilidade dos polímeros no desenvolvimento de nanoestruturas adaptadas a necessidades terapêuticas específicas tem sido destacada, enfatizando o potencial dos nanomateriais carregados de neomicina para liberação controlada do fármaco. Polímeros comumente usados no contexto da incorporação de neomicina em sistemas nanoestruturados incluem quitosana, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), álcool poli vinílico e poli(estireno ácido sulfônico-ácido co-maleico), sendo considerada a biocompatibilidade para os tornarem candidatos para a criação de plataformas terapêuticas. A quitosana, é amplamente utilizada devido à sua biocompatibilidade e atividade antimicrobiana intrínseca, tornando-a adequada para diversas aplicações em feridas de difícil cicatrização (AHMADI *et al.*, 2018; CHOWDHURY *et al.*, 2022). Poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) é outro polímero usado em nanoantibióticos, que potencializa a eficiência antibiótica (GHERASIM *et al.*, 2021). O álcool polivinílico foi utilizado para fabricar nanofibras resistentes à água carregadas com neomicina, termicamente estáveis e antibacterianas (REUBEN WANG *et al.*, 2022).

O tamanho das nanopartículas contendo neomicina varia dependendo dos componentes e do sistema de entrega desenvolvido, variando entre 100 – 750 nm (AGNIHOTRI *et al.*, 2015; GHERASIM *et al.*, 2021; IBRAR *et al.*, 2022; KARALY; SARHAN; EL-SHERBINY, 2021). Dentre os estudos na literatura científica, observa-se que o uso de poliéster ou quitosana, por exemplo, pode implicar em nanoagregados ou tamanho de partículas micrométricas (GHERASIM *et al.*, 2021). Hosny *et al.* produziram nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com neomicina para cicatrização de feridas na mucosa bucal e tiveram seu tamanho determinado em ~ 196 nm (HOSNY *et al.*, 2022). Já no estudo de Gherasim e colaboradores, nanopartículas poliméricas com quitosana carregadas com neomicina apresentaram diâmetro de partícula ~ 400 nm (GHERASIM *et al.*, 2021), resultado que destaca que o tamanho médio varia de acordo com o sistema de entrega, material empregado e metodologia de produção do sistema.

Diversos tipos de nanoestruturas têm demonstrado preservar ou até mesmo melhorar os efeitos antibacterianos da neomicina, tanto contra bactérias Gram-negativas (AGNIHOTRI *et al.*, 2015; MIRA *et al.*, 2020) quanto Gram-positivas, incluindo o *S. aureus* (ANJALI *et al.*, 2016; FAKHRI *et al.*, 2018; MIRA *et al.*, 2020). Essa capacidade de potencializar a atividade antimicrobiana da neomicina abre perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, especialmente contra patógenos resistentes a antibacterianos convencionais (ZHANG, QINGYANG *et al.*, 2017).

As nanofibras, como sistemas em escala nanométrica que contêm neomicina, têm sido extensivamente exploradas na área científica para o tratamento de feridas (ALOTAIBI *et al.*, 2022; ANJALI *et al.*, 2016; FAKHRI *et al.*, 2018; NITANAN *et al.*, 2013; PARHAM *et al.*, 2022; PEGG *et al.*, 2014). Estudos revelaram que as nanofibras carregadas com neomicina apresentaram uma diferença significativa na atividade antibacteriana em comparação com o creme comercial de neomicina. Resultados, obtidos em modelos animais, foram corroborados pela porcentagem de contração da ferida, que foi maior para as feridas tratadas com nanofibras de quitosana carregadas com sulfato de neomicina em comparação com os controles, incluindo nanofibras sem fármaco e creme de neomicina (ANJALI *et al.*, 2016).

Hidrogéis contendo nanopartículas também têm sido objeto de exploração pelos pesquisadores (ELSEWEDY; SHEHATA; SOLIMAN, 2022; ERDAGI; NGWABEBHOH; YILDIZ, 2020; GHOBASHY *et al.*, 2022; SILVA, RAFAEL R. *et al.*, 2016; ZHONG *et al.*, 2021). Um exemplo disso, é o desenvolvimento de hidrogel composto por nanofibras responsivo ao pH e eficaz em modelos de infecção bacteriana. Isso é atribuído à liberação controlada de neomicina, garantindo a disponibilidade constante do antibiótico no local da ferida (ZHONG *et al.*, 2021).

Ademais, os adesivos, filmes ou curativos para via cutânea surgem como uma plataforma para o tratamento com neomicina de diversas doenças infecciosas da pele (CHOI *et al.*, 2016; LIU, DI *et al.*, 2020; NITANAN *et al.*, 2013; PARHAM *et al.*, 2022; ZHONG *et al.*, 2021). Estudos com filmes de quitosana-ácido tânico carregados com neomicina demonstraram atividade antibacteriana *in vitro*, com perfis de liberação mostrando inibição do crescimento bacteriano e liberação do fármaco responsiva ao pH. As liberações *in vitro* do fármaco, estimuladas em um pH ácido, de 5,5, são

favoráveis ao ambiente normal da pele, enquanto a liberação sustentada em um pH mais alto de 7,5 indica potencial para aplicação em infecções crônicas de feridas (CHOWDHURY *et al.*, 2022). Testes *in vivo* de cicatrização de feridas colonizadas, demonstraram uma recuperação completa e rápida (BANNA *et al.*, 2022; CHOWDHURY *et al.*, 2022). Os adesivos dérmicos, preparados com neomicina, podem ser potencialmente utilizados em curativos cirúrgicos, cicatrização de feridas e sistemas de administração tópica de nanoantibióticos.

Os nanoantibióticos pH responsivos têm interessado a pesquisa biomédica devido à sua capacidade de direcionar e liberar de forma controlada a neomicina, em processos infecciosos agudos, com pH mais ácido, ou processos crônicos com pH >7,0. Esses sistemas são projetados para permanecerem inertes em pH fisiológico, mas se ativam em ambientes ácidos, como o interior de biofilmes bacterianos, liberando eficazmente neomicina. A capacidade de ajustar a liberação de antibióticos em resposta ao pH local pode aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais associados à terapia antimicrobiana convencional (CHOWDHURY *et al.*, 2022; GHOBASHY *et al.*, 2022). Assim, os sistemas pH responsivos representam uma abordagem promissora para o tratamento de infecções bacterianas em feridas abertas, oferecendo potencial para melhorar os resultados clínicos.

3.4.2 Nitrofurazona em sistemas nanoestruturados

Apesar de sua importância clínica como agente antimicrobiano, a terapia tópica com nitrofurazona é limitada pela sua baixa solubilidade aquosa, o que, por sua vez, restringe a concentração eficaz nas camadas da pele, permanecendo no local de aplicação por um tempo limitado (KOUCHAK *et al.*, 2014). Para superar a baixa solubilidade em água da nitrofurazona, diversas abordagens têm sido investigadas, incluindo o uso de tensoativos, cossolventes e nanoestruturas. Especificamente, os cossolventes podem ser empregados como veículos e potencializadores de permeação em formulações tópicas de nitrofurazona, como géis, cremes e pomadas. No entanto, essas abordagens apresentam suas próprias limitações, tais como baixa estabilidade, carga reduzida de fármaco, processos de fabricação complexos ou alta toxicidade (GUPTA *et al.*, 2013). Sistemas cossolventes frequentemente sofrem

instabilidade termodinâmica devido à cristalização das moléculas do fármaco imediatamente após a formulação ou durante o armazenamento, e podem também modificar a estrutura da pele, induzindo irritação cutânea e alterando a taxa de penetração (SHEN *et al.*, 2018; VILA *et al.*, 2014).

Em outra linha, com o objetivo de aumentar sua solubilidade em água e manter suas concentrações terapeuticamente relevantes na pele, sem induzir danos cumulativos, pesquisadores avaliaram em modelo animal um gel carregado com nanossuspensões de nitrofurazona, associada a óxido de zircônio, que exibiu um aumento significativo na taxa de dissolução e maior deposição de fármaco na pele dos animais em comparação com o gel controle de nitrofurazona (SHEN *et al.*, 2018).

As nanossuspensões e os géis representam duas abordagens vantajosas. A primeira, devido ao tamanho reduzido pode modular a biodisponibilidade dérmica do fármaco. Por outro lado, os géis tópicos são veículos para a administração local na pele, oferecendo boa biocompatibilidade, adesão, absorção fácil após aplicação local e ausência de irritação da pele e mucosas (LIU, XIAO *et al.*, 2018; REHMAN; ZULFAKAR, 2014). Considerando isso, as publicações científicas revelam o potencial da nitrofurazona como um nanoantibióticos (GUPTA *et al.*, 2013), com um tamanho de partícula variando entre 200 e 900 nm, o *z-average* é influenciado pela concentração de tensoativos na nanoformulação de PVA-PEG, aumentando a possibilidade de variação do PDI entre 0,19 - 0,43 (LIU, XIAO *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2018).

Há um número expressivo de publicações científicas quando fazemos uma busca em bases de dados usando os descritores [(*nano**) *AND* (*nitrofurazone*)] (Figura 05), no entanto, essas publicações não representam avanços significativos na área de formulações farmacêuticas avançadas. Em geral, as publicações tratam da sua presença como contaminante ambiental. Especialmente, há muitos estudos em biossensores, aptâmeros e tecnologias nanotecnológicas para detectar e quantificar o fármaco. A nitrofurazona é um antimicorbiano frequentemente adicionado à ração animal e usado para tratar infecções bacterianas em animais e como estimulador de crescimento em culturas aquáticas. No entanto, o uso excessivo desse antimicorbiano pode causar problemas a saúde humana, como metahemoglobinemia. Como a nitrofurazona é instável e é rapidamente metabolizada, justifica os estudos que

desenvolvem métodos sensíveis e rápidos para detectá-la (ALEEM *et al.*, 2024; EZHIL VILIAN *et al.*, 2023; MARIYAPPAN *et al.*, 2021; TIAN, YANLI *et al.*, 2024).

Base de dados	Estratégia de busca	Número de publicações
Clarivate Web of Science™	**nano*** (All Fields) AND **nitrofurazone** (All Fields)	148
PubMed	(nano*) AND (nitrofurazone)	52
SciELO Scientific Electronic Library Online	**Expressão:** ((nano*) OR (nanoparticle) OR (Nanotecnologia) AND ((nitrofurazone) OR (nitrofurazona)) **Filtros aplicados: ()**	0
Embase ELSEVIER	nano* AND ('nitrofurazone'/exp OR nitrofurazone)	94
ACS Publications Most Trusted. Most Cited. Most Read.	**[All: nano*] AND [All: nitrofurazone]**	349

Figura 5 - Estratégia para mineração na literatura científica de nitrofurazona em nanossistemas (Setembro de 2025).

Fonte: Elaborado pelo autor. Edição e recursos no Microsoft® Office PowerPoint.

3.5 Materiais inteligentes aplicados na área nanotecnológica

Os materiais poliméricos inteligentes são uma classe versátil de materiais que possuem a capacidade de responder a estímulos específicos do ambiente, como pH, temperatura, luz e íons, alterando suas propriedades físicas ou químicas de forma controlada (MU; EBARA, 2020). Essa capacidade os torna candidatos ideais para a entrega de fármacos, permitindo uma liberação controlada e direcionada do fármaco no tecido alvo.

A nanotecnologia, por sua vez, oferece a capacidade de manipular materiais em escala nanométrica, abrindo novas possibilidades na formulação de sistemas de entrega de fármacos (DALLEMOLE *et al.*, 2023). A redução do tamanho das partículas permite uma maior área de superfície para interação com as células-alvo, além de melhorar a solubilidade aparente e biodisponibilidade dos fármacos.

A integração dos materiais poliméricos inteligentes com a nanotecnologia tem resultado em avanços significativos na entrega de fármacos. Sistemas de liberação por demanda, onde os fármacos são liberados em resposta a estímulos específicos, como variações de pH ou concentrações de íons em microambientes celulares, têm se mostrado particularmente promissores (AGUIRRE; PEÑA, 2023; CHOWDHURY *et al.*, 2022; MANCHUN; DASS; SRIAMORNSAK, 2012). Essa abordagem permite uma liberação controlada e precisa do fármaco, minimizando efeitos colaterais e maximizando sua eficácia terapêutica.

Além do tratamento de condições como o câncer e doenças neurodegenerativas (MANCHUN; DASS; SRIAMORNSAK, 2012), os materiais poliméricos inteligentes também estão sendo explorados na entrega de antibacterianos (AGUIRRE; PEÑA, 2023; CHOWDHURY *et al.*, 2022). Nesse contexto, oferecem vantagens como sistemas de liberação controlada de antibacterianos tópicos, que podem ajudar a minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana, garantindo uma concentração eficaz do fármaco no local da infecção por um período prolongado (ALOTAIBI *et al.*, 2022; BANNA *et al.*, 2022; CHOWDHURY *et al.*, 2022; SILVA, RAFAEL R. *et al.*, 2016). Além disso, a capacidade de projetar materiais com propriedades específicas de resposta a estímulos permite a liberação direcionada do antibacteriano, maximizando sua eficácia e minimizando os danos às células saudáveis (CHOI *et al.*, 2016; SCHNEIDER *et al.*, 2007).

O uso de materiais poliméricos na área do cuidado com feridas, tem como exemplo promissor a aplicação de sistemas sensíveis ao pH, como nanoestruturas pH responsivas preparadas com poli(metacrilatos) (CHOWDHURY *et al.*, 2022; GHOBASHY *et al.*, 2022). Estes sistemas podem ser projetados para fornecer uma liberação controlada de fármacos ou agentes terapêuticos diretamente no ambiente das feridas, promovendo a cicatrização e prevenindo infecções. Quando aplicados na ferida, essas nanoestruturas preparadas com esse tipo de polímero podem reagir ao ambiente ácido provocado pelo processo inflamatório agudo, liberando o fármaco, seja agentes antibacterianos ou promotores de cicatrização de feridas.

3.5.1 Poli(metilmetacrilato)

Os polímeros têm destaque no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, oferecendo versatilidade, controle de liberação e compatibilidade com uma variedade de aplicações e vias de administração. Sob essa ótica, o poli(metilmetacrilato) (PMMA), polímeros da família dos Eudragit®, se destacam como escolhas populares devido às suas propriedades únicas e aplicabilidades diversas (DOS SANTOS, et al., 2021).

O PMMA é um polímero acrílico amplamente utilizado em uma variedade de aplicações biomédicas e farmacêuticas devido à sua biocompatibilidade, estabilidade química e resistência mecânica (BRADY *et al.*, 2017; CHAVES *et al.*, 2018; DALLEMOLE *et al.*, 2023; DOS SANTOS, JULIANA *et al.*, 2021). Ideal para formulações de liberação de fármacos destinadas a administração não parenteral (CHOWDHURY *et al.*, 2022; NIKAM *et al.*, 2023). É frequentemente utilizado na fabricação de sistemas de liberação controlada, onde sua permeabilidade ajustável permite uma liberação controlada e sustentada, essa capacidade de controle de liberação torna o PMMA uma escolha popular para formulações de medicamentos de longa duração, como implantes e dispositivos de liberação transdérmica (KEMPIN *et al.*, 2017; NIKAM *et al.*, 2023).

Os polímeros sensíveis ao pH são macromoléculas que contêm grupos ionizáveis ou compostos hidrolisáveis. Quando o pH do meio é modificado, isso afeta a ionização, solubilidade e conformação dos polímeros devido à interação com as moléculas do solvente (CALDERON *et al.*, 2022; CHOWDHURY *et al.*, 2022; MANCHUN; DASS; SRIAMORNSAK, 2012; MILADI *et al.*, 2014). Para os polímeros solúveis em água, a solubilização está relacionada a diversos parâmetros físico-químicos do meio, o que pode influenciar sua solubilidade em diferentes faixas de pH. Os polímeros podem se tornar solúveis em água quando são induzidos compostos carregados e o grau de monômeros carregados é suficiente para interagir com as moléculas de água, em um processo geralmente reversível (SESTER *et al.*, 2020).

Os Eudragits® sensíveis ao pH, são comumente utilizados como revestimento em formas farmacêuticas sólidas, permitindo a entrega do fármaco em diferentes regiões do trato gastrointestinal, como o estômago ou o cólon. Esses polímeros têm

sido amplamente explorados na área da nanotecnologia (BRADY *et al.*, 2017; DALLEMOLE *et al.*, 2023; DOS SANTOS, JULIANA *et al.*, 2021; GHOBASHY *et al.*, 2022; SESTER *et al.*, 2020).

As feridas crônicas são caracterizadas por um pH alcalino comparado ao pH ácido das feridas agudas ou ao pH ácido da pele íntegra, com essa informação, pesquisadores demonstraram resultados animadores com curativos ou coberturas nanotecnológicas preparados com PMMA pH responsivos. Nanofibras para feridas agudas e crônicas (AMANI *et al.*, 2023; CALDERON *et al.*, 2022), e nanopartículas poliméricas (AMANI *et al.*, 2023; DONG *et al.*, 2019) são as estruturas nanoantibióticas pH responsivas preparadas com PMMA, e incorporados em formulações tópicas, que otimizaram a cicatrização de feridas. Resultados *in vivo* indicam que o desenvolvimento de curativos terapêuticos inteligentes, sensíveis ao pH, utilizando Eudragit®, representa perspectivas promissoras na área (AMANI *et al.*, 2023).

4 CAPÍTULO 1 | ARTIGO EXPERIMENTAL

O Capítulo 01, cujo conteúdo corresponde, no texto completo da tese, ao intervalo entre as páginas 53 e 90, foi suprimido desta versão por tratar de manuscrito em preparação para submissão/publicação em periódico científico. Entretanto, os principais resultados e achados decorrentes desse estudo encontram-se apresentados de forma concisa na sessão Resumo dessa tese, permitindo a compreensão dos objetivos, a metodologia empregada e as conclusões mais relevantes obtidas.

5 CAPÍTULO 2 | SEÇÃO EXPERIMENTAL

No segundo capítulo desta tese, são descritas a metodologia empregada e os resultados obtidos quanto a proposição do uso de nitrofurazona para o desenvolvimento de um potencial nanoantibiótico bem como sua incorporação em um gel de ácido hialurônico. Os experimentos abrangeram o desenvolvimento e caracterização de nanocápsulas poliméricas catiônicas de Eudragit® RS 100 com núcleo de óleo de licuri, preparadas pelo método de deposição interfacial com deslocamento de solvente. Todos os dados serão compilados em um manuscrito científico inédito.

5.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

O manejo de feridas de difícil cicatrização é um desafio na prática clínica, pois, além do retardamento natural do processo reparativo, as lesões estão suscetíveis à colonização e infecção por microrganismos oportunistas (GUO; DIPIETRO, 2010). Em humanos, feridas crônicas infectadas elevam significativamente o tempo de internação, o custo do tratamento e a taxa de mortalidade, especialmente em pacientes com comorbidades (FAN *et al.*, 2019; GUO; DIPIETRO, 2010; KAWANO *et al.*, 2021). Na clínica veterinária, animais de produção e de companhia também sofrem com úlceras e feridas de difícil cicatrização que, quando infectadas, resultam em perda do desempenho produtivo, sofrimento e aumento da mortalidade, além de gerar onerosos custos de manejo e antimicrobianos (NIRBAN; PANDEY; KUMAR, 2025).

A nitrofurazona é um nitrofurano utilizado na medicina veterinária e humana para tratar infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, que afetam pele e mucosas (CHAMBERLAIN, 1976; VASS; HRUSKA; FRANEK, 2008). As propriedades antimicrobianas da nitrofurazona contribuem para o controle de infecções em feridas crônicas com alta carga bacteriana ou propensão à formação de biofilme, como úlceras e queimaduras (KAZEMZADEH; YOUSEFIAZAR; ZAHEDI, 2022), e sua incorporação em sistemas poliméricos naturais ou sintéticos, como quitosana e PVA, tem sido explorada para melhorar a estabilidade e as propriedades físico-mecânicas dos curativos (GUPTA *et al.*, 2013; KOUCHAK *et al.*, 2014).

A nitrofurazona incorporada em formulações semissólidas tem demonstrado eficácia no tratamento de feridas complexas e de difícil cicatrização, especialmente por meio do desenvolvimento de sistemas de liberação controlada baseados em microencapsulamento e nanosuspensões (BALCAO *et al.*, 2014; SHEN *et al.*, 2018; VILA *et al.*, 2014). Pesquisadores vêm propondo a revitalização do uso da nitrofurazona no tratamento de feridas complexas, com destaque para o desenvolvimento de microesferas de sílica e sistemas nanopartículados (KHAN *et al.*, 2022; LIU, XIAO *et al.*, 2018).

Microesferas de sílica (10 - 100 µm) carregadas com nitrofurazona e lidocaína, preparadas pela técnica sol-gel e incorporadas em óleo de girassol, demonstraram atividade antibacteriana superior às formulações de fármacos livre, com zona de

inibição aumentada contra *S. aureus* e cicatrização de feridas comparativamente mais rápida em coelhos (KHAN *et al.*, 2022). Nos estudos de Balcão *et al.* (2013) empregaram a microencapsulação (500 – 800 µm) em alginato de cálcio, com EE% de 97,8 %, porém, a formulação final, em gel de acrilato de hidroxietila/acriloildimetil taurato de sódio, não demonstrou efeito antibacteriano. De forma semelhante, Vila *et al*. (2014) desenvolveram um hidrogel de PVA reticulado com glutaraldeído contendo nitrofurazona, que, apesar de apresentar perfil de liberação controlada e estabilidade adequada de 90 dias, não teve aumento da atividade antimicrobiana frente a *S. aureus*, *E. coli* ou *P. aeruginosa*, em relação a formulação comercial.

Em contraste, Shen *et al.* (2018) e Liu *et al.* (2018) descreveram uma formulação de nanosuspensão de nitrofurazona de óxido de zircônio estabilizada com dodecil sulfato de sódio (SDS) e polivinilpirrolidona (PVP) K-30 (300 – 900 nm), posteriormente incorporada em gel de carbopol. Embora o sistema tenha promovido aumento na permeação cutânea (5,5 vezes em relação a formulação comercial), a utilização do SDS, um tensoativo aniônico reconhecidamente hemolítico, levanta preocupações de segurança e biocompatibilidade. Apesar de reconhecerem esse risco, os autores não realizaram ensaios de citotoxicidade, hemólise ou compatibilidade biológica (LIU, XIAO *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2018) que pudessem confirmar a segurança dos sistemas propostos. Assim, a ausência de estudos que comprovem as vantagens das novas formulações desenvolvidas, e somem a avaliação toxicológica, inviabiliza a extrapolação clínica ou avanço no desenvolvimento farmacêutico seguro a partir dessas formulações.

Em conjunto, esses estudos reforçam que o encapsulamento da nitrofurazona, por si só, não garante incremento de eficácia antimicrobiana nem de segurança. A limitação observada nas formulações de Balcão *et al.* (2013) e Vila *et al.* (2014) indica que a incorporação em matrizes poliméricas pode restringir a difusão do fármaco, enquanto as formulações com SDS de Shen *et al.* (2018) e Liu *et al.* (2018) evidenciam o risco oposto: aumento da permeação e potencial exposição sistêmica. Assim, torna-se evidente que o avanço no desenvolvimento de sistemas para via cutânea contendo nitrofurazona depende menos do tamanho de partícula ou encapsulamento em si (LIU, XIAO *et al.*, 2018), e mais da seleção dos excipientes, especialmente para aplicações humanas e veterinárias.

Formulações nanotecnológicas podem ser desenvolvidas com polímeros catiônicos que interagem bem com a pele (DALLEMOLE *et al.*, 2023). Polímeros de metacrilato independentes de pH surgem como uma opção, pois têm o potencial de promover bioadesão e liberação sustentada do fármaco (DALCIN; OURIQUE; GOMES, 2017), prolongando assim o efeito terapêutico. Um nanoantibiótico preparado com metacrilato, demonstrou atividade antibacteriana das nanopartículas carregadas com fármaco igual ao fármaco livre, indicando que a incorporação do fármaco nas nanopartículas não causou perda da atividade *in vitro* do fármaco (DILLEN *et al.*, 2006).

No entanto, para que expressem plenamente seu potencial, devem ser incorporados em uma formulação compatível tanto com o sistema nanoestruturado quanto com a administração cutânea do indivíduo ou animal alvo do tratamento. Nesse sentido, a utilização de bases semissólidas adequadas permite a manutenção do microambiente da ferida hidratado, que é fundamental para o processo de cicatrização, pois facilita a migração celular e regeneração tecidual (KAWANO *et al.*, 2021; ROEHRS *et al.*, 2023). A incorporação de ácido hialurônico de alto peso molecular, na formação de um hidrogel, proporciona hidratação do leito da ferida devido à sua capacidade de reter até mil vezes seu peso em água, criando um ambiente hidratado que acelera a reepitelização, enquanto o ácido hialurônico de baixo peso molecular contribui para a reparação cutânea, promovendo proliferação de queratinócitos e fibroblastos (KAWANO *et al.*, 2021; SNETKOV *et al.*, 2020).

Diante das limitações observadas, ora pela ausência de efeito antimicrobiano associada à baixa liberação do fármaco, ora pela utilização de excipientes incompatíveis com uso clínico-farmacêutico, o presente estudo propõe o desenvolvimento e caracterização de nanocápsulas catiônicas de metacrilato carregadas com nitrofurazona, estabilizadas com polissorbato 80 e incorporadas em um gel aniônico de ácido hialurônico.

5.2 METODOLOGIA

Metodologia e Resultados do Capítulo 02, cujo conteúdo corresponde, no texto completo da tese, ao intervalo entre as páginas 96 e 141, foi suprimido desta versão por tratar de manuscrito em preparação para submissão/publicação em periódico científico. Entretanto, os principais resultados e achados decorrentes desse estudo encontram-se apresentados de forma concisa na sessão Resumo e Conclusão dessa tese, permitindo a compreensão dos objetivos, a metodologia empregada e as conclusões mais relevantes obtidas.

7 DISCUSSÃO GERAL

Os problemas associados a antimicrobianos para administração cutânea, como a nitrofurazona e o sulfato de neomicina, são múltiplos, mas duas questões significativas emergem consistentemente na literatura científica: (1) penetração cutânea deficiente ou variável, o que limita a eficácia clínica tanto em pele lesionada quanto em pele íntegra, e (2) instabilidade físico-química das substâncias ativas em formulações convencionais, comprometendo a potência, a vida útil e a segurança. Um crescente número de trabalhos nas áreas de farmacologia e tecnologia farmacêutica documenta esses desafios e apresenta estratégias de formulação projetadas para mitigá-los.

A penetração de antimicrobianos após administração tópica cutânea através das barreiras da pele e de feridas é limitada, tanto na pele intacta ou naturalmente resistente, ou na presença de úlceras, queimaduras e barreiras espessas (STEFANIDES *et al.*, 1976). Estudos demonstram que sistemas à base de hidrogel podem melhorar a exposição local, manter a umidade e proteger o tecido (VILA *et al.*, 2014), enquanto estratégias como a microencapsulação modulam a liberação e protegem o fármaco de fatores ambientais (BALCAO *et al.*, 2014). Assim, alcançar penetração do fármaco depende de um equilíbrio entre o tipo de formulação, o microambiente da ferida e as propriedades físico-químicas do fármaco.

A instabilidade físico-química da nitrofurazona complica ainda mais o uso cutâneo. A nitrofurazona é conhecida por ser sensível a condições ambientais, como exposição à luz e temperaturas elevadas, que podem causar degradação e diminuir a potência antimicrobiana em soluções e formas farmacêuticas (ZHI-YI *et al.*, 2005). Estudos focados na estabilidade reforçam a alegação de que, sem estabilização, os produtos que contêm nitrofurazona podem perder atividade ou exibir perfis de segurança alterados ao longo do tempo, particularmente em armazenamento com exposição a luz UV ou durante uso prolongado (KISACIK *et al.*, 2018) .

A interação entre nitrofurazona e veículos se estende além dos efeitos de solubilidade: os PEGs demonstraram aumentar a sensibilização dérmica, pois observou-se em ensaios de teste de contato reações positivas à nitrofurazona na presença de veículos contendo PEG, sinalizando a necessidade de seleção cuidadosa

do veículo e monitoramento de respostas alérgicas (GUIJARRO, 1999; ÖZKAYA; KILIÇ, 2018).

Testes de contato destacam a nitrofurazona e a neomicina como alérgenos comuns na dermatite de contato, reforçando a dimensão de segurança do uso antimicrobiano pela via cutânea e o risco de cicatrização de feridas prejudicada ou interrupção do tratamento devido a reações de hipersensibilidade (AKSOY; ASLAN KAYIRAN; ÖZGER, 2023; BAJAJ; GUPTA, 1986; BILGILI *et al.*, 2019; POMIES; ALE, 2012; ŞEN; AKYOL; BOYVAT, 2013). A exposição subclínica ao fármaco, resultante dessa baixa penetração, tende a aumentar o risco de sensibilização e de dermatite de contato, estabelecendo um ciclo desfavorável em que há menor disponibilidade do antimicrobiano para tratar a infecção e maior resposta inflamatória local (BAJAJ; GUPTA, 1986; ŞEN; AKYOL; BOYVAT, 2013). Essa dinâmica não apenas agrava a irritação tecidual e dificulta a continuidade do tratamento tópico, como também pode expor o paciente a intervenções mais invasivas, como a necessidade de administração sistêmica de antimicrobianos ou de procedimentos cirúrgicos de desbridamento, ampliando os riscos e custos terapêuticos.

Diante desse cenário de desafios de penetração, instabilidade e preocupações com a segurança, surgiram diversas estratégias de formulações que buscam abordar tanto a baixa penetração cutânea quanto a instabilidade da nitrofurazona e agentes relacionados. A microencapsulação da nitrofurazona em matrizes poliméricas visa proteger o fármaco de estressores ambientais e proporcionar liberação controlada, melhorando potencialmente os níveis locais do fármaco no local da ferida, ao mesmo tempo em que reduz a exposição a fatores de degradação (BALCAO *et al.*, 2014).

Sistemas baseados em gel, incluindo hidrogéis contendo nitrofurazona, oferecem um ambiente hidratado e biocompatível que pode facilitar o contato íntimo com leitos de feridas, sustentar a liberação do fármaco e proteger a nitrofurazona da degradação, melhorando assim o desempenho antimicrobiano geral (VILA *et al.*, 2014). Contextos comparativos de cicatrização de feridas avaliaram formulações contendo nitrofurazona juntamente com estratégias antimicrobianas alternativas para avaliar os resultados relativos da cicatrização, ressaltando a relevância clínica de otimizar a penetração e a estabilidade em regimes tópicos (GOWDA B H *et al.*, 2025; SMITH; PAULSON; LARSEN, 1998).

Sistemas carreadores lipídicos micro-nanoestruturados podem aumentar a absorção percutânea, particularmente para sulfato de neomicina e nitrofurazona, onde a exposição mais profunda do tecido pode ser desejável, mas não garantida por pomadas convencionais (KUMAR, M.; GORITYALA, 2021). O uso de transportadores à base de óleo ou ricos em lipídios, ou combinações com óleos bioativos, tem sido explorado como um meio de modular a liberação e a permeação de medicamentos no tratamento tópico de feridas, com evidências indicando que o contexto da formulação pode alterar significativamente a permeação e os resultados (KUMAR, M.; GORITYALA, 2021; SMITH; PAULSON; LARSEN, 1998).

Como descrito, os nanoantibióticos são uma abordagem viável para o tratamento de infecções (BEYTH *et al.*, 2015; HUH; KWON, 2011b; MAMUN *et al.*, 2021; SHIMANOVICH; GEDANKEN, 2016), contudo, a escolha do sistema nanoestruturado deve ser cuidadosamente considerada não apenas os componentes da nanoformulação e formulação final, mas também, em função do fármaco em questão. Por exemplo, aminoglicosídeos exigem sistemas com menos solventes apolares, enquanto nitrofuranos necessitam de solventes específicos, como acetona e DMF (LI, JUN *et al.*, 2023). A via de administração também implica na seleção do sistema nanoestruturado adequado. Para administração tópica, os PMMA podem ser empregados, uma vez que modificam a liberação do fármaco e podem responder a estímulos, como diferença de pH.

Ambos os capítulos apresentam vantagens distintas em relação às formulações estudadas. As nanopartículas poliméricas de sulfato de neomicina (NanoNeo) destacam-se pelo baixo consumo de solvente orgânico na produção, representando um avanço *ecofriendly*, e, incorporaram a ação adicional do óleo de babaçu, o que pode conferir propriedades adicionais à formulação, como potencial antimicrobiano sinérgico (LINA WANG *et al.*, 2011). Por outro lado, as nanocápsulas de nitrofurazona oferecem um processo com menos etapas para obtenção. O uso do óleo de licuri, embora possua atividades antimicrobianas discretas, dispensou a necessidade de sorbitanos no núcleo da formulação. Essa simplificação no processo de obtenção pode resultar em uma produção mais eficiente e econômica das nanocápsulas, sem comprometer a eficácia da formulação final (ARAÚJO *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA, J. *et al.*, 2023). Assim, ambas as formulações apresentam características promissoras e

podem ser exploradas em diferentes aplicações terapêuticas com potenciais benefícios.

A preparação de nanocápsulas poliméricas envolve metodologias sofisticadas que podem influenciar significativamente as propriedades finais e o desempenho desses sistemas de liberação de fármacos. As duas técnicas utilizadas apresentam vantagens e já são descritas na literatura científica, (1) nanoprecipitação dependente de pH e a (2) deposição interfacial de polímeros pré-formados. Cada método oferece vantagens e limitações distintas que os tornam adequados para diferentes aplicações e tipos de fármacos (PEÑA; DA FONTOURA; SILVEIRA AGUIRRE, 2025; VENTURINI *et al.*, 2011).

No primeiro capítulo, descrevem-se nanopartículas de sulfato de neomicina que combinam respostas ao pH característico de feridas crônicas com baixo consumo de solventes orgânicos para a produção da formulação. A neomicina, altamente solúvel em água, foi encapsulada em um núcleo lipídico de óleo de babaçu, aproveitando sua biocompatibilidade e baixa toxicidade para acomodar moléculas hidrofílicas em uma dispersão de fármaco/sorbitano/óleo de babaçu estável. Obtiveram-se partículas com distribuição de diâmetro homogênea (~150 nm) que preservam a integridade em pH fisiológico e liberam o fármaco em ambientes fisiológicos (pH 5,5 – 7,0).

O segundo capítulo apresenta o primeiro relato de nanocápsulas poliméricas de nitrofurazona com núcleo oleoso, incorporadas em gel de ácido hialurônico, e demonstra a biocompatibilidade desses sistemas. A formulação Gel NN04 EFD alia a matriz polimérica estabilizadora à capacidade de retenção de fluido do gel, resultando em partículas homogeneamente dispersas e estáveis. Esse nanossistema supera as limitações da nitrofurazona livre ao promover melhor penetração cutânea e atividade antibacteriana prolongada, sem aumentar citotoxicidade, oferecendo um perfil terapêutico significativamente aprimorado para tratamentos tópicos de feridas.

A nanotecnologia, aliado ao conhecimento das propriedades físico-químicas e biológicas dos fármacos, permitiu superar limitações associadas à administração cutânea de antibacterianos. A seleção adequada da técnica de produção e dos componentes da formulação mostrou determinante para otimizar a performance terapêutica.

8 CONCLUSÃO

A formulação NanoNeo apresentou resultados promissores, evidenciando uma liberação sustentada do fármaco, além de eficácia *in vitro* comparável à forma livre da neomicina contra *S. aureus*. A abordagem inovadora de preparação de nanopartículas, baseada em diferenças de pH e incorporação de óleo da biodiversidade brasileira, ressalta a eficiência e a versatilidade desses sistemas nanoestruturados para aplicações terapêuticas específicas.

No segundo capítulo desta tese, demonstrou-se que as nanocápsulas poliméricas catiônicas de nitrofurazona, NN04 e NN04 EFD, quando incorporadas em gel de ácido hialurônico, apresentam características físico-químicas e funcionais ideais para aplicação tópica. Ambas as formulações revelaram dimensões nanométricas uniformes, potencial zeta positivo e EE% de 70%. NN04 EFD tem maior número de partículas, consequente da massa dobrada do polímero em relação a NN04. Os ensaios de atividade antimicrobiana confirmaram eficácia contra cepas de *S. aureus* e *E. coli*, enquanto os testes de citotoxicidade em células HaCaT e hemólise *in vitro* confirmam segurança biológica preliminar. A incorporação nos géis resultou em comportamento reológico pseudoplástico, adesão ao tecido cutâneo e penetração cutânea preferencial para derme, no caso de modelo de pele lesionada. Esses achados sustentam o potencial das nanocápsulas de nitrofurazona em gel de ácido hialurônico como uma estratégia nanotecnológica avançada para a liberação controlada de antimicrobianos em feridas de difícil cicatrização, subsidiando futuras etapas de desenvolvimento pré-clínico e formulação clínica.

REFERÊNCIAS

ABD, Eman *et al.* Skin models for the testing of transdermal drugs. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, v. Volume 8, p. 163–176, out. 2016.

ABDEL-AZIZ, Hatem Abdel-Kader *et al.* Synthesis in Vitro and in Silico Studies of Some Novel 5-Nitrofuran-2-yl Hydrazones as Antimicrobial and Antitubercular Agents. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 38, n. 10, p. 1617–1630, 2015.

ADIBKIA, Khosro *et al.* Electrosprayed polymeric nanobeads and nanofibers of modafinil: preparation, characterization, and drug release studies. *BioImpacts*, v. 9, n. 3, p. 179–188, 15 abr. 2019.

ADIBKIA, Khosrou *et al.* Anti Pneumococcal Activity of Azithromycin-Eudragit RS100 Nano-Formulations. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 6, n. 3, p. 455–459, 25 set. 2016.

AGBANGBA, Codjo Emile *et al.* On the use of post-hoc tests in environmental and biological sciences: A critical review. *Heliyon*, v. 10, n. 3, p. e25131, fev. 2024.

AGNIHOTRI, Shrish *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of aminoglycoside-conjugated silica nanoparticles against clinical and resistant bacteria. *New Journal of Chemistry*, v. 39, n. 9, p. 6746–6755, 8 abr. 2015.

AGUIRRE, Tanira Alessandra Silveira; PEÑA, Flavia Pires. *NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS pH RESPONSIVAS*. . Brazil: [s.n.]. , 20 jul. 2023

AHMAD, Jamal. The diabetic foot. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 10, n. 1, p. 48–60, jan. 2016.

AHMADI, Zeba *et al.* Evaluation of antimicrobial activity and cytotoxicity of pegylated aminoglycosides. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, v. 33, n. 3, p. 295–309, 1 maio 2018.

AKSOY, Hasan; ASLAN KAYIRAN, Melek; ÖZGER, Hümeyra. Comparison of Topical Treatment Preferences of Physicians in Dermatological Diseases. *European Journal of Therapeutics*, v. 29, n. 4, p. 712–720, 4 out. 2023.

AL BLOUSHY, Ahmad Abdulrahman; ELBEHIRY, Ayman. History, Virulence Genes, Identification and Antimicrobial Resistance of Enterococcus faecalis Isolated from Diabetic Foot Patients. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, v. 7, n. 1, p. 2136–2154, jan. 2018.

ALEEM, Abdur Raheem *et al.* Highly water-soluble and biocompatible hyaluronic acid functionalized upconversion nanoparticles as ratiometric nanoprobes for label-free detection of nitrofuran and doxorubicin. *Food Chemistry*, v. 438, p. 137961, abr. 2024.

ALOTAIBI, Badriyah Shadid *et al.* Healing potential of neomycin-loaded electrospun nanofibers against burn wounds. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 74, 1 ago. 2022.

AMANI, Mahdiyar *et al.* pH-sensitive bilayer electrospun nanofibers based on ethyl cellulose and Eudragit S-100 as a dual delivery system for treatment of the burn wounds; preparation, characterizations, and in-vitro/in-vivo assessment. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 249, p. 126705, set. 2023.

ANDRADE, Wbaneide Martins De *et al.* Knowledge, Uses and Practices of the Licuri Palm (*Syagrus Coronata* (Mart.) Becc.) around Protected Areas in Northeastern Brazil Holding the Endangered Species Lear's Macaw (*Anodorhynchus Leari*). *Tropical Conservation Science*, v. 8, n. 4, p. 893–911, 1 dez. 2015.

ANDREWS, Samantha N.; JEONG, Eunhye; PRAUSNITZ, Mark R. Transdermal Delivery of Molecules is Limited by Full Epidermis, Not Just Stratum Corneum. *Pharmaceutical Research*, v. 30, n. 4, p. 1099–1109, 30 abr. 2013.

ANJALI, DV *et al.* A study of chitosan nanofibers containing neomycin sulphate for wound healing activity. *Der Pharmacia Lettre*, v. 8, n. 11, p. 128–139, 2016.

ANSARI, Mohammad Azam *et al.* Biofabricated Fatty Acids-Capped Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial, Antifungal, Antibiofilm and Anticancer Agents. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 2, p. 139, 9 fev. 2021.

ANVISA. *Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA-RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017*. *Diário Oficial da União*. Brasil: [s.n.]. , 24 jul. 2017

APPEL, Eric A. *et al.* Exploiting Electrostatic Interactions in Polymer–Nanoparticle Hydrogels. *ACS Macro Letters*, v. 4, n. 8, p. 848–852, 18 ago. 2015.

ARAÚJO, Pedro H. M. *et al.* Catalytic Deoxygenation of the Oil and Biodiesel of Licuri (*Syagrus coronata*) To Obtain *n* -Alkanes with Chains in the Range of Biojet Fuels. *ACS Omega*, v. 4, n. 14, p. 15849–15855, 1 out. 2019.

ARÉVALO, Lina M. *et al.* Decrease of Antimicrobial Resistance through Polyelectrolyte-Coated Nanoliposomes Loaded with β-Lactam Drug. *Pharmaceuticals*, v. 12, n. 1, p. 1, 23 dez. 2018.

ASHTIKAR, Mukul; WACKER, Matthias G. Nanopharmaceuticals for wound healing – Lost in translation? *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 129, p. 194–218, abr. 2018.

ATHAMNEH, Tamara *et al.* Investigation of the Antibacterial Activity of ZnO-Loaded Alginate/Hyaluronic Acid Aerogels for Wound Dressing Applications. *Polymers*, v. 17, n. 4, p. 506, 15 fev. 2025.

BAJAJ, A. K.; GUPTA, S. C. Contact Hypersensitivity to Topical Antibacterial Agents. *International Journal of Dermatology*, v. 25, n. 2, p. 103–105, 31 mar. 1986.

BAJERSKI, Lisiane *et al.* The use of Brazilian vegetable oils in nanoemulsions: an update on preparation and biological applications. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 52, n. 3, p. 347–363, set. 2016.

BALCAO, Victor *et al.* Development and Characterization of a Gel Formulation Integrating Microencapsulated Nitrofurazone. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 14, n. 12, p. 1036–1047, 12 maio 2014.

BALOUIRI, Mounyr; SADIKI, Moulay; IBNSOUDA, Saad Koraichi. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 6, n. 2, p. 71–79, abr. 2016.

BANNA, Ahmed Hossni El *et al.* Evaluation of the wound healing effect of neomycin-silver nano-composite gel in rats. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, v. 36, 1 jul. 2022.

BAO, Yuxin *et al.* Equilibrium solubility, solvent effect and preferential solvation of 5-nitrofurazone (form γ) in aqueous co-solvent mixtures of isopropanol, N-methyl pyrrolidone, ethanol and dimethyl sulfoxide. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, v. 142, p. 106016, jan. 2020.

BAUER, Luciana Carolina *et al.* Antioxidant Activity and Bioactive Compounds of Babassu (Orbignya phalerata) Virgin Oil Obtained by Different Methods of Extraction. *The Open Food Science Journal*, v. 11, n. 1, p. 35–43, 28 mar. 2019.

BAUER, Luciana Carolina *et al.* Chemical characterization of pressed and refined licuri (Syagrus coronata) oils. *Acta Scientiarum. Technology*, v. 35, n. 4, 7 out. 2013.

BECKETT, A. H.; ROBINSON, Ann E. The Reactions of Nitrofurans with Bacteria--II. Reduction of a Series of Antibacterial Nitrofurans by Aerobactor aerogenes. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, v. 1, n. 2, p. 135–154, 1 abr. 1959.

BELLEY, Adam *et al.* Comparative *In Vitro* Activities of Oritavancin, Dalbavancin, and Vancomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates in a Nondividing State. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 60, n. 7, p. 4342–4345, jul. 2016.

BELLEY, Adam *et al.* Oritavancin Kills Stationary-Phase and Biofilm *Staphylococcus aureus* Cells In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 3, p. 918–925, mar. 2009.

BEYTH, Nurit *et al.* Alternative Antimicrobial Approach: Nano-Antimicrobial Materials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2015, p. 1–16, 2015.

BIANCHIN, Mariana D. *et al.* Radar charts based on particle sizing as an approach to establish the fingerprints of polymeric nanoparticles in aqueous formulations. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 30, p. 180–189, dez. 2015.

BILGILI, Serap *et al.* Cutaneous reactions caused by nitrofurazone. *Advances in Dermatology and Allergology*, v. 36, n. 4, p. 398–402, 2019.

BIRAULT, Albane *et al.* Periodic Mesoporous Organosilicas from Polyion Complex Micelles – Effect of Organic Bridge on Nanostructure. *European Journal of Inorganic Chemistry*, v. 2019, n. 27, p. 3157–3164, 23 jul. 2019.

BLINOV, Andrey V. *et al.* Synthesis and Characterization of Zinc Oxide Nanoparticles Stabilized with Biopolymers for Application in Wound-Healing Mixed Gels. *Gels*, v. 9, n. 1, p. 57, 11 jan. 2023.

BOGE, Lukas *et al.* Cubosomes post-loaded with antimicrobial peptides: characterization, bactericidal effect and proteolytic stability. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 526, n. 1–2, p. 400–412, jun. 2017.

BOTELHO, M.A. *et al.* Antimicrobial activity of the essential oil from Lippia sidoides, carvacrol and thymol against oral pathogens. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 40, n. 3, p. 349–356, mar. 2007.

BOUWSTRA, Joke A.; PONEC, Maria. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, v. 1758, n. 12, p. 2080–2095, dez. 2006.

BRADY, J. *et al.* Polymer Properties and Characterization. *Developing Solid Oral Dosage Forms*. [S.l.]: Elsevier, 2017. p. 181–223.

BRAGA, I.A. *et al.* Bacterial colonization of pressure ulcers: assessment of risk for bloodstream infection and impact on patient outcomes. *Journal of Hospital Infection*, v. 83, n. 4, p. 314–320, abr. 2013.

CADETE, Ana *et al.* Self-assembled hyaluronan nanocapsules for the intracellular delivery of anticancer drugs. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 11565, 9 ago. 2019.

CALDERON, Laura *et al.* Pharmacokinetic control on the release of antimicrobial drugs from pH-responsive electrospun wound dressings. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 624, p. 122003, ago. 2022.

CAMPANHOLI, Katieli da Silva Souza *et al.* Minireview about Medicinal Copaiba Oil in the Treatment of Skin Diseases. *Journal of Dermatology and Skin Science*, v. 4, n. 1, p. 1–6, 16 fev. 2022.

CAMPBELL, L V *et al.* The lower limb in people with diabetes. Position statement of the Australian Diabetes Society. *The Medical journal of Australia*, v. 173, n. 7, p. 369–72, 2 out. 2000.

CARDOSO, Hígor Chagas *et al.* Risk Factors and Diagnosis of Diabetic Foot Ulceration in Users of the Brazilian Public Health System. *Journal of Diabetes Research*, v. 2019, p. 1–7, 9 set. 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2019/5319892/>.

CARTOTTO, Robert. Topical antimicrobial agents for pediatric burns. *Burns & Trauma*, v. 5, 1 dez. 2017.

CÉ, Rodrigo *et al.* Chitosan-coated dapsone-loaded lipid-core nanocapsules: Growth inhibition of clinical isolates, multidrug-resistant Staphylococcus aureus and

Aspergillus ssp. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 511, p. 153–161, dez. 2016.

CHAKANSIN, Chanthiwa *et al.* Resazurin rapid screening for antibacterial activities of organic and inorganic nanoparticles: Potential, limitations and precautions. *Analytical Biochemistry*, v. 637, p. 114449, jan. 2022.

CHAMBERLAIN, R. E. Chemotherapeutic properties of prominent nitrofurans. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 2, n. 4, p. 325–336, 1976.

CHARERNSRIWILAIWAT, Natthan; CHAREONYING, Thapakorn; OPANASOPIT, Praneet. Electrospinning of Eudragit RS100 for Nerve Tissue Engineering Scaffold. *Key Engineering Materials*, v. 859, p. 220–225, ago. 2020.

CHASSOT, Janaíne Micheli *et al.* Pullulan as a stabilizer agent of polymeric nanocapsules for drug delivery. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 52, n. 4, p. 735–740, dez. 2016.

CHAVES, Paula Dos Santos *et al.* Mucoadhesive Properties of Eudragit®RS100, Eudragit®S100, and Poly(ε-caprolactone) Nanocapsules: Influence of the Vehicle and the Mucosal Surface. *AAPS PharmSciTech*, v. 19, n. 4, p. 1637–1646, 2 maio 2018.

CHEN, Hao *et al.* An injectable self-healing coordinative hydrogel with antibacterial and angiogenic properties for diabetic skin wound repair. *NPG Asia Materials*, v. 11, n. 1, p. 3, 23 dez. 2019.

CHEN, Xionglin *et al.* Peptide-Modified Chitosan Hydrogels Accelerate Skin Wound Healing by Promoting Fibroblast Proliferation, Migration, and Secretion. *Cell Transplantation*, v. 26, n. 8, p. 1331–1340, 13 ago. 2017.

CHOI, Jong Seo *et al.* Novel neomycin sulfate-loaded hydrogel dressing with enhanced physical dressing properties and wound-curing effect. *Drug Delivery*, v. 23, n. 8, p. 2806–2812, 12 out. 2016.

CHOWDHURY, Fariha *et al.* Chronic wound-dressing chitosan-polyphenolic patch for pH responsive local antibacterial activity. *Materials Today Communications*, v. 31, p. 103310, jun. 2022.

CHU, Yuejie *et al.* Nanotechnology promotes the full-thickness diabetic wound healing effect of recombinant human epidermal growth factor in diabetic rats. *Wound Repair and Regeneration*, v. 18, n. 5, p. 499–505, 14 set. 2010.

CINTRA, Deborah Santos *et al.* Antifungal efficacy of pyrolysis-derived bio-oil aqueous phases from Tropical plant biomass against Candida auris. *Scientific Reports*, v. 15, n. 1, p. 33514, 29 set. 2025.

CLAROT, I. *et al.* Analysis of neomycin sulfate and framycetin sulfate by high-performance liquid chromatography using evaporative light scattering detection. *Journal of Chromatography A*, v. 1087, n. 1–2, p. 236–244, set. 2005.

CONTRI, R.V. *et al.* Skin penetration and dermal tolerability of acrylic nanocapsules: Influence of the surface charge and a chitosan gel used as vehicle. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 507, n. 1–2, p. 12–20, jun. 2016.

CORSARO, Roberta *et al.* Development of Eudragit® Nanoparticles for Intranasal Drug Delivery: Preliminary Technological and Toxicological Evaluation. *Applied Sciences*, v. 12, n. 5, p. 2373, 24 fev. 2022.

COURA, José Rodrigues; CASTRO, Solange L De. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 97, n. 1, p. 3–24, jan. 2002.

DA SILVA, Peterson F. F. *et al.* Production and Optimization of Biosurfactant Properties Using Candida mogii and Licuri Oil (Syagrus coronata). *Foods*, v. 13, n. 24, p. 4029, 13 dez. 2024.

DA SILVA, Thaisa Soares; MARQUES, Sabrina de Almeida Marques; BIGHETTI, Aparecida Erica. O fundamental papel do estrato córneo: um novo olhar dentro da saúde estética. *Revista Científica de Estética e Cosmetologia*, v. 1, n. 1, p. 44–49, 10 out. 2020.

DALCIN, Ana Júlia Figueiró; OURIQUE, Aline Ferreira; GOMES, Patrícia. *Cationic Nanocapsules Containing Eudragit RS100 ® and its Potential For Application in Nanomedicine*. . [S.l: s.n.], 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumNT/article/view/2277/2039>. Acesso em: 22 abr. 2024.

DALLEMOLE, Danieli *et al.* NANOCÁPSULAS DE NÚCLEO LIPÍDICO: PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS. *Química Nova*, 2023.

DAS, Subhamoy; BAKER, Aaron B. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 4, 31 out. 2016.

DAVIS, B D. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiological Reviews*, v. 51, n. 3, p. 341–350, set. 1987.

DE MARCHI, João Guilherme Barreto De; GUTERRES, Silvia Stanisçuaski. *Desenvolvimento e caracterização de suspensão de nanocápsulas de triclosan e α-bisabolol para prevenção de infecção em feridas de queimaduras e sua incorporação em curativo biológico de hemi-celulose (Veloderm®)*. 2015. 97 f. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/149483>.

DE OLIVEIRA, J. *et al.* Polymeric nanoparticles containing babassu oil: A proposed drug delivery system for controlled release of hydrophilic compounds. *Chemistry and Physics of Lipids*, v. 253, p. 105304, jul. 2023.

DE QUEIROZ, José Carlos Eloi; LEITE, José Roberto S. A.; VASCONCELOS, Andreanne Gomes. Prospecting Plant Extracts and Bioactive Molecules with

Antimicrobial Activity in Brazilian Biomes: A Review. *Antibiotics*, v. 12, n. 3, p. 427, 21 fev. 2023.

DE RAPPER, Stephanie; VILJOEN, Alvaro; VAN VUUREN, Sandy. The *In Vitro* Antimicrobial Effects of *Lavandula angustifolia* Essential Oil in Combination with Conventional Antimicrobial Agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2016, n. 1, p. 1–9, 6 jan. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/2752739>.

DERBALI, Rabeb Mouna *et al.* Tailored Nanocarriers for the Pulmonary Delivery of Levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* : A Comparative Study. *Molecular Pharmaceutics*, v. 16, n. 5, p. 1906–1916, 6 maio 2019.

DEWAN, Irin; ISLAM, Swarnali; RANA, Md. Sohel. Characterization and Compatibility Studies of Different Rate Retardant Polymer Loaded Microspheres by Solvent Evaporation Technique: *In Vitro-In Vivo* Study of Vildagliptin as a Model Drug. *Journal of Drug Delivery*, v. 2015, p. 1–12, 12 nov. 2015.

DI FRANCO, Sveva *et al.* A Literature Overview of Secondary Peritonitis Due to Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) in Intensive Care Unit (ICU) Patients. *Antibiotics*, v. 11, n. 10, p. 1347, 2 out. 2022.

DILLEN, K. *et al.* Evaluation of ciprofloxacin-loaded Eudragit® RS100 or RL100/PLGA nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 314, n. 1, p. 72–82, maio 2006.

DODD, M C. The chemotherapeutic properties of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone (furacin). *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 86, p. 311–23, abr. 1946.

DONG, Pin *et al.* pH-sensitive Eudragit® L 100 nanoparticles promote cutaneous penetration and drug release on the skin. *Journal of Controlled Release*, v. 295, p. 214–222, fev. 2019.

DOS SANTOS, Juliana *et al.* Eudragit®: A Versatile Family of Polymers for Hot Melt Extrusion and 3D Printing Processes in Pharmaceutics. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 9, p. 1424, 8 set. 2021.

DZIERŻYŃSKA, Maria *et al.* Release systems based on self-assembling RADA16-I hydrogels with a signal sequence which improves wound healing processes. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 6273, 18 abr. 2023.

ELSEWEDY, Heba S.; SHEHATA, Tamer M.; SOLIMAN, Wafaa E. Tea Tree Oil Nanoemulsion-Based Hydrogel Vehicle for Enhancing Topical Delivery of Neomycin. *Life*, v. 12, n. 7, 1 jul. 2022.

ERDAGI, Sevinc Ilkar; NGWABEBHOH, Fahanwi Asabuwa; YILDIZ, Ufuk. Genipin crosslinked gelatin-diosgenin-nanocellulose hydrogels for potential wound dressing and healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 149, p. 651–663, 15 abr. 2020.

ESSACK, Sabiha *et al.* Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 44, n. 6, p. 829–837, 13 dez. 2019.

EZHIL VILIAN, A.T. *et al.* Polypyrrole-MXene supported gold nanoparticles for the trace-level detection of nitrofurantoin. *Chemical Engineering Journal*, v. 454, p. 139980, fev. 2023.

FAKHRI, Ali *et al.* Preparation and characterization of WS2 decorated and immobilized on chitosan and polycaprolactone as biodegradable polymers nanofibers: Photocatalysis study and antibiotic-conjugated for antibacterial evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 120, p. 1789–1793, 1 dez. 2018.

FAN, Ying *et al.* Edaravone-Loaded Alginate-Based Nanocomposite Hydrogel Accelerated Chronic Wound Healing in Diabetic Mice. *Marine Drugs*, v. 17, n. 5, p. 285, 11 maio 2019.

FELDMAN, Michael B *et al.* Aminoglycoside activity observed on single pre-translocation ribosome complexes. *Nature Chemical Biology*, v. 6, n. 1, p. 54–62, 29 jan. 2010.

FESSI, H. *et al.* Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 55, n. 1, p. R1–R4, out. 1989. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378517389902810>.

FRANK, Luiza A. *et al.* Improving drug biological effects by encapsulation into polymeric nanocapsules. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, v. 7, n. 5, p. 623–639, 30 set. 2015.

FRIEDRICH, R. B. *et al.* Nanoencapsulation of Tacrolimus in Lipid-Core Nanocapsules Showed Similar Immunosuppressive Activity After Oral and Intraperitoneal Administrations. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, v. 10, n. 8, p. 1599–1609, 1 ago. 2014.

GAFFEY, Ann C. *et al.* Delivery of progenitor cells with injectable shear-thinning hydrogel maintains geometry and normalizes strain to stabilize cardiac function after ischemia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 157, n. 4, p. 1479–1490, abr. 2019.

GAFFEY, Ann C. *et al.* Injectable shear-thinning hydrogels used to deliver endothelial progenitor cells, enhance cell engraftment, and improve ischemic myocardium. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 150, n. 5, p. 1268–1277, nov. 2015.

GARCÍA, Estrella *et al.* Infections of Diabetic Foot Ulcers With Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, v. 14, n. 1, p. 44–49, 8 mar. 2015. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734614564053>.

GARCIA, Taysa de Fátima *et al.* Microbiological profile of leg ulcer infections: review study. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 74, n. 3, 2021. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672021000300301&tlng=en>.

GELMETTI, Carlo. Local antibiotics in dermatology. *Dermatologic Therapy*, v. 21, n. 3, p. 187–195, maio 2008.

GHERASIM, Oana *et al.* Composite p(3hb-3hv)-cs spheres for enhanced antibiotic efficiency. *Polymers*, v. 13, n. 6, 2 mar. 2021.

GHOBASHY, Mohamed Mohamady *et al.* Radiation synthesis of pH-sensitive 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate/ polyethylene oxide/ZnS nanocomposite hydrogel membrane for wound dressing application. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 73, p. 103399, jul. 2022.

GHOLIPOURMALEKABADI, Mazaher *et al.* 3D Protein-Based Bilayer Artificial Skin for the Guided Scarless Healing of Third-Degree Burn Wounds in Vivo. *Biomacromolecules*, v. 19, n. 7, p. 2409–2422, 9 jul. 2018.

GOLDSTEIN, Barry J; MUELLER-WIELAND, Dirk. *Type 2 Diabetes*. 2. ed. [S.l.]: CRC Press, 2016.

GONZALES, Gavin *et al.* Grafting of cationic molecules to hyaluronic acid improves adsorption and cartilage lubrication. *Biomaterials Science*, v. 12, n. 18, p. 4747–4758, 2024.

GORZELANNY, Christian *et al.* Skin Barriers in Dermal Drug Delivery: Which Barriers Have to Be Overcome and How Can We Measure Them? *Pharmaceutics*, v. 12, n. 7, p. 684, 20 jul. 2020.

GOWDA B H *et al.* Enhanced topical delivery of salicylic acid via hydrotropic solubilization technique: Formulation and evaluation of solution and gel systems for topical application. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Research Updates*, v. 5, n. 1, p. 001–007, 30 jul. 2025.

GRACE, A.; PANDIAN, K. Antibacterial efficacy of aminoglycosidic antibiotics protected gold nanoparticles-A brief study. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 297, n. 1–3, p. 63–70, 5 abr. 2007.

GUAN, Gaopeng *et al.* 3D-bioprinted peptide coupling patches for wound healing. *Materials Today Bio*, v. 13, p. 100188, jan. 2022.

GUIJARRO, S. Allergic contact dermatitis to polyethylene glycol and nitrofurazone. *American Journal of Contact Dermatitis*, v. 10, n. 4, p. 226–227, dez. 1999.

GUO, S.; DIPIETRO, L.A. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, v. 89, n. 3, p. 219–229, 5 mar. 2010.

GUPTA, Asheesh *et al.* Nitrofurazone-loaded PVA–PEG semi-IPN for application as hydrogel dressing for normal and burn wounds. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 128, n. 6, p. 4031–4039, 15 jun. 2013.

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, 22 mar. 2017.

HANKO, Valoran P.; ROHRER, Jeffrey S. Determination of neomycin sulfate and impurities using high-performance anion-exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 43, n. 1, p. 131–141, jan. 2007.

HAQUE, Tasnuva; TALUKDER, Md Mesbah Uddin. Chemical Enhancer: A Simplistic Way to Modulate Barrier Function of the Stratum Corneum. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 8, n. 2, p. 169–179, 19 jun. 2018.

HEINEN, Juliana Eichenberg; FREDDO, Ricardo J; DALLA COSTA, Teresa Cristina Tavares. Penetração tecidual de antibióticos. *Caderno de Farmácia*, n. 1, p. 9–18, 2001.

HEYDINGER, JENIFER A.; NAKHASI, DILIP K. MEDIUM CHAIN TRIACYLGLYCEROLS. *Journal of Food Lipids*, v. 3, n. 4, p. 251–257, 4 dez. 1996.

HIMANSHU *et al.* Nanobiotics and the One Health Approach: Boosting the Fight against Antimicrobial Resistance at the Nanoscale. *Biomolecules*, v. 13, n. 8, p. 1182, 28 jul. 2023.

HIRAKU, Yusuke *et al.* Mechanism of carcinogenesis induced by a veterinary antimicrobial drug, nitrofurazone, via oxidative DNA damage and cell proliferation. *Cancer Letters*, v. 215, n. 2, p. 141–150, nov. 2004.

HISEY, Benjamin; RAGOGNA, Paul J.; GILLIES, Elizabeth R. Phosphonium-Functionalized Polymer Micelles with Intrinsic Antibacterial Activity. *Biomacromolecules*, v. 18, n. 3, p. 914–923, 13 mar. 2017.

HOFFMANN, Daniel C. *et al.* Proteolytic Processing Regulates Placental Growth Factor Activities. *Journal of Biological Chemistry*, v. 288, n. 25, p. 17976–17989, jun. 2013.

HOSNY, Khaled M. *et al.* Design and Development of Neomycin Sulfate Gel Loaded with Solid Lipid Nanoparticles for Buccal Mucosal Wound Healing. *Gels*, v. 8, n. 6, p. 385, 16 jun. 2022.

HUH, Ae Jung; KWON, Young Jik. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of Controlled Release*, v. 156, n. 2, p. 128–145, dez. 2011a.

HUH, Ae Jung; KWON, Young Jik. “Nanoantibiotics”: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of Controlled Release*, v. 156, n. 2, p. 128–145, dez. 2011b.

IANNI, Federica *et al.* Hydrophilic interaction liquid chromatography of aminoglycoside antibiotics with a diol-type stationary phase. *Analytica Chimica Acta*, v. 1044, p. 174–180, dez. 2018.

IBRAR, Muhammad *et al.* Garlic and ginger essential oil-based neomycin nano-emulsions as effective and accelerated treatment for skin wounds' healing and inflammation: In-vivo and in-vitro studies. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 30, n. 12, p. 1700–1709, 1 dez. 2022.

ISO. *ISO 20776-1:2019*. *International Organization for Standardization*. [S.l: s.n.]. , 1 jun. 2019

ISO 10993-4. *Biological evaluation of medical devices-Part 4: Selection of tests for interactions with blood*. . [S.l: s.n.]. , 2017

IZADI, Kouros; GANCHI, Parham. Chronic Wounds. *Clinics in Plastic Surgery*, v. 32, n. 2, p. 209–222, abr. 2005.

IZAK-NAU, Emilia *et al.* Mechanically Resistant Poly(*N* -vinylcaprolactam) Microgels with Sacrificial Supramolecular Catechin Hydrogen Bonds. *Advanced Science*, v. 9, n. 12, 20 abr. 2022.

JACQUES, Steven L. *et al.* Controlled Removal of Human Stratum Corneum by Pulsed Laser. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 88, n. 1, p. 88–93, jan. 1987.

JAHROMI, Mirza Ali Mofazzal *et al.* Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 123, p. 33–64, jan. 2018.

JUGREET, Sharmeen *et al.* Essential Oils as Natural Sources of Fragrance Compounds for Cosmetics and Cosmeceuticals. *Molecules*, v. 26, n. 3, p. 666, 27 jan. 2021.

KARALY, Ali H.; SARHAN, Wessam A.; EL-SHERBINY, Ibrahim M. Development of a silk fibroin-based multitask aerosolized nanopowder formula for efficient wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 182, p. 413–424, 1 jul. 2021.

KARAMAN, Didem Şen *et al.* Evolving Technologies and Strategies for Combating Antibacterial Resistance in the Advent of the Postantibiotic Era. *Advanced Functional Materials*, v. 30, n. 15, 13 abr. 2020.

KARDOMATEA, Nafsika *et al.* Quantifying topical antimicrobial use before and during participation in an antimicrobial stewardship programme in Dutch companion animal clinics. *PLOS ONE*, v. 18, n. 4, p. e0283956, 13 abr. 2023.

KAWANO, Yayoi *et al.* Wound Healing Promotion by Hyaluronic Acid: Effect of Molecular Weight on Gene Expression and In Vivo Wound Closure. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 4, p. 301, 28 mar. 2021.

KAYE, Stephen *et al.* Bacterial Susceptibility to Topical Antimicrobials and Clinical Outcome in Bacterial Keratitis. *Investigative Opthalmology & Visual Science*, v. 51, n. 1, p. 362, 1 jan. 2010.

KAZEMZADEH, Jafar; YOUSEFIAZAR, Awat; ZAHEDI, Afshin. Amniotic Membrane Dressing versus Nitrofurazone-Impregnated Dressing in the Treatment of Second-Degree Burn Wounds: A Randomized Clinical Trial. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, v. 34, n. 1, p. 11–16, 15 jan. 2022.

KEMPIN, Wiebke *et al.* Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 115, p. 84–93, jun. 2017.

KHAN, Hafeez Ullah *et al.* Antibacterial and Wound-Healing Activities of Statistically Optimized Nitrofurazone- and Lidocaine-Loaded Silica Microspheres by the Box–Behnken Design. *Molecules*, v. 27, n. 8, p. 2532, 14 abr. 2022.

KISACIK, Öznur *et al.* Effectiveness of bitter melon extract in the treatment of ischemic wounds in rats. *TURKISH JOURNAL OF BIOLOGY*, v. 42, n. 6, p. 506–516, 10 dez. 2018.

KOUCHAK, Maryam *et al.* Chitosan and polyvinyl alcohol composite films containing nitrofurazone: preparation and evaluation. *Iranian journal of basic medical sciences*, v. 17, n. 1, p. 14–20, jan. 2014.

KREFT, Burkhard; WOHLRAB, Johannes. Contact allergies to topical antibiotic applications. *Allergologie select*, v. 6, n. 01, p. 18–26, 1 jan. 2022.

KUJATH, P; KUJATH, C. Complicated skin, skin structure and soft tissue infections - are we threatened by multi-resistant pathogens? *European Journal of Medical Research*, v. 15, n. 12, p. 544, 30 dez. 2010. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-783X-15-12-544>.

KUMAR, Arun; BEHL, Tapan; CHADHA, Swati. A rationalized and innovative perspective of nanotechnology and nanobiotechnology in chronic wound management. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 60, p. 101930, dez. 2020.

KUMAR, M.; GORITYALA, Shashank. COW GHEE: AN ENHANCER OF PERCUTANEOUS ABSORPTION. *International Journal of Advances in Pharmacy and Biotechnology*, v. 2, n. 3, p. 7–15, 28 set. 2021.

KUMAR, Manoj *et al.* Futuristic Non-antibiotic Therapies to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, 26 jan. 2021.

LAI, Huan-Ju *et al.* Tailored design of electrospun composite nanofibers with staged release of multiple angiogenic growth factors for chronic wound healing. *Acta Biomaterialia*, v. 10, n. 10, p. 4156–4166, out. 2014.

LANGENBUCHER, F. Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 24, n. 12, p. 979–981, 1 dez. 1972.

LE, Vuong Van Hung; RAKONJAC, Jasna. Nitrofurans: Revival of an “old” drug class in the fight against antibiotic resistance. *PLOS Pathogens*, v. 17, n. 7, p. e1009663, 8 jul. 2021.

LEAL, Leila Bastos *et al.* Determination of the critical hydrophile-lipophile balance of licuri oil from Syagrus coronata: application for topical emulsions and evaluation of its hydrating function. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 49, n. 1, p. 167–173, mar. 2013.

LEMBKE, Hannah K. *et al. Cationic Polymers Enable Internalization of Negatively Charged Chemical Probe into Bacteria*. . [S.l: s.n.]. , 19 mar. 2023

LI, Jun *et al.* Solubility and Thermodynamic Modeling of 5-Nitrofurazone in Pure Solvents and Binary Solvent Mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 68, n. 6, p. 1460–1475, 8 jun. 2023.

LI, Xiaojuan *et al.* Effect of the hyaluronic acid-poloxamer hydrogel on skin-wound healing: in vitro and in vivo studies. *Animal Models and Experimental Medicine*, v. 2, n. 2, p. 107–113, 30 jun. 2019.

LI, Xin *et al.* Solubility and thermodynamic properties of 5-nitrofurazone form γ in mono-solvents and binary solvent mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, v. 275, p. 815–828, fev. 2019.

LIM, Cheolwon; KIM, Dukjoon. Biodegradable polyaspartamide-g-C18/DOPA/GLY-NEO nano-adhesives for wound closure/healing with antimicrobial activity. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, v. 110, n. 11, p. 1749–1760, 1 nov. 2022.

LIN, Yin-Ku *et al.* The Antibiofilm Nanosystems for Improved Infection Inhibition of Microbes in Skin. *Molecules*, v. 26, n. 21, p. 6392, 22 out. 2021.

LINA WANG *et al.* Synergistic Antimicrobial Activities of Natural Essential Oils with Chitosan Films. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 59, n. 23, p. 12411–12419, 14 dez. 2011.

LIPSKY, Benjamin A. *et al.* 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infectionsa. *Clinical Infectious Diseases*, v. 54, n. 12, p. e132–e173, 15 jun. 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/54/12/e132/455959>.

LISBOA, Milena Chagas *et al.* Oleochemistry potential from Brazil northeastern exotic plants. *Biochimie*, v. 178, p. 96–104, nov. 2020.

LISCANO, Yamil *et al.* In Silico Characterization of the Interaction between the PBP2a “Decoy” Protein of Resistant Staphylococcus aureus and the Monomeric Units of Eudragit E-100 and Poly(Maleic Acid-alt-Octadecene) Polymers. *Polymers*, v. 13, n. 14, p. 2320, 15 jul. 2021.

LIU, Di *et al.* Synthesis of ZnO nanoparticles using radish root extract for effective wound dressing agents for diabetic foot ulcers in nursing care. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 55, p. 101364, fev. 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224719313887>.

LIU, Xiao *et al.* Nanoparticle-loaded gels for topical delivery of nitrofurazone: Effect of particle size on skin permeation and retention. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 45, p. 367–372, jun. 2018.

LIU, Y. *et al.* Surface-Adaptive, Antimicrobially Loaded, Micellar Nanocarriers with Enhanced Penetration and Killing Efficiency in Staphylococcal Biofilms. *ACS Nano*, v. 10, n. 4, p. 4779–4789, 26 abr. 2016.

MACDONALD, R.H.; BECK, M. Neomycin: a review with particular reference to dermatological usage. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 8, n. 3, p. 249–258, maio 1983.

MAMUN, M. Mustafa *et al.* Nanoantibiotics: Functions and Properties at the Nanoscale to Combat Antibiotic Resistance. *Frontiers in Chemistry*, v. 9, 13 maio 2021.

MANCHUN, Somkamon; DASS, Crispin R.; SRIAMORNSAK, Pornsak. Targeted therapy for cancer using pH-responsive nanocarrier systems. *Life Sciences*, v. 90, n. 11–12, p. 381–387, mar. 2012.

MAO, Lin *et al.* In Situ Synthesized Selenium Nanoparticles-Decorated Bacterial Cellulose/Gelatin Hydrogel with Enhanced Antibacterial, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Capabilities for Facilitating Skin Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*, v. 10, n. 14, 29 jul. 2021.

MARCELA, Ferrándiz *et al.* Microencapsulation of Essential Oils by Interfacial Polimerization Using Polyurea as a Wall Material. *Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences*, v. 05, n. 04, p. 165–177, 2015.

MARIYAPPAN, Vinitha *et al.* Nanostructured perovskite type gadolinium orthoferrite decorated RGO nanocomposite for the detection of nitrofurantoin in human urine and river water samples. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 600, p. 537–549, out. 2021.

MELO, N.F.S. *et al.* Preparação e caracterização inicial de complexo de inclusão entre nitrofurazona e 2-hidroxipropil--ciclodextrina. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl*, n. 1, p. 35–44, 2007.

MIERES, Naomi Gerzvolf *et al.* Bioadhesive Eudragit RL®100 Nanocapsules for Melanoma Therapy: A Repurposing Strategy for Propranolol. *Pharmaceutics*, v. 17, n. 6, p. 718, 29 maio 2025.

MILADI, K *et al.* Particles from preformed polymers as carriers for drug delivery. *EXCLI journal*, v. 13, p. 28–57, 2014.

MIRA, Amalia *et al.* Physico-chemically distinct nanomaterials synthesized from derivates of a poly(Anhydride) diversify the spectrum of loadable antibiotics. *Nanomaterials*, v. 10, n. 3, 1 mar. 2020.

MIRZAEEI, Shahla *et al.* Eudragit® L100/Polyvinyl Alcohol Nanoparticles Impregnated Mucoadhesive Films as Ocular Inserts for Controlled Delivery of Erythromycin: Development, Characterization and In Vivo Evaluation. *Biomedicines*, v. 10, n. 8, p. 1917, 8 ago. 2022.

MIYAZAWA, Taiki *et al.* A Critical Review of the Use of Surfactant-Coated Nanoparticles in Nanomedicine and Food Nanotechnology. *International Journal of Nanomedicine*, v. Volume 16, p. 3937–3999, jun. 2021.

MOSMANN, Tim. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, v. 65, n. 1–2, p. 55–63, dez. 1983.

MU, Mingwei; EBARA, Mitsuhiro. Smart polymers. *Polymer Science and Nanotechnology*. [S.l.]: Elsevier, 2020. p. 257–279.

MUNSTER, Andrew M. Treatment of Invasive Enterobacter cloacae Burn Wound Sepsis with Topical Nitrofurazone. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, v. 24, n. 6, p. 524–525, jun. 1984.

MURPHREY, Morgan B.; MIAO, Julia H.; ZITO, Patrick M. *Histology, Stratum Corneum*. [S.l: s.n.], 2025.

MYINT, Su Sundee *et al.* Hyaluronic Acid Nanogels: A Promising Platform for Therapeutic and Theranostic Applications. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 12, p. 2671, 25 nov. 2023.

NIKAM, Aniket *et al.* A Systematic Overview of Eudragit® Based Copolymer for Smart Healthcare. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 587, 9 fev. 2023.

NIRBAN, Sunita; PANDEY, Manisha; KUMAR, Sumit. Topical formulation for wound management in animals: A paradigm shifts from conventional to advance. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, v. 83, n. 4, p. 617–636, jun. 2025.

NITANAN, Todsapon *et al.* Neomycin-loaded poly(styrene sulfonic acid-co-maleic acid) (PSSA-MA)/polyvinyl alcohol (PVA) ion exchange nanofibers for wound dressing materials. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 448, n. 1, p. 71–78, 1 maio 2013.

NOSRATI, Hamed *et al.* Cationic, anionic and neutral polysaccharides for skin tissue engineering and wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 192, p. 298–322, dez. 2021.

NUSSBAUM, Samuel R. *et al.* An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value in Health*, v. 21, n. 1, p. 27–32, jan. 2018.

OBSZYNSKI, J. *et al.* Targeted modifications of neomycin and paromomycin: Towards resistance-free antibiotics? *Bioorganic Chemistry*, v. 126, p. 105824, set. 2022.

OLIVEIRA, Catiúscia P. *et al.* An algorithm to determine the mechanism of drug distribution in lipid-core nanocapsule formulations. *Soft Matter*, v. 9, n. 4, p. 1141–1150, 2013.

OLSZAK, T. A. *et al.* 5-Nitro-2-furaldehyde semicarbazone. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, v. 50, n. 6, p. 948–950, 15 jun. 1994.

ONA, Katherine R.; COURCELLE, Charmain T.; COURCELLE, Justin. Nucleotide Excision Repair Is a Predominant Mechanism for Processing Nitrofurazone-Induced DNA Damage in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, v. 191, n. 15, p. 4959–4965, ago. 2009.

ORCHARD, Ané *et al.* The Influence of Carrier Oils on the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of Essential Oils. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2019, p. 1–24, 14 jan. 2019.

ORDAZ, Alejandra *et al.* Amoebicidal and trichomonicidal capacity of polymeric nanoparticles loaded with extracts of the plants Curcuma longa (Zingiberaceae) and Berberis vulgaris (Berberidaceae). *Revista de Biología Tropical*, v. 70, n. 1, 17 maio 2022.

ÖZKAYA, Esen; KILIÇ, Sıla. Polyethylene glycol as marker for nitrofurazone allergy: 20 years of experience from Turkey. *Contact Dermatitis*, v. 78, n. 3, p. 211–215, 28 mar. 2018.

PAESE, Karina *et al.* Production of Isotonic, Sterile, and Kinetically Stable Lipid-Core Nanocapsules for Injectable Administration. *AAPS PharmSciTech*, v. 18, n. 1, p. 212–223, 8 jan. 2017. Acesso em: 13 out. 2025.

PAIVA, Eduardo J.M. *et al.* Non-edible babassu oil as a new source for energy production–a feasibility transesterification survey assisted by ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, v. 20, n. 3, p. 833–838, maio 2013.

PARHAM, Shokoh *et al.* Antimicrobial Synthetic and Natural Polymeric Nanofibers as Wound Dressing: A Review. *Advanced Engineering Materials*, v. 24, n. 6, 26 jun. 2022.

PEGG, Caitlin E. *et al.* Facile preparation of ammonium alginate-derived nanofibers carrying diverse therapeutic cargo. *Chemical Communications*, v. 50, n. 2, p. 156–158, 28 nov. 2014.

PEÑA, Flávia Pires; DA FONTOURA, Júlia; SILVEIRA AGUIRRE, Tanira Alessandra. Polymeric nanoparticles for hydrophilic drug delivery prepared by a novel pH-dependent nanoprecipitation method. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 111, p. 107024, set. 2025.

PESSOA, Rafael *et al.* Microemulsion of babassu oil as a natural product to improve human immune system function. *Drug Design, Development and Therapy*, p. 21, dez. 2014.

POGODA, Dorota; JANCZAK, Jan; VIDENOVA-ADRABINSKA, Veneta. New polymorphs of an old drug: conformational and synthon polymorphism of 5-nitrofurazone. *Acta Crystallographica Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, v. 72, n. 2, p. 263–273, 1 abr. 2016.

POHLMANN, Mariana *et al.* Production, characterization and application of nanotechnology-based vegetable multi-component theospheres in nonwovens: A women's intimate hygiene approach. *Textile Research Journal*, v. 88, n. 20, p. 2292–2302, 20 out. 2018.

POMIES, Valeria; ALE, Iris. Contact Allergy Due to Ophthalmic Drugs in Uruguay. *World Allergy Organization Journal*, v. 5, p. S116, fev. 2012.

RAHMAN, M. Mukhlesur. Editorial: Natural products as potential therapeutics to tackle life-threatening infections: From field to market. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, 7 dez. 2022.

RAPPER, Stephanie Leigh-de; VILJOEN, Alvaro; VAN VUUREN, Sandy. Optimizing the Antimicrobial Synergism of Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Essential Oil Combinations for Application against Respiratory Related Pathogens. *Planta Medica*, v. 89, n. 04, p. 454–463, 10 abr. 2023.

RATNER, Buddy D. A paradigm shift: biomaterials that heal. *Polymer International*, v. 56, n. 10, p. 1183–1185, 4 out. 2007.

REHMAN, Khurram; ZULFAKAR, Mohd Hanif. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 40, n. 4, p. 433–440, 13 abr. 2014.

REIS, H. *et al.* Clinical utility of essential oils in women's health for phytotherapeutic treatment of candidiasis: a systematic review with emphasis on the potential of copaiba oil (Copaifera sp) from Brazilian biodiversity and technological perspectives applied to biom. *Collection of International Topics in Health Science- V1*. [S.l.]: Seven Editora, 2023. .

REIS, Mysrayn Y. F. A. *et al.* Anti-Inflammatory Activity of Babassu Oil and Development of a Microemulsion System for Topical Delivery. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2017, p. 1–14, 2017.

REUBEN WANG *et al.* Fabrication of water-resistant, thermally stable, and antibacterial fibers through in situ multivalent crosslinking. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 139, n. 19, 15 maio 2022.

RIEMMA PIERRE, Maria Bernadete. Revolução nano: como os sistemas nanométricos estão transformando a liberação cutânea de fármacos. *Revista Faz Ciência*, v. 26, n. 43, 31 jul. 2024.

RODELL, Christopher B.; KAMINSKI, Adam L.; BURDICK, Jason A. Rational Design of Network Properties in Guest–Host Assembled and Shear-Thinning Hyaluronic Acid Hydrogels. *Biomacromolecules*, v. 14, n. 11, p. 4125–4134, 11 nov. 2013.

ROEHRS, Hellen *et al.* Dressings and topical agents containing hyaluronic acid for chronic wound healing. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2023, n. 7, 27 jul. 2023.

RUGGERI, Marco *et al.* Nanotechnology-Based Medical Devices for the Treatment of Chronic Skin Lesions: From Research to the Clinic. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 9, p. 815, 27 ago. 2020.

RYAN, Ali *et al.* Activation of nitrofurazone by azoreductases: multiple activities in one enzyme. *Scientific Reports*, v. 1, n. 1, p. 63, 12 ago. 2011.

SAARIALHO-KERE, U K *et al.* Cell-matrix interactions modulate interstitial collagenase expression by human keratinocytes actively involved in wound healing. *Journal of Clinical Investigation*, v. 92, n. 6, p. 2858–2866, 1 dez. 1993.

SALGADO, Mauro Ivan *et al.* Cicatrização conduzida e enxerto de pele parcial no tratamento de feridas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 53, n. 1, p. 80–84, fev. 2007.

SANDRI, Silvana *et al.* Direct effects of poly(ε-caprolactone) lipid-core nanocapsules on human immune cells. *Nanomedicine*, v. 14, n. 11, p. 1429–1442, jun. 2019.

SANTOS, José Alex A. *et al.* In Vitro and In Vivo Wound Healing and Anti-Inflammatory Activities of Babassu Oil (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng., Arecaceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2020, p. 1–10, 24 set. 2020.

SARMAH, Ajit K.; MEYER, Michael T.; BOXALL, Alistair B.A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, v. 65, n. 5, p. 725–759, out. 2006.

SARRAZIN, Sandra Layse F. *et al.* Antibacterial action against food-borne microorganisms and antioxidant activity of carvacrol-rich oil from Lippia origanoides Kunth. *Lipids in Health and Disease*, v. 14, n. 1, p. 145, 9 dez. 2015.

SCENIHR, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *Guidance on the determination of potential health effects of nanomaterials used in medical devices.* . [S.l.]: [European Commission]. Disponível em: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/41391>. Acesso em: 20 abr. 2024. , 2015

SCHATZ, A.; BUGLE, E.; WAKSMAN, S. A. Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria.* . *Experimental Biology and Medicine*, v. 55, n. 1, p. 66–69, 1 jan. 1944.

SCHERRER, Maria Antonieta Rios; ABREU, Érica Possa; ROCHA, Vanessa Barreto. Neomycin: sources of contact and sensitization evaluation in 1162 patients treated at a tertiary service. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 98, n. 4, p. 487–492, jul. 2023.

SCHNEIDER, Lars Alexander *et al.* Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of Dermatological Research*, v. 298, n. 9, p. 413–420, 16 jan. 2007.

ŞEN, Bilge Bülbül; AKYOL, Aynur; BOYVAT, Ayşe. Evaluation of contact sensitivity to topical drugs in patients with contact dermatitis. *TURKDERM*, v. 47, n. 1, p. 19–25, 5 mar. 2013.

SERRI, Carla *et al.* Hyaluronic Acid-Based Hybrid Nanoparticles as Promising Carriers for the Intranasal Administration of Dimethyl Fumarate. *International Journal of Nanomedicine*, v. Volume 20, p. 71–89, jan. 2025.

SESTER, Coraline *et al.* pH-Sensitive methacrylic acid–methyl methacrylate copolymer Eudragit L100 and dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and methyl methacrylate tri-copolymer Eudragit E100. *Polymers for Advanced Technologies*, v. 31, n. 3, p. 440–450, 31 mar. 2020.

SHEIDU, Azeez Raji *et al.* Antimicrobial and wound healing properties of the methanol extract of Ficus platyphylla Del. (Moraceae) stem bark. *Journal of Pharmacy & Bioresources*, v. 17, n. 2, p. 121–130, 9 abr. 2021.

SHEN, Chengying *et al.* Nanosuspensions based gel as delivery system of nitrofurazone for enhanced dermal bioavailability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 43, p. 1–11, fev. 2018.

SHIMANOVICH, U.; GEDANKEN, A. Nanotechnology solutions to restore antibiotic activity. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 4, n. 5, p. 824–833, 2016.

SILVA, Rafael R. *et al.* Dielectric behavior of alginate-based hydrogel containing neomycin-loaded lipid nanovesicles under influence of electrical potentials. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 27, n. 1, p. 77–83, 1 jan. 2016.

SMITH, D.J.; PAULSON, G.D.; LARSEN, G.L. Distribution of Radiocarbon After Intramammary, Intrauterine, or Ocular Treatment of Lactating Cows with Carbon-14 Nitrofurazone. *Journal of Dairy Science*, v. 81, n. 4, p. 979–988, abr. 1998.

SNETKOV, Petr *et al.* Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Polymers*, v. 12, n. 8, p. 1800, 11 ago. 2020.

SOLERA-SENDRA, Jordi *et al.* Recent Advances in Combining Waterborne Acrylic Dispersions with Biopolymers. *Polymers*, v. 17, n. 8, p. 1027, 10 abr. 2025.

SOUSA, Giovana *et al.* New Oils for Cosmetic O/W Emulsions: In Vitro/In Vivo Evaluation. *Cosmetics*, v. 5, n. 1, p. 6, 4 jan. 2018.

SOUTO, Eliana B. *et al.* New Nanotechnologies for the Treatment and Repair of Skin Burns Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 2, p. 393, 8 jan. 2020.

SPICHLER, Anne *et al.* Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to ‘crime scene investigation’. *BMC Medicine*, v. 13, n. 1, p. 2, 7 dez. 2015. Disponível em: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0232-0>.

STEFANIDES, M. *et al.* In Vitro Penetration of Topical Antiseptics Through Eschar of Burn Patients. *Annals of Surgery*, v. 183, n. 4, p. 358–364, abr. 1976.

SUNDARAM, Padma; WOWER, Jacek; BYRNE, Mark E. A nanoscale drug delivery carrier using nucleic acid aptamers for extended release of therapeutic. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, v. 8, n. 7, p. 1143–1151, out. 2012.

SWATHI, Vottikuti *et al. Comparison of different nano biocomposites of Neomycin with marketed ointment by in-vitro and in-vivo evaluations*. *International Journal of Drug Delivery*. [S.l: s.n.], 2013. Disponível em: <http://www.arjournals.org/index.php/ijdd/index>.

TABER, H W *et al.* Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. *Microbiological Reviews*, v. 51, n. 4, p. 439–457, 1987.

TAKAHASHI, M. Possible mechanisms underlying mammary carcinogenesis in female Wistar rats by nitrofurazone. *Cancer Letters*, v. 156, n. 2, p. 177–184, 11 ago. 2000.

TAMBYAH, Paul A.; OON, Jolene. Catheter-associated urinary tract infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 25, n. 4, p. 365–370, ago. 2012.

TAVARES, Ana Filipa N. *et al.* A Novel Nitroreductase of *Staphylococcus aureus* with *S* -Nitrosoglutathione Reductase Activity. *Journal of Bacteriology*, v. 191, n. 10, p. 3403–3406, 15 maio 2009.

TIAN, Xiaolang *et al.* Carbapenem-Resistant Enterobacter cloacae Causing Nosocomial Infections in Southwestern China: Molecular Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Mortality. *Infection and Drug Resistance*, v. Volume 13, p. 129–137, jan. 2020.

TIAN, Yanli *et al.* A dual-mode lateral flow immunoassay by ultrahigh signal-to background ratio SERS probes for nitrofurazone metabolites ultrasensitive detection. *Food Chemistry*, v. 441, p. 138374, maio 2024.

TIMBE, Palmira Penina Raúl *et al.* Polymeric nanoparticles loaded with *Baccharis dracunculifolia* DC essential oil: Preparation, characterization, and antibacterial activity in milk. *Journal of Food Processing and Preservation*, v. 44, n. 9, set. 2020.

TSAI, Albert *et al.* The Impact of Aminoglycosides on the Dynamics of Translation Elongation. *Cell Reports*, v. 3, n. 2, p. 497–508, fev. 2013.

TU, Yu; MCCALLA, D.R. Effect of activated nitrofurans on DNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*, v. 402, n. 2, p. 142–149, ago. 1975.

UYSAL, A Cagri *et al.* An Alternative Dressing Material for the Split-Thickness Skin Graft Donor Site. *Annals of Plastic Surgery*, v. 57, n. 1, p. 60–64, jul. 2006.

VALLET-REGÍ, María; GONZÁLEZ, Blanca; IZQUIERDO-BARBA, Isabel. Nanomaterials as Promising Alternative in the Infection Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 15, p. 3806, 4 ago. 2019.

VASS, M.; HRUSKA, K.; FRANEK, M. Nitrofuran antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis. *Veterinární medicína*, v. 53, n. 9, p. 469–500, 30 set. 2008.

VELNAR, T; BAILEY, T; SMRKOLJ, V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, v. 37, n. 5, p. 1528–1542, 1 out. 2009.

VENTURINI, Cristina G. *et al.* Formulation of lipid core nanocapsules. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 375, n. 1–3, p. 200–208, fev. 2011.

VILA, Marta *et al.* Development and Characterization of a Hydrogel Containing Nitrofurazone for Antimicrobial Topical Applications. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 15, n. 2, p. 182–190, 7 ago. 2014.

WACKER, Matthias G.; PROYKOVA, Ana; SANTOS, Gustavo Mendes Lima. Dealing with nanosafety around the globe—Regulation vs. innovation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 509, n. 1–2, p. 95–106, jul. 2016.

WAKSMAN, Selman A.; LECHEVALIER, Hubert A. Neomycin, a New Antibiotic Active against Streptomycin-Resistant Bacteria, including Tuberculosis Organisms. *Science*, v. 109, n. 2830, p. 305–307, 25 mar. 1949.

WANG, H. *et al.* Nitrogen-Doped Carbon Quantum Dots for Preventing Biofilm Formation and Eradicating Drug-Resistant Bacteria Infection. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, v. 5, n. 9, p. 4739–4749, 9 set. 2019.

WANG, Linlin; HU, Chen; SHAO, Longquan. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine*, v. Volume 12, p. 1227–1249, fev. 2017.

WANG, Min *et al.* Efficient Angiogenesis-Based Diabetic Wound Healing/Skin Reconstruction through Bioactive Antibacterial Adhesive Ultraviolet Shielding Nanodressing with Exosome Release. *ACS Nano*, v. 13, n. 9, p. 10279–10293, 24 set. 2019.

WANG, Wei *et al.* Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 17, n. 1, p. 82, 10 dez. 2019.

WANNMACHER, Lenita. *Antimicrobianos em dermatologia*. *Nº*. [S.l: s.n.], 2006.

WOODRUFF, H. Boyd. Selman A. Waksman, Winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 80, n. 1, p. 2–8, jan. 2014.

XU, Chunlan *et al.* CSA13 inhibits colitis-associated intestinal fibrosis via a formyl peptide receptor like-1 mediated HMG-CoA reductase pathway. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 16351, 27 nov. 2017.

YILDIZ, Pınar Aysert *et al.* Peripheral arterial disease increases the risk of multidrug-resistant bacteria and amputation in diabetic foot infections. *TURKISH JOURNAL OF*

MEDICAL SCIENCES, v. 48, n. 4, p. 845–850, 16 ago. 2018. Disponível em: <http://online.journals.tubitak.gov.tr/openDoiPdf.htm?mKodu=sag-1803-217>.

ZARPELON, Stella Pegoraro; KLEIN, Luciane Piva; BUENO, Denise. Metas internacionais de segurança do paciente na atenção primária à saúde: uma revisão integrativa. *Rev. OFIL·ILAPHAR*, v. 32, p. 377–386, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220004000011>.

ZARRINTAJ, Payam *et al.* Can regenerative medicine and nanotechnology combine to heal wounds? The search for the ideal wound dressing. *Nanomedicine*, v. 12, n. 19, p. 2403–2422, out. 2017.

ZHANG, Hongjian *et al.* Spindle-Like Zinc Silicate Nanoparticles Accelerating Innervated and Vascularized Skin Burn Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*, v. 11, n. 10, 9 maio 2022.

ZHANG, Qingyang *et al.* Aminoglycoside-based novel probes for bacterial diagnostic and therapeutic applications. *Chemical Communications*, v. 53, n. 8, p. 1366–1369, 2017.

ZHANG, Yong *et al.* DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *The AAPS Journal*, v. 12, n. 3, p. 263–271, 6 set. 2010.

ZHENG, Youkun *et al.* Antibacterial metal nanoclusters. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 20, n. 1, p. 328, 16 dez. 2022.

ZHI-YI, Li *et al.* Influence of Light and Heat on the Stability of Nitrofurazone Solution. *Chinese Journal of Chemistry*, v. 23, n. 7, p. 918–924, 16 jul. 2005.

ZHONG, Yajie *et al.* Antimicrobial/Biocompatible Hydrogels Dual-Reinforced by Cellulose as Ultrastretchable and Rapid Self-Healing Wound Dressing. *Biomacromolecules*, v. 22, n. 4, p. 1654–1663, 12 abr. 2021.

ZHOU, Li *et al.* Injectable Self-Healing Antibacterial Bioactive Polypeptide-Based Hybrid Nanosystems for Efficiently Treating Multidrug Resistant Infection, Skin-Tumor Therapy, and Enhancing Wound Healing. *Advanced Functional Materials*, v. 31, n. 43, 20 out. 2021.