



Avaliação do processo cicatricial em *Mus musculus* com o uso de nanopartículas de prata

Larissa Alessandra da Costa Camapum ¹, Deuzuita dos Santos Freitas Viana ²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v7n1p1474-1505>

Artigo recebido em 27 de Novembro e publicado em 17 de Janeiro de 2025

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A nanobiotecnologia combina a ciência dos materiais com as biológicas, criando produtos inovadores. Este estudo experimental avaliou o efeito de nanopartículas de prata (AgNP) no processo cicatricial de 25 camundongos *Mus musculus*, divididos em 5 grupos (2 controles e 3 experimentais). Os animais foram mantidos em condições controladas e submetidos a feridas mecânicas na pele dorsal, tratadas com AgNP a 10% por aplicação tópica ou gavagem. O experimento durou 21 dias, após os quais os animais foram sacrificados para análise histológica. Observou-se que fibroblastos, colágeno e neovascularização foram marcantes nos grupos tratados, enquanto células da fase inflamatória, como neutrófilos, tiveram baixa presença. A fase proliferativa e o remodelamento mostraram destaque celular nos grupos experimentais. Macroscopicamente, o grupo 5 (tratado com AgNP a 10% por gavagem e aplicação tópica) apresentou maior regressão da ferida. Não foram identificadas células atípicas nos tecidos analisados. Assim, os resultados confirmam que o processo cicatricial seguiu padrões descritos na literatura, com evidências de que a combinação de tratamentos potencializa a reparação tecidual.

Palavras-chave: Nanopartículas Metálicas, Prata, Cicatrização.

Evaluation of the healing process in *Mus musculus* with the use of silver nanoparticles

ABSTRACT

Nanobiotechnology combines materials science with biological science, creating innovative products. This experimental study evaluated the effect of silver nanoparticles (AgNP) on the healing process of 25 *Mus musculus* mice, divided into 5 groups (2 controls and 3 experimental). The animals were maintained in controlled conditions and subjected to mechanical wounds on the dorsal skin, treated with 10% AgNP by topical application or gavage. The experiment lasted 21 days, after which the animals were sacrificed for histological analysis. It was observed that fibroblasts, collagen and neovascularization were notable in the treated groups, while cells from the inflammatory phase, such as neutrophils, had a low presence. The proliferative phase and remodeling showed cellular prominence in the experimental groups. Macroscopically, group 5 (treated with 10% AgNP by gavage and topical application) showed greater wound regression. No atypical cells were identified in the tissues analyzed. Thus, the results confirm that the healing process followed patterns described in the literature, with evidence that the combination of treatments enhances tissue repair.

Keywords: Metal Nanoparticles, Silver, Wound Healing.

Instituição afiliada –¹ Médica pela UNIFACID | WYDEN, Teresina, Piauí, Brasil. Residência Médica em Clínica Médica pela Universidade Federal do Ceará -UFC. Pós-graduanda em Cuidados Paliativos e Terapia da Dor pela PUC-MG. Pós-graduanda em Saúde do Idoso pela UNIFESP.

² Doutorado em Ciências e Mestre em Engenharia Mecânica pela Universidade de São Paulo (USP). Especialista em Meio Ambiente pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Graduada em Licenciatura Plena em Ciências biológicas e graduada em Engenharia Agrônoma.

Autor correspondente: Larissa Alessandra da Costa Camapum larissa.camapum@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A nanotecnologia desenvolveu-se rapidamente durante a última década, com aplicações em áreas estratégicas, como saúde, energia e eletrônica. Atualmente, possui um campo de atuação multidisciplinar, sendo o desenvolvimento e a utilização de nanopartículas um dos mais importantes campos de aplicação (Nogueira *et al.*, 2013).

Dentro da nanotecnologia, destacam-se as nanopartículas (NPs), moléculas com dimensões extremamente pequenas da ordem de dezenas de nanômetros que apresentam uma grande área superficial e exibem propriedades mecânicas, óticas, magnéticas e químicas distintas de partículas e superfícies macroscópicas (Simonet, Valcárcel, 2009).

As nanopartículas de prata (Ag-NPs) possuem uma propriedade: em contato com bactérias, podem suprimir a respiração e o crescimento. Esta atividade antibacteriana (nanobiocida) já é amplamente utilizada no mercado (Panacek *et al.*, 2006), aplicando-se as Ag-NPs em superfícies ou incorporando-as a outros materiais que se tornam assim auto esterilizáveis, com aplicação atual no revestimento de instrumentos cirúrgicos, em tecidos, filtros de ar para ar-condicionado, entre outras aplicações (Faria-Tischer, Tischer, 2012).

Sabe-se que a nível terapêutico, as nanopartículas são muito eficientes como agentes bactericidas para combater ou prevenir infecções provenientes de feridas (Feng *et al.*, 2000; Heunis; Dicks, 2010). Segundo Martínez-Castañón *et al.* (2008), quanto menores forem as NPs, maior será a atividade antimicrobiana no sentido em que maior será a superfície específica, aumentando a reatividade química e a atividade biológica. As feridas constituem uma área abrangente que suscita investigação e atualização constantes. Com isso, é fundamental entender e procurar adequar as características de cada ferida a uma decisão terapêutica (Martins, 2010).

A nanotecnologia tem revolucionado a medicina, especialmente no tratamento do câncer, por meio de sistemas inteligentes de liberação de fármacos. Esses sistemas utilizam nanopartículas projetadas para direcionar medicamentos diretamente às células tumorais, aumentando a eficácia terapêutica e minimizando efeitos colaterais. Além disso, avanços em nanomateriais biomiméticos têm impulsionado a medicina



regenerativa, permitindo a reparação de tecidos de forma mais eficiente. Essas inovações destacam o potencial da nanomedicina em oferecer soluções precisas e personalizadas para diversas patologias, transformando a assistência médica contemporânea (Sanchez-Moreno *et al.*, 2024).

Portanto, percebe-se a necessidade de buscar novas fontes e meios alternativos para o tratamento de feridas e para o descobrimento das potencialidades que a nanopartícula de prata possui dentro da Medicina. Com isso, busca-se, primordialmente neste trabalho, avaliar o processo cicatricial de feridas induzidas em camundongos (*Mus musculus*) através do uso de nanopartículas de prata, para assim, analisar o potencial que essas moléculas podem ter na Medicina, contribuindo com pesquisas neste vasto campo promissor das nanopartículas.

Os objetivos desta pesquisa foram avaliar o processo cicatricial em *Mus musculus* com o uso de nanopartículas de prata; detectar a concentração de nanopartícula de prata com maior ação bactericida nas feridas e a concentração que auxilia no processo cicatricial, além de identificar as alterações teciduais devido ao uso destas biomoléculas.

METODOLOGIA

2.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esta pesquisa foi caracterizada como um estudo experimental e comparativo. O delineamento foi totalmente casualizado.

2.2. LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Esta pesquisa foi realizada no laboratório da Faculdade Integral Diferencial – UNIFACID, localizada na zona Leste da cidade de Teresina-PI.

Para a realização do estudo utilizou-se 25 camundongos da espécie *Mus musculus* provenientes da própria Instituição de Ensino Superior.

2.3. COLETA DE DADOS

A pesquisa foi realizada no mês de Julho de 2017.

2.4. UNIVERSO DE ANIMAIS

Primeiramente, todos os animais foram pesados (figura 01).

Figura 1. Pesagem dos camundongos.



Fonte: Autoria própria.

Depois, de forma aleatória, os camundongos foram divididos em um grupo controle negativo (GC-) (figura 02), um grupo controle positivo (GC+), um grupo experimental o qual foi subdividido em três subgrupos denominados GCI (administração por gavagem de nanopartícula de prata), GCII (administração tópica de nanopartícula de prata) e GCIII (administração tópica e por gavagem de nanopartícula de prata), respectivamente grupo de cicatrização I, grupo de cicatrização II e grupo de cicatrização III. Cada subgrupo foi formado por 5 animais, totalizando 25 animais neste experimento. Cada animal de cada subgrupo recebeu uma identificação individual durante todo o período experimental. Todos eles, durante o período experimental, foram alimentados e beberam água.

Figura 2. Separação e caracterização dos grupos experimentais.



Fonte: Autoria própria.

2.5. MÉTODO DE OBTENÇÃO DA NANOPARTÍCULA DE PRATA

A nanopartícula de prata foi obtida pronta através do seguinte método de biossintetização: foram usadas soluções de álcool polivinílico, nitrato de prata e boro hidreto de sódio nas concentrações de 1,000 g/L de PVA; 0,338 g/L de AgNO₃ e 0,800 g/L de NaBH₄. Para cada 10,0 ml de solução de nitrato de prata utilizada na preparação das NP'sAG, foram usados 10,0 ml de solução de álcool polivinílico e 1,0 ml de solução de boro hidreto de sódio. Inicialmente, a solução de PVA foi adicionada à solução de prata sob forte agitação mecânica, sendo, em seguida, adicionada a solução de boro hidreto de sódio lentamente por gotejamento. Após a adição do NaBH₄, a mistura rapidamente muda de incolor para verde-escuro. Tal substância era acondicionada em frascos âmbar (Oliveira, Viana, Conceição, 2015).

2.6. PREPARO CIRÚRGICO DA LESÃO EXPERIMENTAL

Para a indução da ferida, todos os camundongos foram anestesiados com xilazina que potencializa a ação da maioria das drogas anestésicas, geralmente em combinação com a quetamina para produzir anestesia cirúrgica; é um potente hipnótico não narcótico tranquilizante agonista adrenérgico com propriedades de relaxamento muscular – 5 a 16 mg/kg de peso ou 0,5 microlitros por grama de peso intraperitoneal - e quetamina que induz um estado de sedação, imobilidade e analgesia – 90 a 120mg/kg de peso ou 1 a 1,5 microlitros por grama de peso intraperitoneal. A via de administração foi a abdominal. A anestesia foi realizada no quadrante inferior direito do abdômen (figura 03).

Figura 3. Anestesia intraperitoneal no quadrante inferior direito.



Fonte: Autoria própria.

Após anestesia, os camundongos foram colocados em decúbito ventral, realizando-se, assim, tricotomia da região dorsal (figura 04) e procedendo-se à indução da ferida através de uma incisão mecânica de espessura total no dorso do animal (figura 05), medindo de 1,5 x 1,5 mm, utilizando-se um molde vasado e respeitando a realização de uma técnica asséptica rigorosa.

Figura 4. Delimitação da área a ser excisionada no dorso do animal.



Fonte: Autoria própria.

Figura 5. Excisão mecânica da área



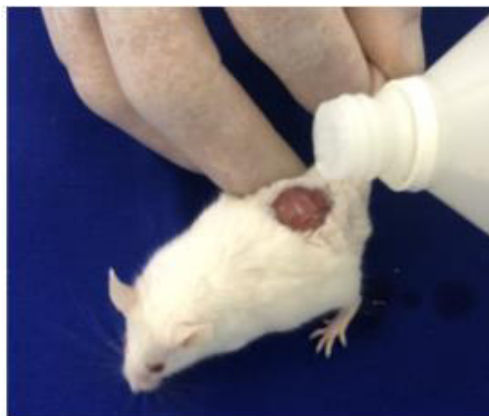
Fonte: Autoria própria.

2.7. ESPECIFICAÇÃO DOS GRUPOS

O grupo controle negativo consistiu em 5 animais os quais beberam e comeram durante todo o período experimental. Após a indução da ferida, não foi realizado nenhum método auxiliador de cicatrização.

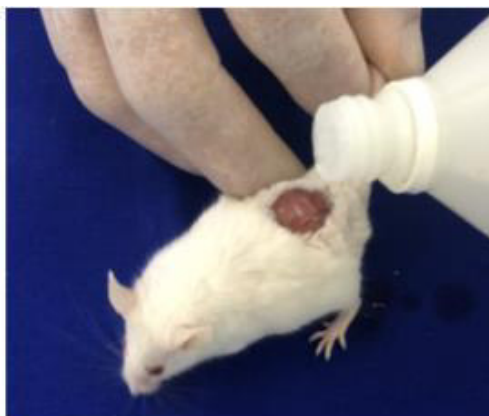
O grupo controle positivo consistiu em 5 animais os quais beberam e comeram durante todo o período experimental. Após a indução da ferida, foi realizada a lavagem com soro fisiológico a 0,9% (figura 06) e, em seguida, pingou-se 5 gotas de solução oleosa à base de ácidos graxos essenciais (AGE) em toda a extensão da injúria durante 2 vezes ao dia, com aplicações seguindo os mesmos horários (figura 07).

Figura 6. Limpeza inicial da área com soro fisiológico a 0,9%.



Fonte: Autoria própria.

Figura 7. Administração tópica de solução oleosa à base de ácido graxo essencial (Dersani[®]).



Fonte: Autoria própria.

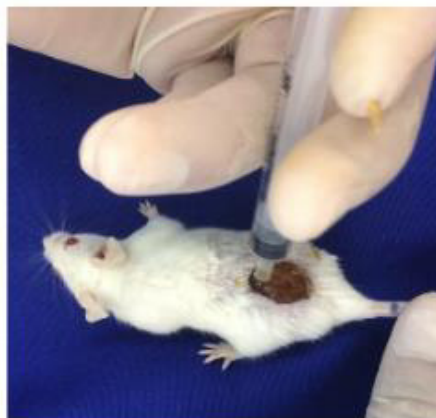
Os animais dos grupos experimentais também beberam e comeram. Os do grupo de cicatrização I comeram ração própria e beberam água contendo nanopartículas de prata a 10%, sendo administrado 0,2 ml por gavagem (figura 08), 2 vezes ao dia, com aplicações seguindo os mesmos horários. Os do grupo de cicatrização II comeram ração própria, beberam água e foi pingado 0,2 ml no local da ferida água contendo nanopartículas de prata a 10%, 2 vezes ao dia, com aplicações seguindo os mesmos horários (figura 09). E os animais do grupo de cicatrização III comeram ração própria, beberam 0,2 ml de água contendo nanopartícula de prata a 10% e foi pingado 0,2 ml no local da ferida água contendo nanopartículas de prata a 10%, 2 vezes ao dia, com aplicações seguindo os mesmos horários.

Figura 8. Administração por gavagem de nanopartícula de prata.



Fonte: Autoria própria.

Figura 9. Administração tópica de nanopartícula de prata a 10%.



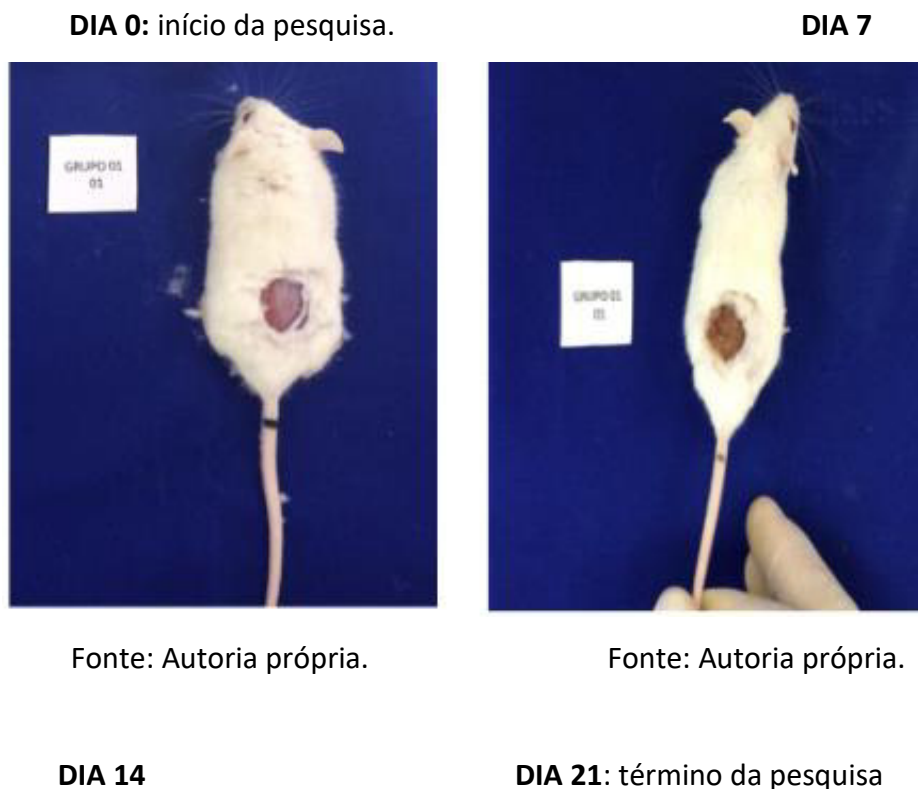
Fonte: Autoria própria.

2.8. ANÁLISE MORFOMÉTRICA

Para determinação da área da lesão e os seus aspectos macroscópicos, foram realizados registos fotográficos digitais da ferida de todos os animais dos grupos, com posição e altura padronizada de 30 cm nos dias 0, 7, 14 e 21 (figuras 10, 11, 12, 13 e 14).

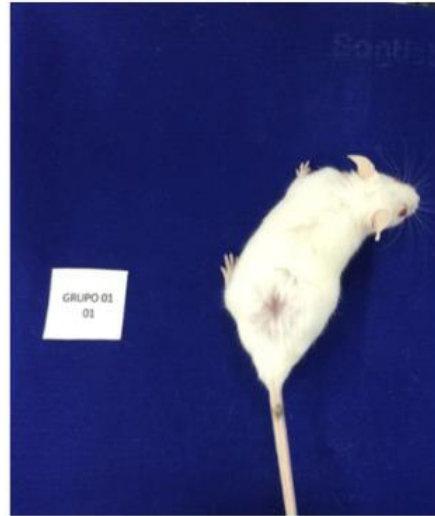
Pretende-se, em um momento posterior, com ajuda de profissional experiente no uso de tal programa, importar a imagem da fotografia digital da lesão para o software Image J, a fim de se realizarem as medidas da área da lesão de cada animal e, posteriormente, o cálculo da regressão dessa.

Figura 10. Aspecto macroscópico da lesão do camundongo 1 do grupo controle negativo nos dias 0,7,14 e 21 de experiência.





Fonte: Autoria própria.



Fonte: Autoria própria.

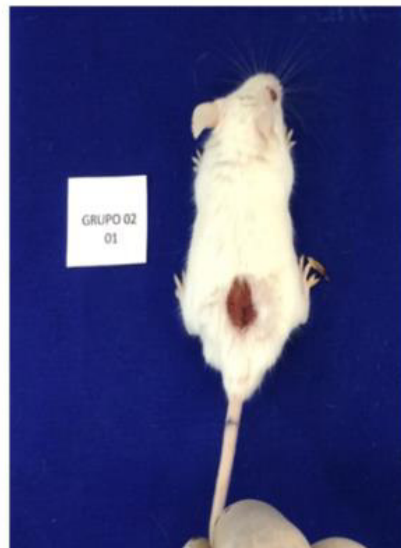
Figura 11. Aspecto macroscópico da lesão do camundongo 1 do grupo controle positivo nos dias 0,7,14 e 21 de experiência.

DIA 0: início da pesquisa

DIA 7



Fonte: Autoria própria.



Fonte: Autoria própria.

DIA 14

DIA 21: término da pesquisa



Fonte: Autoria própria.



Fonte: Autoria própria.

Figura 12. Aspecto macroscópico da lesão do camundongo 1 do grupo de cicatrização I nos dias 0,7,14 e 21 de experiência.

DIA 0: início da pesquisa



Fonte: Autoria própria.

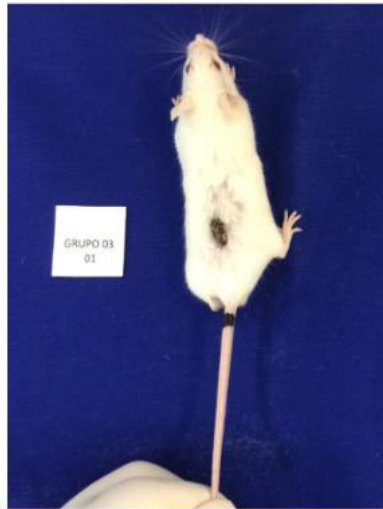
DIA 7



Fonte: Autoria própria.

DIA 14

DIA 21: término da pesquisa



Fonte: Autoria própria.



Fonte: Autoria própria.

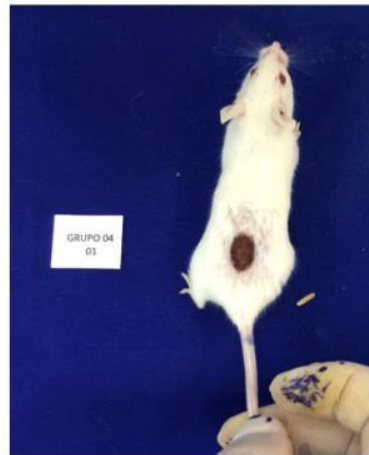
Figura 13. Aspecto macroscópico da lesão do camundongo 1 do grupo de cicatrização II nos dias 0,7,14 e 21 de experiência.

DIA 0: início da pesquisa



Fonte: Autoria própria.

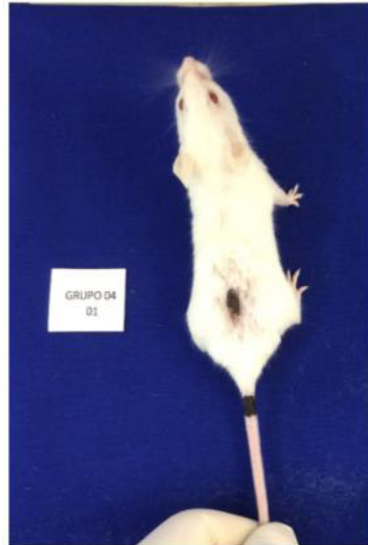
DIA 7



Fonte: Autoria própria.

DIA 14

DIA 21: término da pesquisa



Fonte: Autoria própria.



Fonte: Autoria própria.

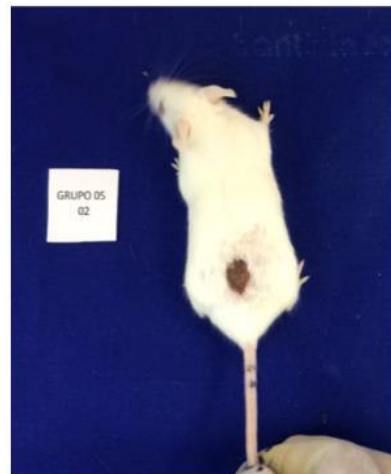
Figura 14. Aspecto macroscópico da lesão do camundongo 2 do grupo de cicatrização III nos dias 0,7,14 e 21 de experiência.

DIA 0: início da pesquisa

DIA 7



Fonte: Autoria própria.



Fonte: Autoria própria.

DIA 14

DIA 21: término da pesquisa



Fonte: A autoria própria.



Fonte: A autoria própria.

Pode-se observar que, macroscopicamente, o grupo em que a ferida sofreu maior regressão foi o 5 – uso da nanopartícula de prata a 10% por gavagem e uso local.

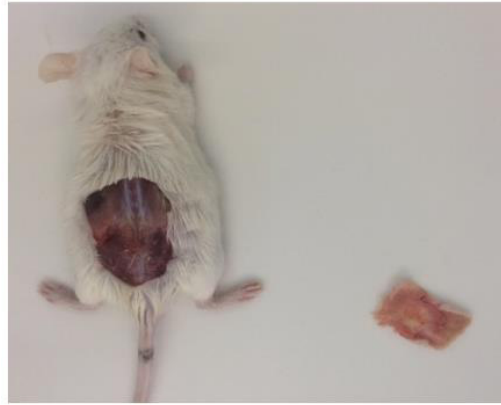
2.10. EUTANÁSIA

Ao final do experimento, no 21º dia, os camundongos foram submetidos à eutanásia com overdose de anestésico (tiopental sódico), com o intuito de retirar os tecidos para análise histológica.

2.11. ANÁLISE HISTOLÓGICA

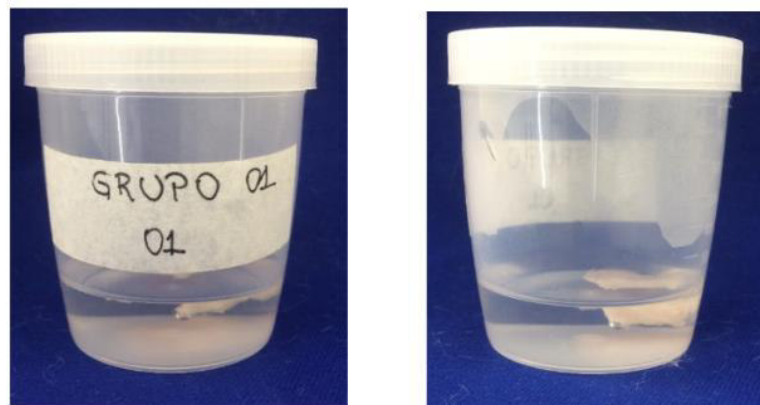
Foi realizada a análise histológica em que foi realizada a excisão da área induzida à ferida acrescida de uma margem de segurança de 1 cm de pele íntegra em torno da lesão (figura 15), e o fragmento foi separado e submetido ao processo de fixação, permanecendo em formol a 10% (figura 16).

Figura 15. Remoção da área tecidual a ser analisada.



Fonte: Autoria própria.

Figura 16. Peça armazenada em formol a 10%.



Fonte: Autoria própria.

Em seguida, as peças passaram por um processo laboratorial de rotina para inclusão em parafina. Obtidos os blocos, foram feitos cortes longitudinais com espessura de 0,5 micrômetros de espessura em um micrótomo rotativo, sendo estes cortes submetidos à coloração de hematoxilina eosina (HE). Posteriormente, foram confeccionadas lâminas para observação do processo cicatricial dos animais de cada grupo (controles e experimentais) através da identificação de estruturas celulares e histológicas próprias, caracteristicamente a partir da 3ª semana da indução da ferida.

2.12. ASPECTOS ÉTICOS

Antes de iniciar a coleta de dados, este projeto foi submetido ao CEUA (Comitê de Ética em Uso de Animais) da UNIFACID, para avaliação e autorização de sua

realização, de acordo com a Lei 11.794 de 08/10/2008, do Decreto nº 6.899 de 15/07/2009, com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sendo aprovado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

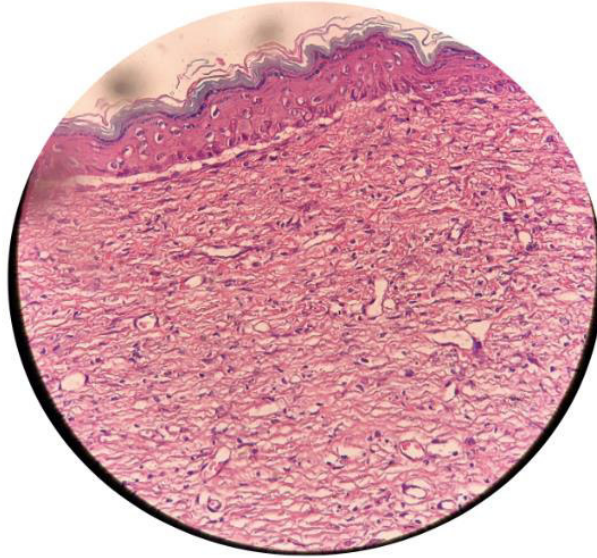
Para a análise histológica, foi utilizada como fonte-base uma tabela criada por Magalhães (2007).

Pode-se observar que, em cada grupo até então submetido à análise histológica, apresentou características próprias. Os grupos analisados foram: grupo controle negativo, grupo controle positivo e grupo de cicatrização I. A seguir, destacaremos as evidências observadas de cada lâmina estudada.

O Grupo Controle Negativo marcado por apenas comerem ração própria, beberem, e após a indução de ferida não ser usado nenhuma substância auxiliadora de cicatrização apresentou as seguintes características:

- Lâmina 1: pode-se perceber que neutrófilos e células residentes (fibroblastos) estavam presentes, o primeiro em quantidade moderada e fibroblastos no grau 4 (maciço); crosta (grau moderado); inflamações aguda e crônica estavam ausentes, assim como eosinófilos; a regeneração epitelial estava marcante (grau 3); tecido de granulação, colágeno e neovascularização estavam marcantes (figura 17).

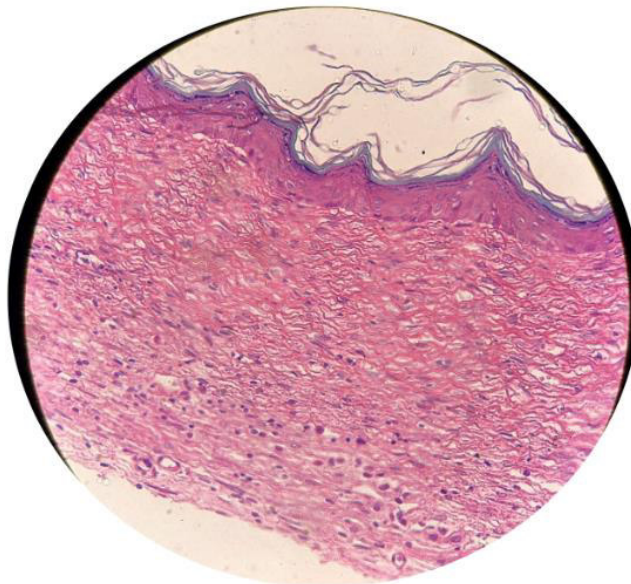
Figura 17. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 1 do grupo controle (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 2: estavam presentes de forma ausente inflamação aguda e eosinófilos; de forma leve apenas neutrófilos; estavam em quantidade moderada a crosta da ferida e inflamação crônica; marcante estavam a regeneração epitelial, o tecido de granulação e a neovascularização; fibroblastos e colágeno foram pontuados como maciço. (figura 18)

Figura 18. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 2 do grupo controle I (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.

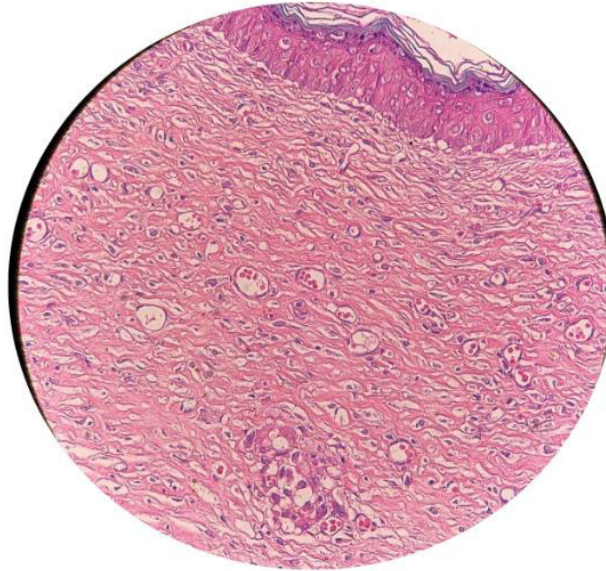


Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 3: não foi observada área de lesão

- Lâmina 4: não foi possível visualizar neutrófilos, inflamação aguda e eosinófilos; em grau leve apenas a inflamação crônica; em quantidade moderada foi encontrada a crosta e a regeneração epitelial; de forma maciça, tem-se os fibroblastos, tecido de granulação colágeno e a neovascularização (figura 19).

Figura 19: Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 4 do grupo controle I (MO. aumento 20x H.E.). Teresina, Piauí.



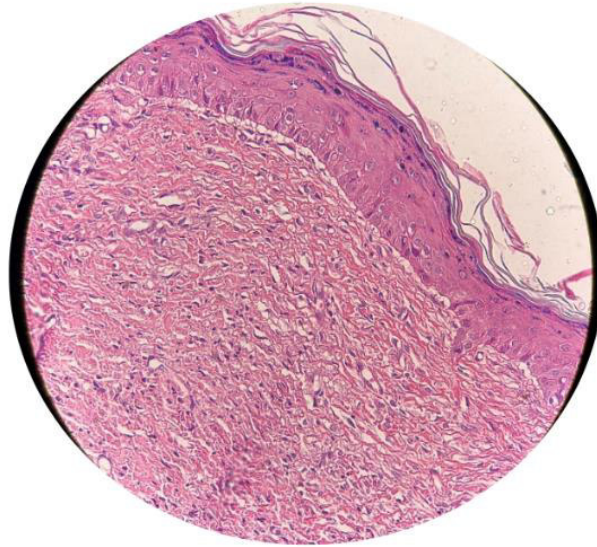
Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 5: também não foi observada área de lesão.

O grupo controle positivo consistiu na lavagem da ferida com soro fisiológico 0,9% e em seguida o uso de solução oleosa a base de ácido graxo essencial. A seguir, descreve-se o encontrado na análise histológica das 5 lâminas deste grupo.

- Lâmina 1: neste camundongo, observou-se ausência de neutrófilos, inflamações aguda e crônica, além de eosinófilos; a crosta foi classificada como leve; de forma marcante teve a regeneração epitelial e a neovascularização; e de forma maciça, fibroblastos, tecido de granulação e o colágeno (figura 20).

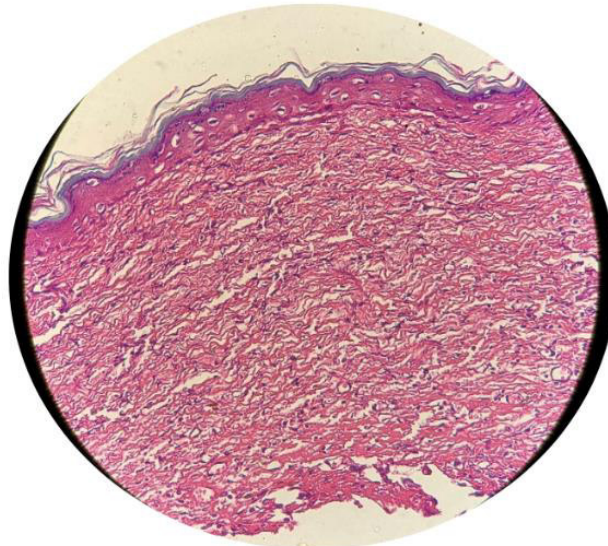
Figura 20. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 1 do grupo controle II (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 2: encontravam-se ausentes nesta lâmina neutrófilos, inflamação aguda e eosinófilos; crosta e inflamação crônica estavam leves; moderado somente a neovascularização; e de forma maciça, a regeneração epitelial, fibroblastos, tecido de granulação e colágeno (figura 21).

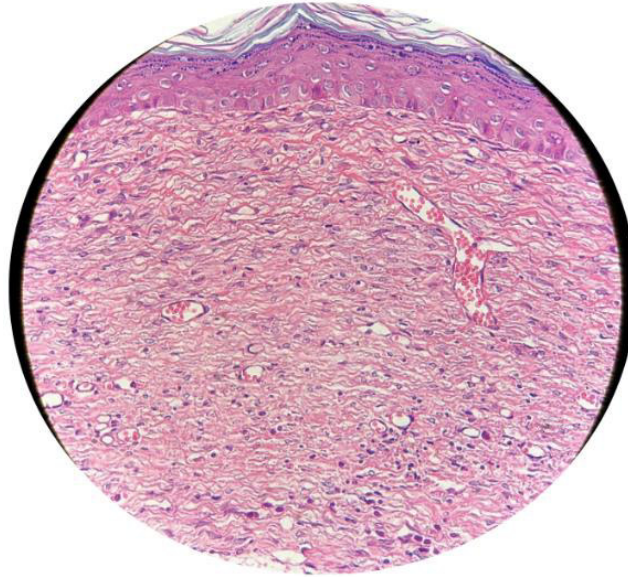
Figura 21. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 2 do grupo controle II (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 3: inflamação aguda e eosinófilos estavam ausentes nesta análise; neutrófilos, crosta e inflamação crônica foram caracterizadas como leve; fibroblastos, tecido de granulação, colágeno e neovascularização estavam de forma moderada; e de forma maciça somente a regeneração epitelial (figura 22).

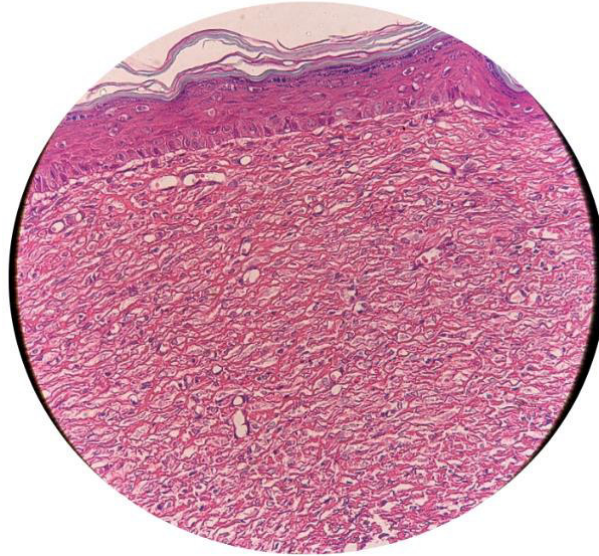
Figura 22: Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 3 do grupo controle II (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 4: observou-se ausência de inflamação aguda e eosinófilos nesta lâmina; neutrófilos e inflamação crônica foram classificadas como leve; a crosta estava moderada; a neovascularização estava marcante; enquanto o que se destacou no grupo de forma maciça foram os fibroblastos, o tecido de granulação, colágeno e a regeneração epitelial (figura 23).

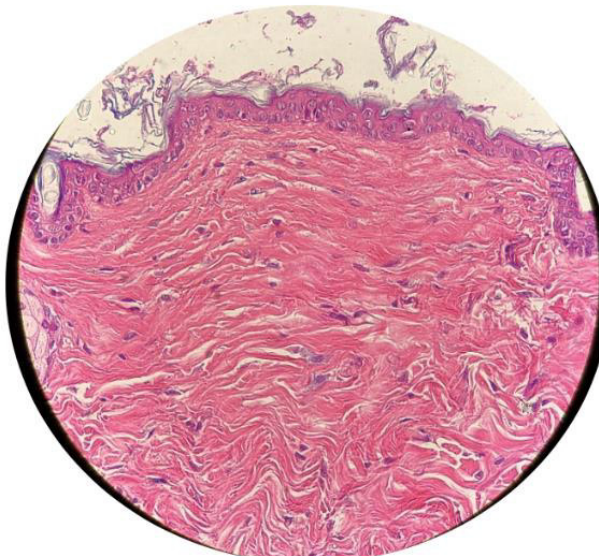
Figura 23: Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 4 do grupo controle II (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 5: inflamação aguda e eosinófilos estavam ausentes; foram marcados como leve os neutrófilos e a inflamação crônica; moderada estava a crosta e a neovascularização; e marcando o grupo com quantidade maciça estavam os fibroblastos, a regeneração epitelial, o tecido de granulação e o colágeno (figura 24).

Figura 24: Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 5 do grupo controle II (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.

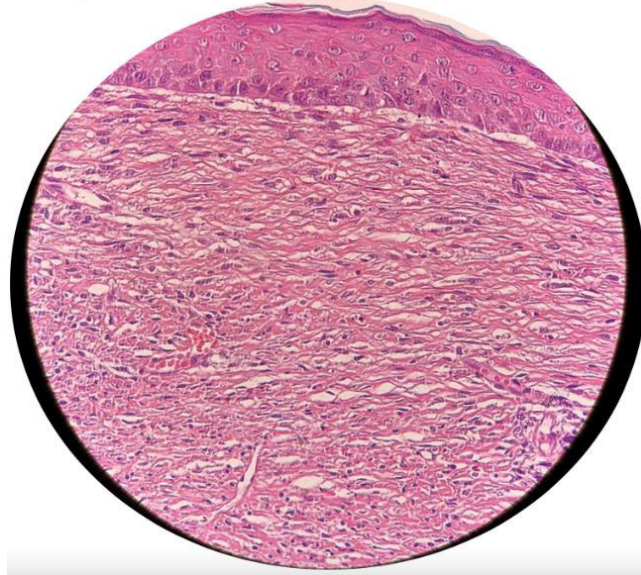


Fonte: Autoria própria.

O grupo 03 consiste no primeiro grupo experimental em que:

- Lâmina 01: não observou inflamação aguda e eosinófilos nesta lâmina; neutrófilos e a crosta foram considerados como leves; a inflamação crônica e a neovascularização estavam moderadas; a regeneração epitelial foi considerada como marcante; e como elementos maciços foram colocados os fibroblastos, o tecido de granulação e o colágeno (figura 25).

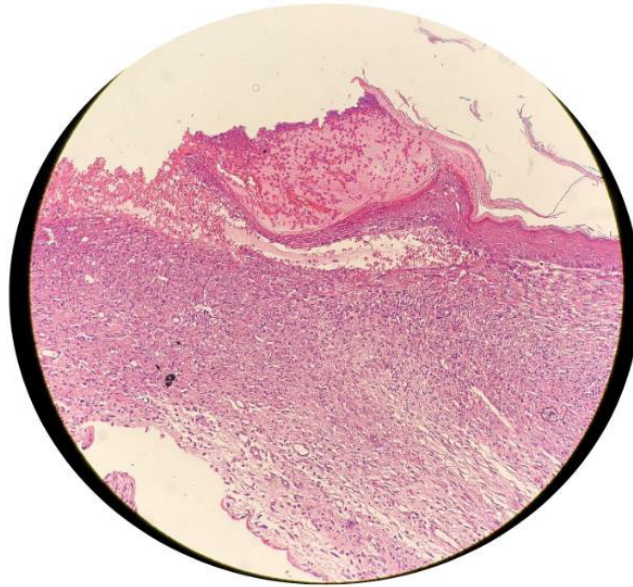
Figura 25. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 1 do grupo experimental I (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 02: foi considerada uma lâmina atípica pela presença em grande extensão de um tecido de coagulação, por existir edema entre epiderme e derme, além de espongirose, infiltrado inflamatório agudo maciço, colágeno e fibroblastos estavam em quantidade considerável (figura 26).

Figura 26. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 2 do grupo experimental I (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 03: na análise desta lâmina observou-se marcante e extenso processo inflamatório agudo pontual na hipoderme; as fibras colágenas estavam contínuas, modeladas e grossas (figura 27).

Figura 27. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 3 do grupo experimental I (MO. aumento 4x H.E.). Teresina, Piauí.

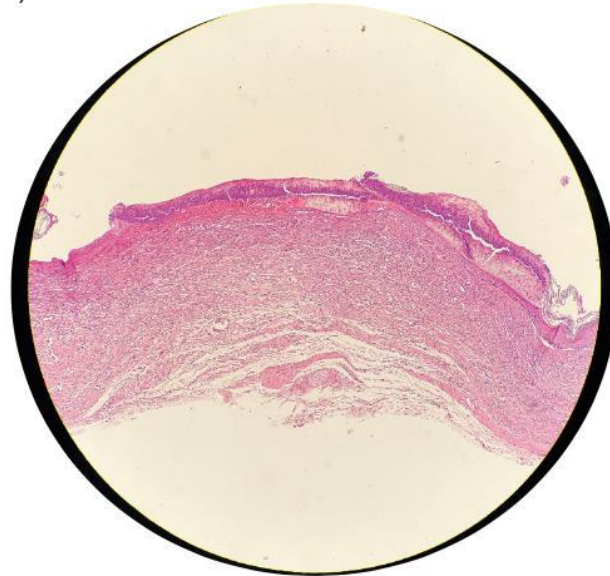


Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 04: foi considerada também atípica dentre as demais observadas,

destacando-se edema com células sanguíneas com grande processo inflamatório agudo; a camada basal encontrava-se levemente desorganizada e com macrófagos; presença de tecido de granulação; a camada dérmica não apresentou muito colágeno como as demais lâminas (figura 28).

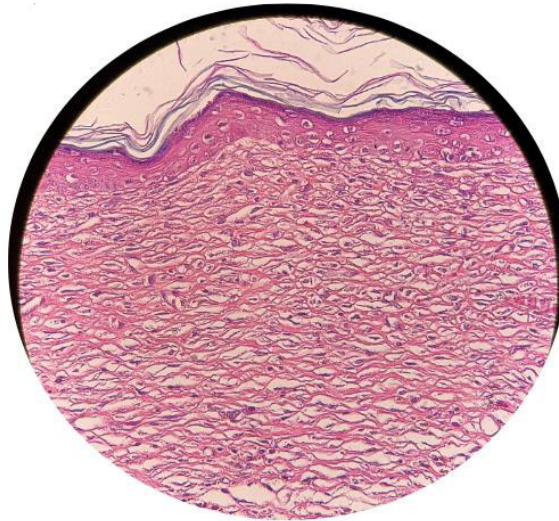
Figura 28. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 4 do grupo experimental I (MO. aumento 4x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

- Lâmina 05: a epiderme mostrou-se com todas as camadas constituintes em contrapartida da derme que apresentou poucas fibras colágenas e poucos vasos; o colágeno estava leve entre as camadas citadas; a regeneração epitelial encontrava-se maciça na extensão da lesão (figura 29).

Figura 29. Fotomicrografia da ferida cutânea do camundongo 5 do grupo experimental I (MO. aumento 10x H.E.). Teresina, Piauí.



Fonte: Autoria própria.

As nanopartículas de prata (Ag-NPs) desempenham funções multifuncionais em feridas, controlando a proliferação bacteriana por meio da liberação de íons de prata, que interagem com as membranas celulares bacterianas, promovendo sua desestabilização. Além disso, as Ag-NPs criam um ambiente antioxidante que minimiza os danos oxidativos nos tecidos, favorecendo a regeneração celular (Kokura *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante das Ag-NPs é sua capacidade de modular a resposta inflamatória. Pesquisas mostram que o uso tópico dessas nanopartículas reduz a infiltração de neutrófilos nas fases iniciais da cicatrização, permitindo uma transição mais rápida para as fases proliferativa e de remodelamento tecidual. Essa propriedade contribui para uma recuperação eficiente, com menor formação de cicatrizes hipertróficas (Santos *et al.*, 2024).

O processo cicatricial é altamente complexo. Nele existe um desencadear de eventos interdependentes e sobrepostos descritos como inflamação (fase exsudativa), reconstrução (fase proliferativa), epitelização (fase regenerativa) e maturação (Martins, 2006).

Os principais mediadores que atuam no processo cicatricial são os fatores de crescimento, proteínas que se ligam aos receptores da superfície celular, ativando a proliferação e/ou diferenciação celular. Muitos fatores de crescimento são versáteis, estimulando a divisão celular em diferentes tipos de células, enquanto outros são específicos para um tipo particular de célula. A ligação aos receptores presentes na superfície da célula alvo emite um sinal que atravessa a membrana citoplasmática e

efetua um comando celular ou nuclear. Estes processos, muitas vezes, são básicos no funcionamento da célula, tais como: angiogênese, mitogênese, transcrição genética, entre outros (Fitzpatrick, 2005).

A pouca observação de neutrófilos nas lâminas analisadas explica-se pelo fato daqueles constituírem o primeiro subconjunto de leucócitos a entrar na ferida através da estimulação de prostaglandinas, sistema complemento, interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) e produtos bacterianos. Estas células chegam ao local da lesão em grande número no prazo de 24 a 48 horas após a ocorrência da lesão (Efron *et al.*, 2005). Neste período, os neutrófilos podem constituir até 50% de todas as células presentes na ferida. Com o tempo, estas células são eliminadas da ferida por apoptose ou são fagocitados pelos macrófagos (Medeiros, Dantas-Filho, 2016).

Em contrapartida, as células mais observadas (marcante ou maciço) no estudo das lâminas foram os fibroblastos explicados pelo fato de serem uma das últimas células a surgir na ferida. Eles são mobilizados para o local da lesão por produtos das linhagens celulares que vieram antes deles. Os primeiros sinais para o recrutamento de fibroblastos vêm de produtos derivados de plaquetas: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento insulín-like (IGF-1) e fator de crescimento epitelial (Medeiros, Dantas-Filho, 2016).

Assim como os fibroblastos, a neovascularização também esteve presente na maioria das lâminas analisadas. A lesão vascular decorrente da ferida desencadeia o processo de reparação via angiogênese. Outra substância muito observada na análise foi o colágeno, proteína mais abundante no organismo, existente em, pelo menos, 20 subtipos (Adams *et al.*, 2008).

As nanopartículas de prata (Ag-NPs) têm se destacado no tratamento de feridas devido às suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, acelerando o processo de cicatrização. Estudos recentes demonstram que curativos à base de Ag-NPs promovem uma cicatrização mais rápida e eficaz, reduzindo a carga bacteriana e a inflamação local. No entanto, é importante considerar o potencial risco de citotoxicidade e o desenvolvimento de resistência microbiana, recomendando-se cautela no uso prolongado desses nanomateriais (Silva *et al.*, 2021).

As Ag-NPs podem ser incorporadas a diferentes veículos, como curativos, géis e

cremes, oferecendo flexibilidade na aplicação. Estudos recentes destacam que curativos impregnados com Ag-NPs são particularmente eficazes no tratamento de feridas crônicas, como úlceras diabéticas e queimaduras, onde a infecção bacteriana é um grande obstáculo à recuperação (Silva; Oliveira; Almeida, 2024).

Estudos experimentais com camundongos da espécie *Mus musculus* têm demonstrado o potencial das nanopartículas de prata (Ag-NPs) no processo cicatricial. Em um experimento conduzido em laboratório, camundongos foram submetidos a lesões cutâneas induzidas na região dorsal para avaliar a eficácia das Ag-NPs. Os animais foram divididos em grupos experimentais e controles, sendo que os grupos tratados receberam aplicação tópica de Ag-NPs a 10%. Durante o acompanhamento de 21 dias, observou-se uma redução significativa na inflamação local e um aumento na proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno, fatores críticos para a reparação tecidual. Além disso, a neovascularização foi mais pronunciada nos camundongos tratados com Ag-NPs, indicando uma aceleração no processo de remodelamento tecidual. Macroscopicamente, o grupo tratado apresentou uma maior taxa de regressão da ferida em comparação aos controles. Os resultados sugerem que as Ag-NPs possuem propriedades antimicrobianas e moduladoras do processo inflamatório, contribuindo para uma cicatrização mais rápida e eficiente. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a segurança a longo prazo e determinar a dosagem ideal para aplicações clínicas (Silva; Oliveira; Almeida, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se verificar, então, apesar de no estudo não ter sido concluída a análise de todas as formas propostas inicialmente, que as células bem marcantes nos diversos grupos analisados histologicamente foram os fibroblastos, o colágeno, além da neovascularização da área e da presença pouco marcante de neutrófilos, ou seja, observou-se que células características do processo cicatricial da fase inflamatória não foram significativas. No entanto, as células da fase proliferativa e o principal componente da fase de remodelamento destacaram-se nos grupos avaliados.

Pode-se observar também que, macroscopicamente, o grupo em que a ferida sofreu maior regressão foi o 5 – uso da nanopartícula de prata a 10% por gavagem e uso



local.

Portanto, pode-se dizer que, para o tempo de estudo das lesões, a fase do processo cicatricial correspondeu ao conhecido pela literatura, assim como maior regressão da ferida quando observada macroscopicamente no grupo 5 e a não observação de células atípicas.

A elaboração e a execução deste projeto de pesquisa permitiram observar que a área da nanotecnologia é vasta e ainda pouco explorada, percebendo-se através da busca na literatura e dos resultados encontrados nos estudos. Pretende-se, ao final desta pesquisa, encontrar uma forma de auxílio de cicatrização de feridas induzidas assim como a contribuição para a área e a abertura para novos estudos.

REFERÊNCIAS

ADAMS, C.A., BIFFI, W.L., CIOFFI, W.G. Wounds, bites and stings. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, editors. Trauma. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2008. Disponível em:

<https://accesssurgery.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2952§ionid=249121624>

EFRON, D.E., CHANDRAKANTH, A., PARK, J.E. et al. Wound healing. In: Brunickardi C, Andersen DK, Billiar TR, editors. Schwartz's principles of surgery. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2005.

FARIA-TISCHER, P. C. S., TISCHER, C. A. Nanobiotechnology: platform technology for biomaterials and biological applications the nanostructures. BBR - **Biochemistry and Biotechnology Reports**. Jan./Jun., v.1, n.1, p. 32-53, 2012. Disponível em:

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/bbr/article/download/13190/11502/0&ved=2ahUKewiDmMnZ8_iKaxXTrpUCHYcDCvcQFnoECBgQAQ&usq=AOvVaw0tullfm70DYZePYg7ZpQn4

FENG, et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *staphylococcus aureus*. **Journal of Biomedical Materials Research**, 52:662–8.2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11033548/>

FITZPATRICK, R. E. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. **Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 7 Pt 2, p. 827-831; discussion 831, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029674/>

HEUNIS, T. D. J.; DICKS, L. M. T. Nanofibers offer alternative ways to the treatment of



skin infections. **Journal of biomedicine biotechnology**, 2010:4–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798871/>

KOKURA, S.; HOSOI, A.; TAKAGI, K. Silver Nanoparticles in Wound Healing: Antioxidant Properties and Cellular Regeneration. **Journal of Advanced Nanotechnology**, v. 35, n. 2, p. 123-137, 2024.

MAGALHÃES, M.S.F. Avaliação do efeito do Dersani® e da Água de Coco liofilizada no modelo cutâneo de cicatrização por segunda intenção em ratos Wistar. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/7765>

MARTINEZ-CASTANÓN, G.A.; NINO-MARTINÉZ, N.; MARTINES GUTIERREZ, F.; MARTINEZ-MENDONZA, J.R.; FACUNDO, R. Synthesis and antibacterial activity of silver Nanoparticles with different sizes. **Journal of Nanoparticles Research**, v.10, p.1343-1348, 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/225152132_Synthesis_and_antibacterial_activity_of_silver_nanoparticles_with_different_sizes

MARTINS, N.L.P. *et al.* Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) - estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira** - Vol 21 (Suplemento 3) 2006 – 67. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/acb/a/K993Q5xfLrw4wBR6gx9gkMt/abstract/?lang=pt>

MARTINS, M.S. Infecção em Úlceras de Pressão e o Efeito Bactericida dos Apósitos em Prata. Projeto de Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa. Faculdade Ciências da Saúde. Porto, 2010. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1972/1/PG_17147.pdf&ved=2ahUKEwjBvaiz8viKAXViHrkGHaowIE8QFnoECBsQAQ&usg=AOvVaw2PPZTNE9V0uh4ZiWb6zaP-

MEDEIROS, A.C., DANTAS-FILHO, A.M. Cicatrização das feridas cirúrgicas. **J Surg CI Res** – Vol. 7 (2) 2016 87-102). Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/jsr/article/view/11438>

NOGUEIRA, P.F.M. *et al.* Nanosilver: Propriedades, Aplicações e impactos na Saúde Pública e Meio Ambiente. **Vigilância Sanitária em Debate** 2013; 1(4): 59-71. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/88>

OLIVEIRA, V. I.; VIANA, D. dos S. F.; CONCEIÇÃO, E. F. da. Análise da estabilidade de nanopartículas de prata estabilizadas em extrato de *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca). **Brazilian Journal of Integrative Health**, v. 4, n. 8, p. 23-34, 2015. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/download/493/834/2217&ved=2ahUKEwjJivjI8fiKAXVKILkGHRRVGs8QFnoECBcQAQ&usg=AOvVaw3yfVw-TKhUqfSKYqBHzaCr>

PANACEK, A. *et al.* Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their



antibacterial activity. **The Journal of Physical Chemistry B**. 110, 33, p. 16248-16253. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16913750/>

SANCHEZ-MORENO, Paola; ORTEGA-VINUESA, Juan Luis; PEULA-GARCIA, Jose Manuel; MARCHAL, Juan Antonio; BOULAIZ, Houria. Smart Drug-Delivery Systems for Cancer Nanotherapy. *arXiv preprint arXiv:2401.11192*, 2024. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2401.11192>.

SANTOS, M. R.; FONSECA, L. P.; TEIXEIRA, A. C. Modulation of Inflammatory Response by Silver Nanoparticles in Cutaneous Wound Healing. **International Journal of Biomedical Science**, v. 18, n. 1, p. 45-60, 2024.

SILVA, G. F. *et al.* Nanocompostos utilizados no tratamento de lesões cutâneas: revisão integrativa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, e20200400, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/WtKjX784K6bVp8Wsz6Nn5gC/>.

SILVA, J. P.; OLIVEIRA, C.M.; ALMEIDA, R.S. Applications of Silver Nanoparticles in Chronic Wound Management: A Comprehensive Review. **Brazilian Journal of Biotechnology**, v. 9, n. 4, p. 223-238, 2024.

SIMONET, B.M., VALCÁRCEL, M. Monitoring nanoparticles in the environment. **Anal Bioanal Chem.** 2009;393 (1):17-21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974979/>