

**Nanopartículas para liberação de ativos na cicatrização de  
feridas diabéticas: uma revisão da literatura**  
***Nanoparticles for releasing active ingredients in the healing  
of diabetic wounds: a literature review***  
***Nanopartículas para liberar principios activos en la curación  
de heridas diabéticas: una revisión de la literatura***

Maria Bernadete Riemma Pierre<sup>1</sup>  
Adrielle Rodrigues da Silva<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Doutora e Mestre em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP). Graduação em Farmácia Industrial pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Professora associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **E-mail:** [bernadete.pierre@gmail.com](mailto:bernadete.pierre@gmail.com),  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7893-3172>

<sup>2</sup> Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Subgerente farmacêutica responsável técnica em Drogeria. **E-mail:** [adriellerodrigues.rodriques@gmail.com](mailto:adriellerodrigues.rodriques@gmail.com),  
**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0001-3077-0503>

**Resumo:** O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que afeta milhões globalmente, reduzindo a qualidade de vida e causando complicações graves, como feridas diabéticas (FDs). Essas feridas, de difícil cicatrização, são suscetíveis a infecções, frequentemente levando a amputações de membros inferiores e altos custos de tratamento. As opções terapêuticas atuais para FDs são limitadas, destacando a necessidade de novas abordagens. Nanopartículas (NPs), uma inovação da Nanotecnologia, mostram potencial promissor na cicatrização de FDs. Estudos científicos indicam que NPs podem melhorar a liberação de ativos cicatrizantes, aumentar sua solubilidade e estabilidade e melhorar a penetração na pele, elevando a eficácia do tratamento e reduzindo efeitos adversos. Esta revisão bibliográfica de 28 artigos publicados nos últimos 10 anos analisou a liberação de ativos, atividade antimicrobiana, segurança e eficácia de NPs em modelos *in vitro* e *in vivo*, mostrando que NPs podem otimizar a terapia cicatrizante de FDs e reduzir complicações em pacientes diabéticos.

**Palavras-chave:** nanopartículas; liberação tópica; feridas diabéticas; úlceras diabéticas; cicatrização.

**Abstract:** Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that affects millions of people worldwide, reducing quality of life and causing severe complications, such as diabetic wounds (DWs). These wounds, which are difficult to heal, are prone to infections, often leading to lower limb amputations and high treatment costs. Current therapeutic options for DWs are limited, highlighting the need for new approaches. Nanoparticles (NPs), an innovation in Nanotechnology, show promising potential in healing DWs. Scientific studies indicate that NPs can improve the release of healing agents, enhance their solubility and stability, and increase skin penetration, thus boosting treatment efficacy and reducing adverse effects. A literature review of 28 articles published in the last 10 years analyzed the release of active agents, antimicrobial activity, safety, and efficacy of NPs in *in vitro* and *in vivo* models, showing that NPs can optimize DWs healing therapy and reduce complications in diabetic patients.

**Keywords:** nanoparticles; topical delivery; diabetic wounds; diabetic ulcers; healing.

**Resumen:** La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, reduciendo la calidad de vida y causando complicaciones graves, como las heridas diabéticas (HDs). Estas heridas, difíciles de curar, son propensas a infecciones, llevando a amputaciones de extremidades inferiores y altos costos de tratamiento. Las opciones terapéuticas actuales para las HD son limitadas, subrayando la necesidad de nuevos enfoques. Las nanopartículas (NPs), una innovación en Nanotecnología, muestran un gran potencial en la curación de HD. Estudios científicos indican que las NPs pueden mejorar la liberación de agentes cicatrizantes, aumentar su solubilidad y estabilidad y mejorar la penetración en la piel, aumentando la eficacia del tratamiento y reduciendo los efectos adversos. Una revisión bibliográfica de 28 artículos en los últimos 10 años analizó la liberación de agentes activos, actividad antimicrobiana, seguridad y eficacia de las NPs en modelos *in vitro* e *in vivo*, mostrando que pueden optimizar la terapia de curación de HDs y reducir complicaciones en pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** nanopartículas; liberación tópica; heridas diabéticas; úlceras diabéticas; cicatrización.

## **1 INTRODUÇÃO**

A pele é um órgão vital do corpo humano, desempenhando diversas funções essenciais, como proteção contra agentes externos, regulação da temperatura corporal e percepção sensorial. As feridas cutâneas podem ser classificadas como agudas ou crônicas, sendo estas últimas um desafio terapêutico significativo. Feridas crônicas, como as úlceras do pé diabético, estão frequentemente associadas a condições subjacentes como diabetes mellitus, que comprometem o processo de cicatrização. A hiperglicemia crônica, característica do diabetes, contribui para uma série de complicações que prejudicam a capacidade do corpo de se curar, levando a um risco aumentado de amputação e morbidade.

A úlcera do pé diabético (UPD) é uma lesão grave nos membros inferiores de diabéticos, causando complicações como amputação e até morte. Sua etiologia multifatorial inclui neuropatia, vasculopatia e descontrole da glicemia. Apesar da prevenção, a incidência anual é de 2,2%, com infecções atingindo 58% dos pacientes, levando a 5% de amputações anuais. Os altos custos de tratamento representam entre 20% e 40% dos recursos destinados aos pacientes diabéticos nos EUA.

O tratamento de feridas diabéticas envolve uma abordagem multidisciplinar, visando corrigir o estado fisiológico desregulado, controlar a infecção e promover a cicatrização. Opções terapêuticas incluem terapia por pressão negativa, oxigenoterapia hiperbárica e o uso de curativos especiais. Além disso, existem terapias farmacológicas aprovadas, como o fator de crescimento derivado de plaquetas recombinantes e abordagens baseadas no fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF). Os curativos variam de secos tradicionais a modernos que mantêm a umidade na ferida, promovendo a cicatrização. No entanto, seu suporte clínico é limitado, sem um curativo único eficaz devido às complicações associadas. Trocas frequentes aumentam o sofrimento do paciente e os custos, destacando a necessidade de formulações com liberação sustentada para melhorar a adesão ao tratamento.

Um sistema de administração tópica para o tratamento de feridas diabéticas deve manter alta a concentração do ativo nas camadas profundas da

pele. Portanto, deve proteger o agente terapêutico de fatores de degradação como pH, luz e umidade, e o uso de diferentes tipos de nanocarreadores também pode ser uma estratégia interessante para tal.

A nanotecnologia emerge como uma abordagem promissora na terapia de feridas diabéticas, permitindo a entrega eficaz de agentes terapêuticos diretamente no local da ferida. Nanopartículas oferecem vantagens como liberação sustentada de fármacos e melhor penetração nos tecidos, potencializando o processo de cicatrização. Elas podem ser usadas para administrar fatores de crescimento, antioxidantes e agentes antimicrobianos, abordando as principais deficiências associadas à cicatrização prejudicada.

As nanopartículas podem atuar como sistemas de liberação de fármacos, permitindo a liberação controlada de agentes terapêuticos ao longo do tempo. Elas também podem ser combinadas com estruturas tipo *scaffolds* para fornecer suporte adicional à regeneração tecidual. A pesquisa continua avançando nesta área, com o objetivo de desenvolver terapias mais eficazes e seguras para o tratamento de feridas diabéticas e outras condições crônicas de pele.

## 2 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho de revisão bibliográfica, foram selecionados artigos científicos disponíveis na literatura por meio de buscas criteriosas nas bases de dados PubMed e Science Direct, escolhidas pela confiabilidade e ampla utilização na comunidade acadêmica da área de saúde. As buscas foram conduzidas entre setembro e dezembro de 2022, utilizando os descritores “nanoparticles”, “topical delivery”, “healing”, “diabetic wound” e “diabetic ulcers”. Operadores booleanos, como AND e OR, foram empregados para refinar os resultados devido ao grande volume de artigos encontrados.

Quanto aos critérios de inclusão, foram considerados artigos publicados em inglês ou português nos últimos dez anos (de 2013 a 2022), que contribuíssem para os objetivos do trabalho, especialmente relacionados à aplicação de diferentes nanopartículas no tratamento tópico de cicatrização de feridas diabéticas.

Os critérios de exclusão abrangeram artigos publicados fora do período especificado, em outros idiomas ou que não abordassem exclusivamente o uso de nanopartículas no tratamento tópico de feridas diabéticas, além da remoção de duplicatas.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Inicialmente, a partir da busca individual utilizando uma palavra-chave por vez, um grande volume de artigos foi encontrado, sendo mais de 900 mil resultados apenas para o descritor “*nanoparticles*”, e mais de 800 mil resultados para “*diabetic wound*”. Diante disso, as mesmas bases de dados foram novamente consultadas, mas desta vez utilizando os operadores booleanos *AND* e *OR*. A partir da busca por “*nanoparticles*” and “*diabetic wound*”, mais de 5 mil resultados foram encontrados. Então, para uma nova busca, ainda mais refinada e direcionada, foi realizada a seguinte pesquisa: “*nanoparticles*” and “*topical delivery*” and “*diabetic wound or ulcers healing*”, sendo então encontrados 874 resultados.

Em seguida, foi realizada uma etapa inicial de triagem dos resultados, aplicando os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente, a fim de selecionar os artigos que poderiam compor o trabalho. Desta forma, 161 artigos foram pré-selecionados e posteriormente analisados quanto ao título e resumo, inclusive aqueles considerados inconclusivos, sendo excluídos os artigos que não fossem direcionados à aplicação de nanopartículas no tratamento de tópico de feridas diabéticas. Nesta etapa, então, foram escolhidos os artigos que abordassem estudos, *in vitro*, *in vivo* ou mesmo ensaios clínicos, aplicados especificamente às feridas diabéticas. Na sequência, os 44 artigos que avançaram na análise do título e resumo foram lidos integralmente, sendo selecionados 28 artigos para compor o presente trabalho, considerados mais pertinentes para atender aos objetivos propostos, conforme representado na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultado do levantamento bibliográfico após a busca nas bases de dados selecionadas

Base de dados	Total inicial	Total que atende aos critérios de inclusão	Total após análise do título e resumo	Total após leitura integral
<i>PubMed</i>	34	33	16	13
<i>Science Direct</i>	840	128	28	15
<b>Total</b>	<b>874</b>	<b>161</b>	<b>44</b>	<b>28</b>

Fonte: elaborada pelos autores

Os 28 artigos de pesquisa selecionados abordam especificamente o uso de nanopartículas no tratamento tópico de cicatrização de feridas diabéticas. Os resultados encontrados, com os diferentes tipos de nanopartículas que serão abordadas na sequência, resultaram apenas da busca pelos descritores mencionados anteriormente.

#### **4 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS**

No geral, as propriedades que se destacam nestas NPs são a alta biocompatibilidade e hidrofiliçidade, o que proporciona um ambiente úmido e inibe o acúmulo de exsudato no local da ferida, além da geração de produtos não tóxicos durante o processo de degradação. Também controlam a liberação de várias moléculas bioativas, além de serem adesivas, tornando sua resistência mecânica estável e permitindo que residam no tecido por tempo prolongado.

Tabela 2 – Nanopartículas poliméricas sintéticas aplicadas ao tratamento tópico de cicatrização de feridas diabéticas

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS SINTÉTICAS				
TIPO DE NP	ATIVO	FINALIDADE DE USO	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
PLGA	Fatores de crescimento (FC): VEGF e bFGF	Liberação sustentada dos FCs sem perda de bioatividade	Ferida de pele dorsal de espessura total em camundongos geneticamente diabéticos (db/db)	Losi <i>et al.</i> (2013)
PLGA	Insulina humana	Contornar a suscetibilidade da insulina à degradação	Ferida cutânea em ratos diabéticos induzidos por STZ e saudáveis.	Abdelkader <i>et al.</i> (2018)
PLGA	Óxido nítrico (NO)	Contornar a meia-vida curta e difusão limitada do ON	Ferida cutânea em camundongo diabético tipo I induzido por STZ	Hasan <i>et al.</i> (2019)
Copolímero metoxi poli(etilenoglicol)-b-poli(ε-caprolactona) (MPEG-PCL)	Curcumina	Melhorar a baixa solubilidade em água e permeação prejudicada da curcumina na pele	Ferida cutânea de espessura total em ratos diabéticos tipo I induzido por STZ	Kamar <i>et al.</i> (2019)
PCL	Fatores de crescimento CTGF e IGF-I	Contornar a meia-vida curta e a rápida degradação dos FCs	<i>In vitro</i> : células HaCaT	Maatouk <i>et al.</i> (2021)
Polietilenoimina (PEI) modificadas por ácido fenilborônico (PBA)	Proteína matricelular CCN1	Proteger a proteína encapsulada contra a degradação e aumentar sua biodisponibilidade	Ferida cutânea em camundongos diabéticos tipo II e controles normais (db/db e db/m)	Jiang <i>et al.</i> (2022)
NPs ocas de polidopamina	Peptídeo RL-QN15	Contornar desvantagens inerentes ao RL-QN15 como suscetibilidade à hidrólise por enzimática e meia-vida curta	Camundongos diabéticos e amostras de pele de pacientes diabéticos	Sun <i>et al.</i> , 2022

Fonte: elaborada pelos autores

Losi *et al.* (2013) desenvolveram um *scaffold* de fibrina com NPs de PLGA carregadas com VEGF e bFGF para promover um sistema duplo de liberação, superando a baixa estabilidade dos fatores de crescimento em ambientes proteolíticos. Os resultados mostraram que ambos os *scaffolds* (com NPs ou fatores de crescimento livres) proporcionaram reepitelização completa, maior formação de tecido de granulação e deposição de colágeno, segundo análise histológica.

A insulina é essencial para a cicatrização, mas sua degradação dificulta a aplicação tópica. Abdelkader *et al.* (2018) investigaram insulina humana em nanopartículas de PLGA para proteção contra degradação e melhor ligação a receptores celulares. A nanoencapsulação facilitou a passagem da insulina pela membrana celular, promovendo cicatrização mais eficiente. A liberação nanoparticulada permitiu a deposição no citosol dos queratinócitos via translocação passiva e endocitose, reduzindo significativamente a área da ferida. No dia 10, o grupo tratado com insulina em NPs apresentou percentual de lesão (ferida) de 17,16%, comparado a 24,04% com insulina livre, destacando a eficácia do sistema nanoparticulado.

Feridas com biofilme de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (SARM) são perigosas para diabéticos. O óxido nítrico (NO) dispersa biofilmes e acelera a cicatrização, mas sua entrega precisa ser sustentada. Hasan *et al.* (2019) desenvolveram nanopartículas de PLGA com doador de NO, que se ligaram à matriz do biofilme, liberando NO rapidamente nas primeiras 24 horas e de forma sustentada por 4 dias. Esse sistema mostrou-se eficaz na dispersão do biofilme, redução da carga bacteriana e aceleração da cicatrização em camundongos diabéticos.

A curcumina (Cur) é um polifenol natural com propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, mas sua baixa solubilidade e permeação cutânea dificultam a aplicação tópica. Kamar *et al.* (2019) desenvolveram um hidrogel (HG) com curcumina encapsulada em nanopartículas poliméricas (Cur-NP/HG) usando copolímero MPEG-PCL. Em ratos diabéticos, o Cur-NP/HG melhorou significativamente a cicatrização, promovendo reepitelização completa, aumento de colágeno e expressão de VEGF. Também houve alta expressão de aquaporinas AQP3, essenciais para a reepitelização, e regeneração epidérmica comparável ao controle não diabético.



Maatouk *et al.* (2021) desenvolveram nanopartículas (NPs) de polica-prolactona (PCL) e alginato sulfatado (Alg Sulf/PCL) para liberação sustentada dos fatores de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-I) em úlceras do pé diabético (UPDs), os quais limitam a deposição de matriz e o reparo tecidual. As NPs mostraram alta viabilidade celular e melhoraram migração, proliferação e deposição de matriz celular. As NPs protegeram os fatores de crescimento da degradação, com planos de teste em modelos *in vivo*.

A proteína CCN1 é essencial para a cicatrização de feridas e regeneração tecidual. Em indivíduos com úlceras diabéticas, os níveis de CCN1 são diminuídos. Jiang *et al.* (2022) desenvolveram uma nanoformulação de CCN1 (CCN1-NP) usando polietilenoimina (PEI) modificado por ácido fenilborônico (PBA) para proteger CCN1 da degradação. A CCN1-NP aumentou em 6,2 vezes a eficiência de liberação intracelular. Em estudos *in vitro*, CCN1-NP acelerou a proliferação/migração celular e reduziu a inflamação. Em camundongos diabéticos, CCN1-NP melhorou a cicatrização de feridas mais eficazmente que CCN1 livre e bFGF.

Peptídeos bioativos promovem cicatrização de feridas, mas são suscetíveis à hidrólise enzimática e têm meia-vida curta. Sun *et al.* (2022) desenvolveram um hidrogel de alginato de zinco com NPs ocas de polidopamina carregadas com peptídeo RL-QN15 (HPDAIR&ZA). Esta formulação acelerou significativamente a cicatrização de feridas em camundongos diabéticos e em amostras de pele de pacientes diabéticos. O hidrogel promoveu proliferação celular, migração, angiogênese, e reduziu a inflamação ao polarizar macrófagos M1 para M2, aumentando a deposição de colágeno e a regeneração da pele sem toxicidade *in vitro* ou *in vivo*.

#### 4.1 Nanopartículas poliméricas naturais

Os polímeros naturais, derivados de animais, plantas, bactérias e fungos, são biocompatíveis, biodegradáveis, não tóxicos e não imunogênicos, com baixo custo. Polissacarídeos e polímeros à base de proteínas são eficazes em sistemas de liberação de fármacos, mas enfrentam variações de lote e complexidade estrutural. Polímeros bioativos como alginato e

quitosana (QT) são atraentes para NPs, promovendo cicatrização de feridas por hemostasia, atividade antimicrobiana e regulação da inflamação. NPs de proteínas, como albumina, são biocompatíveis, biodegradáveis e estáveis, ideais para cicatrização de feridas em diabéticos.

Tabela 3 – Nanopartículas poliméricas naturais aplicadas ao tratamento tópico de cicatrização de feridas diabéticas

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS NATURAIS				
TIPO DE NP	ATIVO	FINALIDADE	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
Carboximetil Quitosana	Fator de crescimento epidérmico (rhEGF)	Proteção do rhEGF.	Ferida de excisão em ratos diabéticos induzidos por STZ.	Hajimiri <i>et al.</i> , 2016
Quitosana	Extrato de <i>Pterocarpus marsupium</i> (PM)	Aumentar a eficácia terapêutica de PM e explorar as propriedades antibacterianas e cicatrizantes intrínsecas da quitosana.	Ferida em ratos diabéticos induzidos por STZ e não diabéticos.	Manne <i>et al.</i> , 2021
Lecitina-quitosana	Berberina	Ação sinérgica de berberina e quitosana	Ferida em ratos diabéticos induzidos por STZ.	Panda <i>et al.</i> , 2021
Quitosana-alginato	Fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF)	Estratégia de proteção do bFGF	Ferida em ratos diabéticos induzidos por STZ.	Erel – Akbaba <i>et al.</i> , 2022
Quitosana-alginato	Fenitoína	Contornar a baixa solubilidade e variabilidade das doses tópicas	Úlceras de pressão usando ratos diabéticos induzidos por STZ.	Sheir <i>et al.</i> , 2022
Albumina	Perfluorodecadelina	Contornar a deficiência no suprimento de oxigênio que compromete a cicatrização	Ferida aguda de camundongo, modelo de ferida crônica diabética e modelo de transplante de retalho de pele.	Yang <i>et al.</i> , 2022

Fonte: elaborada pelos autores

O fator de crescimento epidérmico (EGF) estimula a migração e proliferação de fibroblastos e queratinócitos (Lee *et al.*, 2020). Em estudo de Hajimiri *et al.* (2016), NPs de carboximetilquitosana de sódio (NaCMCh) conjugadas ao EGF (NaCMCh-rhEGF) foram desenvolvidas para proteger o fator de crescimento. Um hidrogel de quitosana serviu como veículo para as NPs. Ensaios *in vitro* mostraram aumento da viabilidade celular com NaCMCh-rhEGF. Estudos *in vivo* em ratos diabéticos revelaram aumento da taxa de cicatrização, sem reações adversas. O curativo NaCMCh-rhEGF reduziu significativamente a área da ferida, estabilizando o EGF contra proteases e preservando sua atividade biológica.

Em estudo de Manne *et al.* (2021), foi desenvolvido um hidrogel de carbopol com nanopartículas de quitosana e extrato de *Pterocarpus marsupium* (PM-CNPsH) para melhorar a cicatrização de feridas e explorar a atividade antibacteriana das CNPs. A formulação apresentou liberação sustentada por até 17 horas e atividade antibacteriana significativa. *In vivo*, a formulação otimizada (PM-CNPsH-1) acelerou a cicatrização em ratos diabéticos e não diabéticos, mostrando 100% de fechamento da ferida no 18º dia e melhor deposição de colágeno.

Em estudo de Panda *et al.* (2021), nanopartículas de lecitina-quitosana carregadas com berberina (BER-LC-CTS-NPs) foram desenvolvidas para cicatrização de feridas. As NPs exibiram liberação sustentada *in vitro*. Em ratos diabéticos, reduziram a inflamação, induziram proliferação de vasos sanguíneos e fibroblastos, promovendo deposição de colágeno e acelerando o fechamento da ferida em 14 dias.

No estudo de Erel-Akbaba *et al.* (2022), nanopartículas de alginato e quitosana foram utilizadas para encapsular o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), incorporando o peptídeo de penetração celular octa-arginina (R8). Essas nanopartículas foram dispersas em um hidrogel de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A formulação demonstrou segurança e promoveu migração de fibroblastos *in vitro*. Em ratos diabéticos, acelerou significativamente a cicatrização de feridas, com maior eficácia ao ser funcionalizado com R8.

No estudo de Sheir, Nasra e Abdallah (2022), nanopartículas (NPs) de quitosana-alginato carregadas positiva ou negativamente foram

desenvolvidas para encapsular pentoxifilina (PHT) e aplicadas em úlceras de pressão em ratos diabéticos. As NPs mostraram liberação sustentada de PHT *in vitro*, especialmente as carregadas positivamente. Em ratos, as NPs carregadas positivamente mostraram maior eficácia na cicatrização, formação de tecido de granulação e conteúdo de colágeno, com redução das doses necessárias de PHT.

Estudos mostram que a fenitoína tópica pode melhorar a cicatrização de feridas ao estimular a deposição de colágeno, regenerar nervos e aumentar a proliferação de fibroblastos. No entanto, sua baixa solubilidade e a variabilidade das doses limitam seu uso. O *spray* comercial tem solventes orgânicos, restringindo a aplicação a uma vez ao dia (Motawea *et al.*, 2019; Sheir *et al.*, 2022).

No estudo de Sheir, Nasra e Abdallah (2022), nanopartículas (NPs) de quitosana-alginato carregadas positiva ou negativamente foram desenvolvidas para encapsular pentoxifilina (PHT) e aplicadas em úlceras de pressão em ratos diabéticos. As NPs mostraram liberação sustentada de PHT *in vitro*, especialmente as carregadas positivamente. Em ratos, as NPs carregadas positivamente mostraram maior eficácia na cicatrização, formação de tecido de granulação e conteúdo de colágeno, com redução das doses necessárias de PHT.

Em um estudo recente (Yang *et al.*, 2022), nanopartículas de albumina foram desenvolvidas para fornecer oxigênio local em gel para promover a cicatrização de feridas. Em ratos diabéticos, o tratamento com o gel contendo oxigênio acelerou significativamente a cicatrização em comparação com controles, resultando em epiderme semelhante à pele intacta, maior espessura do tecido e aumento da quantidade de colágeno.

## 5 NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

Nanopartículas metálicas (NMs) oferecem vantagens como síntese econômica e alta estabilidade, especialmente quando produzidas por síntese verde. São empregadas na cicatrização devido à atividade antimicrobiana e como sistemas de liberação de ativos. Contudo, há preocupações sobre sua toxicidade, especialmente devido à liberação de íons metálicos. Estudos

ainda buscam elucidar melhor os riscos associados à exposição a esses nanomateriais. Os artigos selecionados relacionados às NMs para o tratamento tópico de cicatrização de feridas diabéticas estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 – Nanopartículas metálicas aplicadas ao tratamento tópico de cicatrização de feridas diabéticas

NANOPARTÍCULAS METÁLICAS				
TIPO DE NP	ATIVO	FINALIDADE DE USO	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
Prata (AgNPs)	Nicotinamida	Ação combinada da nicotinamida e AgNPs em um compósito com alginato	Queimadura de segundo grau contaminada por <i>E.coli</i> , em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ)	Montaser <i>et al.</i> , 2016
Prata (AgNPs)	Insulina	Aumentar a seletividade e sensibilidade da insulina	Ferida excisional em ratos normais e diabéticos induzidos por STZ	Kaur <i>et al.</i> , 2019
Ouro (AuNPs)	Peptídeo antimicrobiano (LL37)	Ação combinada de LL37 e AuNPs	Ferida aguda excisional em camundongo diabético induzido por STZ	Wang S. <i>et al.</i> , 2018
Ouro (AuNPs)	siRNA	Combinar a ação pró-angiogênica de siRNA com a ação antibacteriana de AuNPs	Feridas de excisão em ratos diabéticos induzidos por STZ	Nor Azlan <i>et al.</i> , 2020
Ouro (AuNPs)	Sem ativo	Explorar as propriedades cicatrizantes intrínsecas de AuNPs	Ferida excisional em ratos diabéticos induzidos por STZ	Soliman <i>et al.</i> , 2022
Cobre (CuNPs)	Deferoxamina (DFO)	Ação combinada de DFO e CuNPs	Ferida de espessura total em camundongo diabético induzido por STZ	Li <i>et al.</i> , 2022
Óxido de cério (CNPs)	miRNA146a	Liberação sustentada, para direcionar sinergicamente a inflamação e EROs (espécies reativas de oxigênio) em feridas diabéticas	Ferida dorsal em camundongos diabéticos (Db/Db)	Stager <i>et al.</i> , 2022

Fonte: elaborada pelos autores

## 5.1 Nanopartículas de prata

Montaser *et al.* (2016) desenvolveram um curativo composto por nanopartículas de prata (AgNPs), alginato e nicotinamida impregnado em material não tecido de viscose (TNT). Estudos *in vitro* demonstraram atividade antibacteriana satisfatória contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Em ratos diabéticos queimados, a combinação de AgNPs e nicotinamida promoveu uma cicatrização superior. Por outro lado, Kaur *et al.* (2019) exploraram a interação de AgNPs com insulina humana (IAgNPs), observando uma cicatrização mais rápida em ratos diabéticos, juntamente a uma diminuição nas citocinas pró-inflamatórias e um aumento nas anti-inflamatórias. Esses resultados corroboram a hipótese de que as AgNPs possuem propriedades anti-inflamatórias e regulam a deposição de colágeno, promovendo, assim, uma cicatrização eficaz.

## 5.2 Nanopartículas de ouro

As nanopartículas de ouro (AuNPs) têm propriedades antioxidantes e antimicrobianas que podem beneficiar a cicatrização de feridas, promovendo a regeneração de tecidos danificados. Estudos indicam que as AuNPs afetam o metabolismo bacteriano e interferem nos processos biológicos das bactérias. Embora sejam consideradas seguras em nível celular, algumas pesquisas apontam possíveis danos ao DNA e ao sistema imunológico. Em pesquisa recente (Wang *et al.*, 2018), as AuNPs carregadas com o peptídeo LL37 mostraram eficácia na entrega de genes para tratamento de feridas diabéticas, promovendo angiogênese e acelerando a cicatrização.

A hiperglicemia do diabetes induz a superexpressão da proteína transportadora de prostaglandina (PGT), reduzindo a produção de prostaglandina E2 (PGE2) crucial para a angiogênese. Estudo de Nor Azlan *et al.* (2020) desenvolveu terapia combinada para feridas diabéticas, usando siRNA e nanopartículas de ouro (AuNPs) para inibir a expressão de PGT e prevenir infecções. Em ratos diabéticos, a formulação acelerou a cicatrização, aumentou a vascularização e reduziu a inflamação.

O estudo de Soliman *et al.* (2022) destaca o papel das nanopartículas de ouro (AuNPs) em um gel tópico para cicatrização de feridas diabéticas.

As AuNPs mostraram atividade antimicrobiana potente *in vitro* contra uma variedade de microrganismos. Em ratos diabéticos, reduziram significativamente a área da ferida e aceleraram a epitelização, além de aumentar os níveis de colágeno e hexosamina, indicando cicatrização aprimorada e redução da inflamação e peroxidação lipídica.

### **5.3 Nanopartículas de cobre**

As nanopartículas de cobre (CuNPs) compartilham atividade antimicrobiana com outras NMs, reduzindo a carga fúngica na ferida e promovendo a cicatrização. O cobre atua como cofator enzimático, aumentando a imunidade e estimulando a produção de interleucina-2. Além disso, estudos indicam que baixas concentrações de cobre não causam reações adversas na pele humana. Por outro lado, a deferoxamina (DFO), um quelante de ferro, acelera a cicatrização em ratos diabéticos ao aumentar a neovascularização, reduzir a inflamação e melhorar a maturação da ferida (Qayoom *et al.*, 2019).

Li *et al.* (2022) desenvolveram um hidrogel de alginato de sódio (AS) contendo deferoxamina (DFO) e nanopartículas de cobre (CuNPs) para cicatrização de feridas. Em testes *in vitro*, a formulação mostrou biocompatibilidade e estimulou a proliferação, migração e angiogênese de células endoteliais. Em modelos de feridas em camundongos diabéticos, acelerou a cicatrização, melhorou a angiogênese e reduziu a inflamação.

### **5.4 Nanopartículas de óxido de cério**

Nanopartículas de óxido de cério (CeO<sub>2</sub>NP) exibem propriedades antioxidantes que eliminam espécies reativas de oxigênio (EROs), sendo uma abordagem inovadora para tratar estresse oxidativo em feridas. Stager *et al.* (2022) mostraram que, em ratos diabéticos, um hidrogel zwitteriônico com CeO<sub>2</sub>NP conjugadas com miRNA146a permitiu liberação sustentada, reduzindo inflamação e EROs, resultando em significativa melhora na cicatrização, comparado ao gel sozinho. A aplicação tópica evita injeções intradérmicas, tornando-o uma opção mais viável clinicamente.

## 6 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS E LIPOSSOMOS

Lipossomas, vesículas de bicamada anfifílica, são promissores para a administração tópica de fármacos, porém, apresentam vazamento e baixa estabilidade. As nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) e os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs) surgem como alternativas, oferecendo maior biocompatibilidade e superando as limitações dos lipossomas.

Tabela 5 – Nanopartículas lipídicas aplicadas ao tratamento tópico de cicatrização de feridas diabéticas

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS				
TIPO DE NP	ATIVO	FINALIDADE DE USO	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
NLS	Ácido all trans retinoico (ATRA)	Contornar efeitos adversos locais decorrentes da aplicação tópica do ATRA	Modelo de ferida excisional de espessura total em ratos diabéticos induzidos por STZ	Arantes <i>et al.</i> , 2020
NLS	Valsartana	Aumento da permeabilidade da valsartana na pele	Modelo de ferida na pele dorsal do pé em ratos diabéticos induzidos por STZ	El Salamouni <i>et al.</i> , 2021
NLS	Fluoxetina	Liberação sustentada da fluoxetina	Modelo de ferida excisional em pele dorsal de ratos diabéticos induzidos por STZ	FATIMA <i>et al.</i> , 2022
CLN, NLS	Fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF)	Contornar a baixa estabilidade de rhEGF, otimizando sua administração em termos de dose, padrão de entrega e segurança	Ferida de espessura total em camundongos db/db	Gainza <i>et al.</i> , 2014
CLN	Fenitoína	Liberação sustentada e maior eficiência no aprisionamento da fenitoína, para melhora da cicatrização e redução de efeitos adversos	Estudo clínico: pacientes com DFU	Motawea <i>et al.</i> , 2019



NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS				
TIPO DE NP	ATIVO	FINALIDADE DE USO	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
CLN	Fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF) e curcumina	Contornar a baixa estabilidade de EGF e baixa solubilidade da curcumina	Modelo de ferida crônica em ratos diabéticos induzidos por STZ	Lee <i>et al.</i> , 2020
Lipossoma	siRNA	Liberação otimizada de siRNA visando à ativação de mecanismos antioxidantes endógenos por meio do silenciamento de alvos específicos	Modelo de cicatrização de feridas diabéticas em camundongos db/db	Rabbani <i>et al.</i> , 2017
Lipossoma	Deferoxamina	Amplificar a resposta à desferroxamina através da sua liberação sustentada	Modelo de feridas de excisão em ratos diabéticos induzidos por STZ	Qayomm <i>et al.</i> , 2019

Fonte: elaborada pelos autores

## 6.1 Nanopartículas lipídicas sólidas

Nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) são compostas por lipídios sólidos e tensoativos, oferecendo estabilidade, tolerabilidade e liberação controlada de fármacos. Elas melhoram a permeação cutânea e são eficazes na liberação tópica, superando limitações de outros nanocarreadores. No entanto, sua estrutura cristalina pode limitar a capacidade de carga, mas a adição de um segundo lipídio sólido pode melhorar a estabilidade e a eficiência de liberação. Em um estudo liderado por Arantes *et al.* (2020), desenvolveram-se nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) contendo ácido all-trans retinóico (ATRA), um potencial agente cicatrizante, envoltas por filme de quitosana para reduzir reações adversas na pele. Em modelos de camundongos diabéticos, a formulação acelerou a cicatrização, demonstrando potencial do ATRA. A incorporação em NLSs permitiu liberação controlada, reduzindo irritações cutâneas, além de melhorar a deposição de colágeno e reduzir a inflamação.

Em pesquisa de El-Salamouni *et al.* (2021), nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) carregadas com valsartana (Val) foram incorporadas em gel de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) para tratamento de úlcera por pressão (UPD). Os resultados *in vitro* mostraram eficácia na liberação sustentada de Val, com diminuição significativa do biofilme bacteriano. Em modelos de ratos diabéticos, o gel Val-NLS promoveu cicatrização aprimorada e regeneração de tecidos.

A fluoxetina (FX) é um fármaco antidepressivo, mas trabalhos recentes têm demonstrado também sua aplicação em formulações tópicas para tratar feridas diabéticas, sem influência na mudança do comportamento psicológico. No estudo de Fatima *et al.* (2022), um gel tópico com fluoxetina (FX) encapsulada em nanopartículas lipídicas sólidas (DWH) foi desenvolvido para tratar feridas diabéticas. Em testes *in vitro*, o DWH apresentou liberação sustentada de FX. Em ratos diabéticos, acelerou a reepitelização e promoveu deposição de colágeno, semelhante ao grupo tratado com o antibiótico Fucidine®. Esses resultados indicam potencial terapêutico do DWH na cicatrização de feridas.

## **6.2 Carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs)**

Os CLNs mostram eficácia na solubilização e proteção de fármacos, além de aumentar a penetração cutânea. Em estudo de Gainza *et al.* (2014), observou-se que os CLNs se misturam com os lipídios do estrato córneo, promovendo a liberação controlada dos fármacos encapsulados. Contudo, sua baixa viscosidade resulta em menor tempo de residência na pele e menos efeito oclusivo (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2020). O estudo de Gainza *et al.* (2014) investigou o uso combinado de NLSs e CLNs para administrar o fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF) em feridas crônicas. As formulações mostraram alta eficiência de encapsulação e liberação controlada. Em modelos animais de diabetes, ambas as formulações promoveram significativamente a cicatrização, comparáveis a outras formas de administração do rhEGF.

O estudo de Motawea *et al.* (2019) investigou o uso de nanopartículas lipídicas sólidas (CLNs) carregadas com fenitoína (PHT) para tratamento

tópico de úlceras do pé diabético (UPDs). Os resultados *in vitro* revelaram liberação bifásica de PHT, seguida por um ensaio clínico em 27 pacientes. O grupo tratado com PHT-CLN mostrou maior redução da área da ferida em comparação com os grupos controle, sem efeitos adversos.

Lee *et al.* (2020) desenvolveram CLNs carregados com EGF e curcumina (EGF-Cur-CLN) para melhorar a cicatrização. Testes *in vitro* com fibroblastos e queratinócitos mostraram a manutenção da bioatividade do EGF e aumento na migração celular. Em ratos diabéticos, o EGF-Cur-CLN acelerou a cicatrização e aumentou a atividade antioxidante.

### **6.3 Nanopartículas lipossomais**

O RNA de interferência curta sintético (siRNA) é promissor terapêuticamente, mas a distribuição eficaz nas células é um desafio. Rabbani *et al.* (2017) desenvolveram NPs híbridas de lipossomas e proteínas, um lipoproteoplex (LPP) contendo siRNA. O LPP mostrou boa complexação e eficácia de transfecção sem citotoxicidade. Em camundongos diabéticos, o LPP liberou com sucesso siRNA direcionado contra a proteína Keap1, repressor-chave do fator nuclear derivado de eritroide 2 (Nrf2), que é um regulador central dos mecanismos de oxirredução. Como resultado, restaurou a função antioxidante de Nrf2, acelerando a cicatrização da ferida.

Qayoom *et al.* (2019) combinaram deferoxamina (DFO) com nanopartículas lipossomais para tratar feridas diabéticas. A liberação sustentada de DFO acelerou o fechamento da ferida, aumentando a expressão de proteínas HIF-1 $\alpha$ , VEGF, SDF-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 e IL-10 e reduzindo TNF- $\alpha$ . A regulação local do TNF- $\alpha$  pode corrigir a inflamação crônica na ferida. Maior deposição de colágeno e neovascularização indicam cicatrização aprimorada.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tratamento de feridas diabéticas (FDs) representa um desafio significativo devido ao comprometimento do processo de cicatrização, resultando em morbidade e custos elevados. Os estudos revisados destacam as nanopartículas (NPs) como promissoras para esse fim, oferecendo benefícios como liberação controlada de ativos, proteção contra degradação e

superação de limitações físico-químicas de fármacos. Embora a maioria das pesquisas tenha se concentrado em estudos experimentais, os resultados indicam aceleração da cicatrização e melhora de múltiplos aspectos, como angiogênese e expressão de fatores de crescimento. No entanto, é crucial abordar questões de toxicidade, duração do tratamento e efeitos adversos, bem como monitorar os impactos ambientais. O desenvolvimento futuro de terapias baseadas em NPs promete oferecer opções terapêuticas mais seguras e eficazes para as FDs e outras condições de difícil resolução.

## REFERÊNCIAS

ABDELKADER, D. H.; TAMB UWALA, M. M.; MITCHELL, C. A.; OSMAN, M. A.; EL-GIZAWY, S. A.; FAHEEM, A. M.; EL-TANANI, M.; MCCARRON, P. A. Enhanced cutaneous wound healing in rats following topical delivery of insulin-loaded nanoparticles embedded in poly (vinyl alcohol)-borate hydrogels. *Drug delivery and translational research*, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 1053-1065, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0554-0>

ARANTES, V. T. *et al.* Retinoic acid-loaded solid lipid nanoparticles surrounded by chitosan film support diabetic wound healing in vivo study. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, [S. l.], v. 188, n. 110749, p. 110749, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110749>

EL-SALAMOUNI, N. S.; GOWAYED, M. A.; SEIFFEIN, N. L.; ABDEL-MONEIM, R.; KAMEL, M. A.; LABIB, G. S. Valsartan solid lipid nanoparticles integrated hydrogel: A challenging repurposed use in the treatment of diabetic foot ulcer, in-vitro/in-vivo experimental study. *International journal of pharmaceuticals*, [S. l.], v. 592, n. 120091, p. 120091, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120091>

EREL-AKBABA, G. AKABABA, H.; KESELIK, E.; BAHCECI, S. A.; SENYIGIT, Z.; TEMIZ, T. K. Octaarginine functionalized nanoencapsulated system: In vitro and in vivo evaluation of bFGF loaded formulation for wound healing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, [S. l.], v. 71, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103343>

FATIMA, F. *et al.* Design and evaluation of solid lipid nanoparticles loaded topical gels: Repurpose of fluoxetine in diabetic wound healing. *Gels*, Basel, v. 9, n. 1, p. 21, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels9010021>

GAINZA, G.; PASTOR, M.; AGUIRRE, J. J.; VILLULLAS, S.; PEDRAZ, J. L.; HERNANDEZ, R. M.; IGARTUA, M. A novel strategy for the treatment of chronic wounds based on the topical administration of rhEGF-loaded lipid nanoparticles: In vitro bioactivity and in vivo effectiveness in healing-impaired db/db mice. *Journal of controlled release*, [S. l.], v. 185, p. 51-61, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.032>

GHASEMIYEH, P.; MOHAMMADI-SAMANI, S. Potential of nanoparticles as permeation enhancers and targeted delivery options for skin: advantages and disadvantages. *Drug Design, Development and Therapy*, [S. l.], v. 14, p. 3271–3289, 2020. DOI <https://doi.org/10.2147/DDDT.S264648>

HAJIMIRI, M. *et al.* Preparation of hydrogel embedded polymer-growth factor conjugated nanoparticles as a diabetic wound dressing. *Drug development and industrial pharmacy*, [S. l.], v. 42, n. 5, p. 707-719, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1075030>

HASAN, N. *et al.* PEI/NONOates-doped PLGA nanoparticles for eradicating methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilm in diabetic wounds via binding to the biofilm matrix. *Materials science & engineering. C*, [S. l.], v. 103, n. 109741, p. 109741, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109741>

JIANG, J. S. *et al.* Patient-driven discovery of CCN1 to rescue cutaneous wound healing in diabetes via the intracellular EIF3A/CCN1/ATG7 signaling by nanoparticle-enabled delivery. *Biomaterials*, [S. l.], v. 288, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121698>

KAMAR, S. S.; ABDEL-KADER, D. H.; RASHED, L. A. (Ed.). Beneficial effect of Curcumin Nanoparticles-Hydrogel on excisional skin wound healing in type-I diabetic rat: Histological and immunohistochemical studies, *Annals of Anatomy. Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*, [S. l.], v. 222, p. 94-102, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.11.005>

KAUR, P. *et al.* Novel nano-insulin formulation modulates cytokine secretion and remodeling to accelerate diabetic wound healing. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 47-57, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.08.013>

LEE, H.-J. JEONG, M.; NA, Y.-G.; KIM, S.-J, LEE, H.-K.; CHO, C.-W. An EGF – and curcumin-co-encapsulated nanostructured lipid carrier accelerates chronic-wound healing in diabetic rats. *Molecules*, Basel, v. 25, n. 20, p. 4610, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25204610>

LI, S. *et al.* Calcium ion cross-linked sodium alginate hydrogels containing deferoxamine and copper nanoparticles for diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, [S. l.], v. 202, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.080>

LOSI, P. BRIGANTI, E.; ERRICO, C.; LISELLA, A.; SANGUINETTI, E.; CHIELLINI, F.; SOLDANI, G. Fibrin-based scaffold incorporating VEGF – and bFGF-loaded nanoparticles stimulates wound healing in diabetic mice. *Acta biomaterialia*, [S. l.], v. 9, n. 8, p. 7814-7821, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.019>

MAATOUK, B.; JAFFA, M. A.; KARAM, M.; FAHS, D.; NOUR-ELDINE, W.; HASAN, A.; JAFFA, A. A.; MHANNA, R. Sulfated alginate/polycaprolactone double-emulsion nanoparticles for enhanced delivery of heparin-binding growth factors in wound healing applications. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, [S. l.], v. 208, n. 112105, p. 112105, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112105>

MANNE, A. A.; ARIGELA, B.; GIDUTURI, A. K.; KOMARAVOLU, R. K.; MANGAMURI, U.; PODA, S. Pterocarpus marsupium Roxburgh heartwood extract/chitosan nanoparticles loaded hydrogel as an innovative wound healing agent in the diabetic rat model. *Materials today. Communications*, [S. l.], v. 26, n. 101916, p. 101916, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101916>

MONTASER, A. S.; ABDEL-MOHSEN, A. M.; RAMADAN, M. A.; SLEEM, A. A.; SAHFIE, N. M.; JANCAR, J.; HEBEISH, A. Preparation and characterization of alginate/silver/nicotinamide nanocomposites for treating diabetic wounds. *International journal of biological macromolecules*, [S. l.], v. 92, p. 739-747, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.07.050>

MOTAWEA, A.; EL-GAWAD, A.; BORG, T.; MOTAWEA, M.; TARSHOBY, M. The impact of topical phenytoin loaded nanostructured lipid carriers in diabetic foot ulceration. *The Foot*, Edinburgh, v. 40, p. 14-21, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foot.2019.03.007>

NOR AZLAN, A. Y. H.; KATAS, H.; HABIDEEN, N. H.; BUSRA, M. F. Dual-action of thermoresponsive gels containing DsiRNA-loaded gold nanoparticles for diabetic wound therapy: Characterization, in vitro safety and healing efficacy. *Saudi Pharmaceutical Journal*, [S. l.], v. 28, n. 11, p. 1420-1430, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.09.007>

PANDA, D. S.; EID, H. M.; ELKOMY, M. H.; KHAMES, A.; HASSAN, R. M.; EL-ELA, F. I. A.; YASSIN, H. A. Berberine encapsulated lecithin–chitosan nanoparticles as innovative

wound healing agent in type II diabetes. *Pharmaceutics*, [S. l.], v. 13, n. 8, p. 1197, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081197>

QAYOOM, A.; ANEESHA, V. A.; ANAGHA, S.; DAR, J. A.; KUMAR, P.; KUMAR, D. Lecithin-based deferoxamine nanoparticles accelerated cutaneous wound healing in diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, [S. l.], v. 858, n. 172478, p. 172478, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172478>

RABBANI, P. S. *et al.* Novel lipoproteoplex delivers Keap1 siRNA based gene therapy to accelerate diabetic wound healing. *Biomaterials*, [S. l.], v. 132, p. 1-15, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.04.001>

SHEIR, M. M.; NASRA, M. M. A.; ABDALLAH, O. Y. Phenytoin-loaded bioactive nanoparticles for the treatment of diabetic pressure ulcers: formulation and in vitro/in vivo evaluation. *Drug delivery and translational research*, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 2936-2949, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01156-z>

SOLIMAN, W. E. ELSEWEDY, H. S.; YOUNIS, N. S.; SHINU, P.; ELSAWY, L. E.; RAMADAN, H. A. Evaluating antimicrobial activity and wound healing effect of rod-shaped nanoparticles. *Polymers*, [S. l.], v. 14, n. 13, p. 2637, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym14132637>

STAGER, M. A. *et al.* Photopolymerized zwitterionic hydrogels with a sustained delivery of cerium oxide nanoparticle-miR146a conjugate accelerate diabetic wound healing. *ACS Applied Biomaterials*, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 1092-1103, feb. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsubm.1c01155>

SUN, H. *et al.* Zinc alginate hydrogels with embedded RL-QN15 peptide-loaded hollow polydopamine nanoparticles for diabetic wound healing therapy. *Materials & design*, [S. l.], v. 222, n. 111085, p. 111085, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111085>

WANG, S.; YAN, C.; ZHANG, X.; SHI, L.; LUO, G.; DENG, J. Antimicrobial peptide modification enhances the gene delivery and bactericidal efficiency of gold nanoparticles for accelerating diabetic wound healing. *Biomaterials science*, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 2757-2772, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8BM00807H>

YANG, Z.; CHAN, H.; YANG, P.; SHEN, X.; HU, Y.; CHENG, Y.; YAO, H.; ZHANG, Z. Nano-oxygenated hydrogels for locally and permeably hypoxia relieving to heal chronic wounds. *Biomaterials*, [S. l.], v. 282, n. 121401, p. 121401, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121401>

