



Utilização de nanopartículas no tratamento de feridas: revisão sistemática

The use of nanoparticles in wound treatment: a systematic review

Utilización de nanopartículas en el tratamiento de heridas: revisión sistemática

Maria Michelle Pereira Silva¹, Maria Isis Freire de Aguiar¹, Andrea Bezerra Rodrigues¹, Maira Di Ciero Miranda¹, Michell Ângelo Marques Araújo¹, Isaura Letícia Tavares Palmeira Rolim², Angela Maria Alves e Souza¹

Como citar este artigo:

Silva MMP, Aguiar MIF, Rodrigues AB, Miranda MDC, Araújo MAM, Rolim ILTP, et al. The use of nanoparticles in wound treatment: a systematic review. Rev Esc Enferm USP. 2017;51e03272. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2016043503272>

¹ Universidade Federal do Ceará, Departamento de Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil.

² Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Enfermagem, São Luís, MA, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of nanoparticle-based dressings on the wound healing process in *in vitro* animals and human cells based on scientific evidence. **Method:** A systematic review of the literature in LILACS, PubMed and Science Direct databases. The articles were selected and evaluated for the level of evidence by the application of STROBE. **Results:** The sample consisted of 12 articles. The application of the products occurred in surgical wounds, burns, infected wounds and gingival ulcers in laboratory animals, as well as *in vitro* tests, demonstrating that among other advantages, the nanoparticle-based dressings increased the healing speed, had good antibacterial capacity and were non cytotoxic agents. **Conclusion:** Based on the analyzed articles, it can be affirmed that dressings containing nanocomposites are quite promising and are shown as a great therapeutic option in wound healing.

DESCRIPTORS

Wounds and Injuries; Nanoparticles; Wound Healing; Nursing Care; Review.

Autor correspondente:

Maria Isis Freire de Aguiar
Rua Alexandre Baraúna, 1115,
Bairro Rodolfo Teófilo
CEP 60430-160 – Fortaleza, CE, Brasil
isis_aguiar@yahoo.com.br

Recebido: 14/11/2016
Aprovado: 20/07/2017

INTRODUÇÃO

As feridas crônicas, no Brasil, vêm gerando sérios problemas de Saúde Pública, devido ao grande número de pessoas com a integridade da pele prejudicada e a dificuldade de tratamento, onerando os gastos públicos⁽¹⁾, além de trazer prejuízo pessoal, social, psicológico e econômico. São, muitas vezes, de difícil tratamento, pois estão associadas a comorbidades como: *Diabetes Mellitus*, traumatismos raquimedulares, desnutrição, vasculopatias, imunossupressão, doenças autoimunes, desordens psiquiátricas, entre outras. Isso torna o tratamento mais desafiador e requer do enfermeiro mais do que habilidade e conhecimento para tratar feridas⁽²⁾, utilizando recursos e tecnologias disponíveis para proporcionar uma assistência mais efetiva e com o maior conforto possível.

Os cuidados e tratamentos de feridas estão inseridos na rotina da assistência de enfermagem e são da responsabilidade do enfermeiro o planejamento e a avaliação dessa assistência, devendo ser feita de forma integral e criteriosa, levando-se em consideração aspectos biopsicossociais dos clientes. Contudo, deve haver, também, uma interação multiprofissional, haja vista a diversidade de variáveis envolvidas no cuidado de feridas e a participação ativa do cliente e sua família para um tratamento efetivo.

Sabe-se que a presença de uma ferida causa desconforto, mudanças de estilo de vida e no bem-estar psicológico dos pacientes, especialmente nos casos em que há comprometimento da autoimagem e negação do estado de saúde⁽³⁾. Assim, é importante ressaltar que o enfermeiro deve definir o objetivo e traçar um plano de cuidado personalizado para cada cliente, dirigido não apenas à lesão, mas, sim, ao indivíduo como todo, fundamentado no processo de enfermagem.

Atualmente, existe um grande arsenal de produtos para tratamento de feridas, que permite ao enfermeiro escolher qual o ideal para cada situação. Esses produtos vêm sofrendo avanços científicos e tecnológicos ao longo dos anos, tendo uma enorme variedade que promovem a cicatrização, incluindo insumos direcionados à proteção da pele contra lesões; “prevenção de infecções; produtos para higienização e antisepsia; produtos para desbridamento químico, enzimático, autolítico ou mecânico; coberturas primárias (entram em contato direto com o leito da ferida) ou secundárias (servem para fixar as coberturas primárias); produtos para fixação de coberturas e complementos (faixas, ataduras) e agentes tópicos”⁽⁴⁾. Os novos produtos visam não apenas acelerar o processo cicatricial, mas, também, reduzir possíveis complicações⁽⁴⁻⁵⁾.

A nanotecnologia, que já tem sua aplicação potencial reconhecida na engenharia aeroespacial, nanoeletrônica, saúde médica e produtos de consumo, também é resultado desses avanços e está crescendo, rapidamente, com as nanopartículas, que são constituídas por partículas ou aglomerados com distribuição de tamanho que apresenta uma fração considerável de partículas com uma ou mais dimensões no intervalo entre um e 100 nanômetros (nm). Um nm representa um bilionésimo de metro. O controle

dessa manipulação, na escala manométrica, busca propriedades e características que não poderiam ser obtidas de outra forma⁽⁶⁾.

As nanopartículas vêm sendo produzidas e utilizadas em uma ampla gama de produtos em todo o mundo, incluindo as nanopartículas de prata (AgNP) e outros compostos, como óxido nítrico e quitosana, promissores para o tratamento de feridas⁽⁷⁾.

A prata sempre foi usada na forma de prata metálica, nitrato de prata, sulfadiazina de prata para o tratamento de feridas, queimaduras e várias infecções bacterianas. A nanotecnologia está ganhando tremendo impulso no século atual, devido à sua capacidade de modular metais, mudando drasticamente as propriedades químicas, físicas e ópticas destes. A prata metálica em forma das nanopartículas, por exemplo, fez um retorno notável como um potente agente antimicrobiano, uma vez que bactérias patogênicas desenvolveram resistência contra vários antibióticos⁽⁸⁾.

O cuidado de feridas tornou-se uma especialidade dentro da enfermagem, sendo um desafio que requer conhecimento específico, habilidade e abordagem holística. Até alguns anos atrás, era uma área com poucos admiradores, atualmente, os enfermeiros estão se identificando gradualmente e organizando uma abordagem sistemática e terapêutica para a pele e cuidados com feridas, alcançando uma autonomia para a profissão nesta área⁽⁸⁾. Sem dúvida, essa é uma atribuição desenvolvida pela Enfermagem em sua prática diária, fazendo do enfermeiro o profissional mais indicado para a prevenção, a avaliação e o tratamento de feridas⁽⁹⁾.

Considerando-se a abrangência da atuação do enfermeiro na prevenção e cuidado às feridas, incluindo a consulta de enfermagem, prescrição de medicamentos/coberturas e solicitação de exames laboratoriais inerentes estabelecidos em programas ou protocolos institucionais, realização de curativos, desbridamento, utilização de escalas para prevenção de feridas e utilização de tecnologias⁽¹⁰⁾, percebeu-se a necessidade de constante atualização frente a toda essa evolução de medicamentos e inovações no tratamento e cuidado de feridas. Apesar disso, em buscas na literatura, identificou-se lacuna do conhecimento na área, surgindo o interesse em pesquisar o que há de produção de artigos sobre o uso de nanopartículas no tratamento de feridas, de que forma está sendo aplicada e os resultados alcançados com sua implementação, que vem prometendo revolucionar o tratamento de feridas. Diante disso, o objetivo do estudo foi analisar, com base nas evidências científicas, o efeito dos curativos à base de nanopartículas no processo de cicatrização de feridas em animais e células humanas *in vitro*.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, um dos muitos recursos metodológicos utilizados para integrar as informações de estudos independentes, realizados separadamente, que trabalham com a mesma base temática, produzindo sínteses concisas sobre uma questão específica, uma vez que identifica, analisa e reúne dados sobre um determinado assunto⁽¹¹⁻¹²⁾.

É a partir de uma definição apropriada da questão norteadora, o problema, que se inicia a revisão sistemática. Neste momento, aspectos diretamente relacionados com o objetivo devem ser considerados como participantes, intervenções devem ser avaliadas, e os resultados mensurados⁽¹³⁾.

Para isso, utiliza-se do PICO, que se refere a quatro componentes importantes para a formulação de uma questão de pesquisa, onde P = participante, I = intervenção, C = controle e O = desfecho. Sendo necessário, obrigatoriamente, no mínimo, o conhecimento de dois deles, o participante (P) e a intervenção (I)⁽¹⁴⁾.

A pergunta que norteou a revisão sistemática da literatura neste estudo foi: Qual o efeito da utilização de curativos à base de nanopartículas para a cicatrização de feridas em animais e células humanas *in vitro*? Dessa forma, tem-se:

Quadro 1 – Estratégia PICO – Fortaleza, CE, Brasil, 2015.

P	Ratos, coelhos, células.
I	Curativos à base de nanopartículas.
O	Cicatrização das feridas.

A coleta de dados foi realizada no período de junho a agosto de 2015. O procedimento de busca dos estudos foi realizado por dois pesquisadores, de forma independente, utilizando a estratégia de busca avançada no portal de periódicos, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, para as buscas nas bases de dados eletrônicas *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e *Science Direct*, nas quais foram utilizados os seguintes descritores em língua inglesa: “wound”, “dressing” e “nanoparticle”, selecionados do *Medical Subject Headings* (MeSH). Para as buscas na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizou-se dos descritores em língua portuguesa: “ferida”, “curativos” e “nanopartículas”, oriundos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Recorreu-se ao operador lógico “AND” para combinação dos descritores utilizados para rastreamento das publicações.

Foram identificadas, inicialmente, 1.234 publicações, com leitura prévia de títulos e resumos, sendo pré-selecionados 45 artigos potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão. Em seguida, identificaram-se os artigos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (a) os artigos deveriam ser completos; (b) publicação do período de 2010 a 2015, devido à maior produção de estudos sobre o tema nos últimos anos; (c) em português, inglês e espanhol. Optou-se por não incluir artigos de revisão, teses, dissertações e monografias, buscando contemplar maior nível de evidência. Após leitura minuciosa dos artigos na íntegra, foram excluídos os artigos que não atenderam à questão norteadora, sendo selecionados 12 artigos, que fizeram parte da discussão deste trabalho.

A Figura 1 apresenta, resumidamente, como se deu o processo de seleção dos estudos.

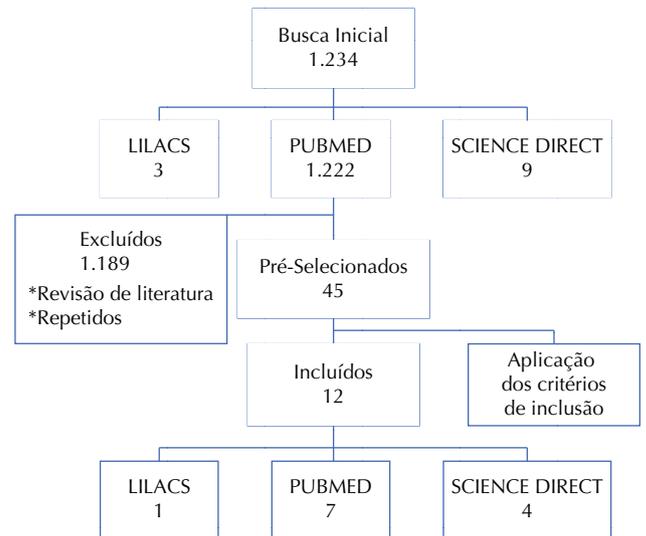


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática – Fortaleza, CE, Brasil, 2015.

Foi utilizado um instrumento para coleta de dados dos artigos, incluindo informações bibliométricas (autor/ano, código, título, base de dados e país), detalhamento metodológico dos estudos (desenho do estudo, população/amostra), intervenção, aplicação e desfecho. Os resultados foram apresentados, resumidamente, na forma descritiva, em três quadros, sendo discutidos e comparados quanto à ação e aos resultados dos produtos e suas contradições.

Os artigos selecionados passaram por uma avaliação do desenho do estudo, pela aplicação do instrumento *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), uma lista de verificação composta por 22 itens com recomendações sobre o que deve ser incluído em uma descrição mais precisa e completa de estudos observacionais, para indicar o nível de evidência do estudo⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS

Foram selecionados 12 artigos. De acordo com o método empregado, 1.234 potenciais pesquisas foram encontradas a partir da estratégia de busca, sendo que na base de dados PubMed obteve-se a maior parte dos artigos (99,10%), seguido pela Science Direct (0,72%) e LILACS (0,16%).

Dos 12 estudos resultantes na amostra final, nove (75%) foram encontrados no PubMed, dois (16,66%) na SCIENCE DIRECT e um (8,33%) na LILACS. O Quadro 2 apresenta a síntese dos estudos contendo os principais resultados.

Os estudos foram realizados nos seguintes países: Brasil, Arábia Saudita, Itália, Índia, Turquia, Coreia do Sul, Japão e Taiwan, tendo contribuído cada um com um estudo, Estados Unidos da América com duas contribuições e China com três contribuições. As pesquisas foram publicadas entre 2010 e 2015. O inglês foi o idioma encontrado em todas as investigações.

Quanto ao desenho de estudo, o ensaio clínico foi prevalente, totalizando 11, sendo um randomizado, já o outro se tratava de um ensaio pré-clínico. Observou-se que, em relação aos produtos utilizados, foram encontrados dez tipos

diferentes. Destes, seis curativos eram à base de nanopartículas de prata, sendo dois misturados a outros produtos, e os demais à base de nanopartículas de outros produtos (celulose bacteriana, óxido nítrico, fibrina, ciclosporina A lipídica, cálcio, gentamicina) associados ou não. Dez foram utilizados diretamente no leito da ferida, enquanto os outros dois foram injetados. Dos estudos em questão, sete avaliaram o uso do curativo em feridas cirúrgicas, três em queimadura, um em ferida infectada e um em úlcera gengival. Oito dos 12 artigos fizeram ainda testes *in vitro*, e a maioria deles trabalhou com células fibroblásticas de humanos (Quadro 3).

E quanto ao desfecho, 11 desses artigos avaliaram a velocidade de cicatrização, que mostrou tempo reduzido em todos. Houve, ainda, avaliação em alguns trabalhos quanto

à capacidade antibiótica, ao efeito hemostático, ao aumento da taxa de proliferação dos fibroblastos e ao recrutamento dos fatores de angiogênese.

Após a aplicação do STROBE, o qual permitiu uma avaliação completa dos estudos incluindo desde o título, resumo, introdução, detalhamento metodológico, descrição dos resultados e discussão, nenhum dos estudos apresentou concordância com todos os itens da avaliação pelos pesquisadores. Entretanto, todos os artigos que compuseram a amostra final desta revisão sistemática atenderam, pelo menos, a 72% dos itens do *checklist*, indicando boa qualidade metodológica. Dos artigos, três atenderam a 20 itens, cinco atenderam a 19 itens, um atendeu a 18 itens, dois atenderam a 17 itens e um atendeu a 16 itens (Quadro 4).

Quadro 2 – Síntese dos estudos contendo código, autor/ano, título e principais resultados – Fortaleza, CE, Brasil, 2015.

CÓDIGO AUTOR/ANO	TÍTULO	RESULTADOS
A1 Hendi 2010 ⁽¹⁶⁾	Silver nanoparticles mediate differential responses in some of liver and kidney functions during skin wound healing	Foram utilizadas nanopartículas de prata (AgNP) injetadas, por via intraperitoneal, aplicadas em ratos com feridas, e identificou-se que a velocidade de cicatrização aumentou em animais tratados com a AgNP quando comparados ao controle. Constatou-se que a ferida cicatrizada no grupo AgNP mostrou maior semelhança com a pele normal, com menos cicatrizes hipertrófica e o crescimento do cabelo quase igual à superfície da ferida, com uma fina epiderme e folículos pilosos quase normais.
A2 Rigo <i>et al.</i> 2013 ⁽¹⁷⁾	Active silver nanoparticles for wound healing	Foram utilizadas nanopartículas de prata, por meio da utilização do Acticoat™ Flex 3, com aplicação do produto direto no leito da ferida, em uma queimadura em humano, e demonstrou-se maior velocidade de cicatrização.
A3 Li <i>et al.</i> 2013 ⁽¹⁸⁾	Silver nanoparticle/chitosan oligosaccharide/poly(vinyl alcohol) nanofibers as wound dressings: a preclinical study	Comparou-se a utilização de <i>poly (vinyl alcohol)</i> (PVA)/ <i>chitosan oligosaccharides</i> (COS) puro, nanofibras de PVA/COS-Nitrato de prata (AgNO ₃) e nanofibras de PVA/COS-AgNP. Na avaliação do tempo de cicatrização de feridas, quatro feridas circulares de espessura total foram cortadas na parte traseira de ratos e cobertas com nanofibras de PVA/COS-AgNO ₃ , nanofibras de PVA/COS-AgNP, coberturas comercialmente disponíveis (controle positivo) ou gaze (controle negativo). O fechamento da ferida foi observado em todos os grupos de tratamento, no prazo de 14 dias. Os resultados do exame histológico mostraram que a cicatrização foi superior quando utilizadas nanofibras de PVA/COS-AgNP. Sete dias após a enxertia, as feridas nos grupos com nanofibra de PVA/COS-AgNO ₃ e gaze exibiram superfícies ulceradas, formação de tecido de granulação e infiltração de células inflamatórias, enquanto o tecido de granulação no grupo de nanofibra de PVA/COS-AgNP desapareceu sem hiperplasia capilar.
A4 Wen <i>et al.</i> 2015 ⁽¹⁹⁾	In vitro and in vivo investigation of bacterial cellulose dressing containing uniform silver sulfadiazine nanoparticles for burn wound healing	Utilizando pensos de celulose bacteriana contendo nanopartículas de prata (BC-SSD), realizaram-se testes <i>in vitro</i> para analisar a ação antibacteriana do BC-SSD e encontrou-se excelente resultado contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Escherichia coli</i> . Testes <i>in vivo</i> também foram realizados utilizando dois grupos de ratos, aplicando o produto diretamente na queimadura criada para o estudo e observou-se uma tendência de aumento na contagem de bactérias nos primeiros quatro dias para ambos os grupos, mas a quantidade de bactérias sobre a superfície da ferida no grupo BC-SSD em suspensão foi muito menor do que no grupo controle.
A5 Prestes <i>et al.</i> 2012 ⁽²⁰⁾	Wound healing using ionic silver dressing and noncrystalline silver dressing in rats	Os ratos foram divididos em três grupos: grupo controle com água destilada (AD), grupo Prata Iônica (PI) e grupo Prata Nanocristalina (PN), e neles foram realizadas feridas cirúrgicas para analisar a contração da ferida e a redução da inflamação, observando os grupos PI x AD e PN x AD durante 21 dias. Foi analisada macroscopicamente a intensidade da inflamação, que se mostrou mais pronunciada, por volta do sétimo dia, nos grupos AD e PI, em 90% dos casos. Porém, comparando-se os dias de avaliação, dois a dois, os grupos AD e PN apresentavam valores estatisticamente mais significativos. Em relação à análise histológica, foi demonstrado que não havia presença de inflamação em nenhum grupo, e o grupo controle apresentou-se superior aos grupos PN e PI. E, por fim, na análise da contração da ferida em relação à área delimitada da ferida cirúrgica, observou-se que os grupos PN e PI apresentaram melhores resultados quando comparados ao grupo AD. Outro ponto relevante foi a presença de macrófagos, observados já na primeira semana nos grupos PN e PI, enquanto nesse mesmo período não houve nenhum caso no grupo AD.
A6 Chu <i>et al.</i> 2012 ⁽²¹⁾	Nanohybrids of silver particles immobilized on silicate platelet for infected wound healing	Seis grupos foram testados. Foram desenvolvidas plaquetas de silicato em nanoescala contendo nanopartículas de prata (AgNP/NSP) com uma grande área de superfície e elevada eficácia biocida, expressando uma tendência de menor citotoxicidade e baixa genotoxicidade, mostrando-se um ótimo cicatrizante de feridas. A citotoxicidade do AgNP/NSP foi analisada em fibroblastos de prepúcio humano e a indicação de citotoxicidade foi correlacionada diretamente à dose utilizada. Em comparação com outras drogas comerciais, o AgNP/NSP mostrou uma menor tendência à toxicidade em uma concentração de 8,75 ppm de Ag. Utilizou-se do patógeno <i>Staphylococcus aureus</i> (Staph) para promover a infecção das feridas. No modelo de queimadura aguda, a área da ferida no grupo Staph + AgNP/NSP foi significativamente menor do que em qualquer dos outros grupos, e seis deles tinham áreas de ferida significativamente menores nos dias dois, quatro e sete. As feridas tratadas com AQ ou sulfadiazina (SS) também resultaram em áreas de feridas significativamente menores em comparação com os grupos sem tratamento, <i>Estafilococos</i> , Staph + NSP e Staph + Poly-Ag. No entanto, no dia sete, AQ não mostrou uma menor área quando comparado ao tratado com Staph + NSP. O tratamento com NSP mostrou-se, significativamente, melhor do que a cicatrização de feridas com <i>Estafilococos</i> e Staph + Poly-Ag nos dias quatro e sete. Menor área das feridas foi observada no grupo de poli-Ag do que nos grupos não tratados e no grupo com <i>Estafilococos</i> nos dias quatro e sete.

continua...

...continuação

A7 Karavana et al. 2012 ⁽²²⁾	A new approach to the treatment of recurrent aphthous stomatitis with bioadhesive gels containing cyclosporine A solid lipid nanoparticles: <i>in vivo/in vitro</i> examinations	Foi desenvolvida e aplicada <i>in vivo</i> uma formulação em gel de Ciclosporina A carregada com nanopartículas lipídicas sólidas (NLS/CsA-carregado). As observações foram feitas em coelhos, divididos em três grupos, nos quais foram feitas úlceras gengivais para aplicação e análise do produto. A cicatrização das feridas foi estabelecida pela pontuação da taxa de cicatrização da ferida nos dias três, seis, nove e 12, somada às observações histológicas. Os resultados revelaram que nos dias três, seis e nove, as dimensões da área do primeiro grupo (tratado à base de gel) e do segundo grupo (tratado com o gel contendo NLS/CsA-carregado) foram menores do que as do grupo controle. O grupo tratado com o gel contendo NLS/CsA-carregado mostrou uma diminuição no edema. Já no 12º dia, observou-se completa epitelização nos grupos tratados, enquanto no grupo controle observou-se epitelização incompleta. A formulação de gel bioadesivo NLS/CsA-carregado aumentou a taxa de reparação da mucosa significativamente.
A8 Han et al. 2013 ⁽²³⁾	Nitric oxide-releasing nanoparticles accelerate wound healing by promoting fibroblast migration and collagen deposition	A aplicação de nanopartículas de óxido nítrico (NO-NP) <i>in vitro</i> em fibroblasto humano e <i>in vivo</i> em ratos demonstrou que NO-NP estimulou a migração de fibroblastos e de colágeno para a área da ferida, o que não aconteceu com o grupo controle e o grupo com NP. Um dia após a lesão, o grupo de fibroblastos tratados com NO-NP repovoaram significativamente 15% a mais em relação aos outros grupos. Três dias após a lesão, o grupo de fibroblastos tratados com NO-NP exibiu, também, uma melhora de 15% no fechamento da ferida, quando comparado aos demais grupos. A avaliação quanto à expressão gênica de colágenos tipos I e III em fibroblastos humanos mostrou que no grupo de NO-NP o aumento foi significativo comparado aos outros. Observou-se ainda rápida cicatrização da ferida, atingindo o fechamento completo em 12 dias após a cirurgia, diferentemente dos demais grupos. Quanto à angiogênese nas feridas, no grupo tratado com NO-NP, as feridas exibiam vascularização densa e, por volta do sétimo dia, exibia significativamente maiores concentrações do fator de crescimento TGF em contraste com os outros grupos.
A9 Nurhasni et al. 2015 ⁽²⁴⁾	Nitric oxide-releasing poly (lactic-co-glycolic acid)-polyethylenimine nanoparticles for prolonged nitric oxide release, antibacterial efficacy, and <i>in vivo</i> wound healing activity	Feridas de espessura total foram realizadas nos ratos e, em seguida, foram utilizados <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) para desenvolver uma infecção. Os ratos foram divididos em dois grupos: um tratado com Óxido Nítrico – Poli (Ácido Láctico-Co-Glicólico) (PLGA) Polyethylenimine (PEI) NPs (Nanopartículas) NO/PPNPs e outro sem tratamento (controle). Análises realizadas <i>in vivo</i> , com ratos, e <i>in vitro</i> , com fibroblasto de mamífero, mostraram que o NO/PPNPs apresentou potente eficácia bactericida contra (MRSA) e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e mostrou-se capaz de se ligar à superfície das bactérias, dependendo da concentração. As análises mostraram ainda que o NO liberado do NO/PPNPs medeia eficácia bactericida e não é tóxico para células de fibroblastos saudáveis.
A10 Fan et al. 2013 ⁽²⁵⁾	GNPs-CS/KGM as hemostatic first aid wound dressing with antibiotic effect: <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> study	O filme de quitosana/glucomannan konjac (GNP-CS/KGM) modificado mostrou efeitos sinérgicos que ajudaram a parar o sangramento de lesões, além de apresentar boa capacidade antibiótica por adição de gentamicina. Os estudos <i>in vitro</i> para avaliar a atividade antimicrobiana do filme de GNP-CS/KGM modificado contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas</i> revelaram um forte efeito inibidor contra as bactérias mencionadas acima, enquanto o filme de C75K25 teve apenas efeito inibidor contra o <i>Staphylococcus aureus</i> .
A11 Kawai et al. 2011 ⁽²⁶⁾	Calcium-based nanoparticles accelerate skin wound healing	Após a realização das feridas em ratos, foi administrada uma única dose, por via intravenosa, de nanopartículas à base de cálcio e, já nas primeiras 24 horas, mostraram ser capaz de diminuir agudamente o tamanho da ferida aberta via contratatura, no entanto, a taxa de cicatrização foi semelhante à do grupo controle. Quando realizada a aplicação tópica das nanopartículas de cálcio nas feridas, não foi observada alteração significativa da taxa de cicatrização. Na análise <i>in vitro</i> , observou-se um aumento da absorção de cálcio pelos fibroblastos. As nanopartículas, também, aumentaram a taxa de proliferação de fibroblastos. Uma estrutura de colágeno povoado por fibroblastos foi criada para determinar os efeitos da contração celular, quando tratado com CNP.
A12 Kumar et al. 2013 ⁽²⁷⁾	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluation of microporous chitosan hydrogel/nanofibrin composite bandage for skin tissue regeneration	Foram realizados testes <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> utilizando nanopartículas de fibrina misturada a hidrogel de quitosana (CFBs). Foi comprovado o potencial hemostático de CFBs para reforçar a coagulação sanguínea. O CFBs incorporado com 1% e com 2% de fibrina foi comparado com o quitosana e apenas o CFBs incorporado com 2% de fibrina mostrou diferença significativa. Quando comparado com Kaltostat, independentemente da concentração, mostrou uma diferença significativa na coagulação sanguínea. As experiências para avaliar a citotoxicidade foram realizadas em células endoteliais de veia umbilical humana (HUVeC) e ficou provada a natureza não tóxica de CFBs. Os estudos, <i>in vivo</i> , foram realizados em ratos e a cicatrização da ferida foi observada em duas semanas, quando tratados com CFBs.

Quadro 3 – Distribuição dos estudos segundo código, desenho do estudo, população/amostra, intervenção, aplicação e desfecho – Fortaleza, CE, Brasil, 2015.

CÓD.	DESENHO DO ESTUDO	POPULAÇÃO/ AMOSTRA	INTERVENÇÃO	APLICAÇÃO	DESECHO
A1	Ensaio clínico	Ratos (2 grupos)	NANOPARTÍCULA DE PRATA (AgNP)	Injeção Intrapertoneal	Maior velocidade de cicatrização; melhor aparência estética
A2	Ensaio clínico	<i>in vitro</i> cultura de fibroblasto <i>in vivo</i> 1 humano	ACTICOAT FLEX 3	Pensos	Redução do tempo de cura
A3	Ensaio pré-clínico Randomizado	Coelhos (2 grupos) 12 ratos (4 grupos) Célula de fibroblasto humano	NANOFIBRAS DE PVA/COS-AgNP X NANOFIBRAS DE PVA/COS/AgNO ₃	Pensos	Redução do crescimento bacteriano; aumento da velocidade de cicatrização
A4	Ensaio clínico	Ratos (2 grupos)	SULFADIAZINA DE PRATA COM NANO E MICROPARTÍCULAS COM CELULOSE BACTERIANA	Membrana diretamente na ferida	Progressão precoce da reepitelização; atividade antimicrobiana; área de cicatrização mais organizada

continua...

...continuação

A5	Ensaio clínico	60 ratos (3 grupos)	PRATA NANOCRISTALINA ACTCOAT 7 FLEX X PRATA IÔNICA MEPILEX AG	Pensos	Redução da inflamação e contração da ferida em menor tempo
A6	Ensaio clínico	<i>in vitro</i> fibroblasto de prepúcio humano <i>in vivo</i> ratos (7 grupos)	NANOPARTÍCULAS DE PRATA SUPORTADOS EM PLAQUETAS DE SILICATO ESCALA NANOMÉTRICA (AgNP/NSP) COMPARADO À SULFADIAZINA DE PRATA E AO AQUACEL	Pensos	Maior redução da área queimada no mesmo período; melhor efeito terapêutico, revelando um ambiente limpo
A7	Ensaio clínico	<i>in vivo</i> 36 coelhos (3 grupos) <i>in vitro</i> células da mucosa bucal de vaca	CICLOSPORINA A NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS (CSASLNS)	Gel bioadesivo bucal	Alta taxa de reparação tecidual da mucosa
A8	Ensaio clínico	<i>in vitro</i> fibroblastos humanos <i>in vivo</i> ratos (grupo não explícito)	NO-NP (NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO NÍTRICO)	Aplicada suspensão tópica coberta com curativo oclusivo	Menor tempo de cicatrização; recrutamento de fatores de angiogênese
A9	Ensaio clínico	<i>in vivo</i> ratos <i>in vitro</i> fibroblastos de mamífero (grupo não explícito)	NO/PPNPS (OXIDO NITRICO – POLI (ÁCIDO LACTICO-CO-GLICÓLICO) (PLGA) POLYETHYLAMINE (PEI) NPS (NANOPARTÍCULA)	Aplicação tópica com cobertura de gaze estéril	Potente bactericida; acelera a epitelização (redução significativa da área da ferida)
A10	Ensaio clínico Randomizado	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i> ratos (5 grupos)	FILME DE QUITOSANA/ GLUCOMANNAN KONJAC (CS/KGM) INCORPORADO COM NANOPARTÍCULAS DE GENTAMICINA POLI (DEX-GMA/ AAC) (FILME de GNP-CS/KGM)	Filmes com mistura e gaze	Efeito hemostático eficaz; boa capacidade antibiótica
A11	Ensaio clínico	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ratos (grupo não explícito)	NANOPARTÍCULAS À BASE DE CÁLCIO	Administração intravenosa e tópica	Reduz o tamanho da ferida por contratura; aumenta a taxa de proliferação dos fibroblastos
A12	Ensaio clínico	<i>in vitro</i> células endoteliais de veia umbilical e fibroblasto <i>in vivo</i> ratos (4 grupos)	NANOPARTÍCULAS DE FIBRINA MISTURADA COM HIDROGEL DE QUITOSANA (CFBs)	Pensos	Potencializou a coagulação do sangue e a atividade de plaquetas

Quadro 4 – Pontuação do STROBE dos artigos selecionados nesta revisão – Fortaleza, CE, Brasil, 2015.

CÓD.	TÍTULO	STROBE
A1	Silver nanoparticles mediate differential responses in some of liver and kidney functions during skin wound healing	19 itens
A2	Active silver nanoparticles for wound healing	19 itens
A3	Silver nanoparticle/chitosan oligosaccharide/poly (vinyl alcohol) nanofibers as wound dressings: a preclinical study	19 itens
A4	In vitro and in vivo investigation of bacterial cellulose dressing containing uniform silver sulfadiazine nanoparticles for burn wound healing	19 itens
A5	Wound healing using ionic silver dressing and nanocrystalline silver dressing in rats	18 itens
A6	Nanohybrids of silver particles immobilized on silicate platelet for infected wound healing	20 itens
A7	A new approach to the treatment of recurrent aphthous stomatitis with bioadhesive gels containing cyclosporine A solid lipid nanoparticles: in vivo/in vitro examinations	19 itens
A8	Nitric oxide – releasing nanoparticles accelerate wound healing by promoting fibroblast migration and collagen deposition	17 itens
A9	Nitric oxide – releasing poly (lactic-co-glycolic acid) – polyethylenimine nanoparticles for prolonged nitric oxide release, antibacterial efficacy, and in vivo wound healing activity	20 itens
A10	GNPs – CS/KGM as hemostatic first aid wound dressing with antibiotic effect: in vitro and in vivo study	17 itens
A11	Calcium – based nanoparticles accelerate skin wound healing	16 itens
A12	In vitro and in vivo evaluation of microporous chitosan hydrogel/nanofibrin composite bandage for skin tissue regeneration	20 itens

DISCUSSÃO

Dentre os artigos analisados, seis utilizaram curativos à base de nanopartículas de prata (AgNP). Há muitos anos a prata vem sendo utilizada como curativo por possuir capacidade antimicrobiana. Hoje, os curativos à base de prata são bastante populares, podendo esta se apresentar composta, associada a um sal, ou elementar, na forma de nanopartícula, conferindo esse e outros benefícios.

No estudo A1, a utilização de nanopartículas de prata por via intraperitoneal, aplicadas em ratos com feridas, aumentou a velocidade de cicatrização e resultou em uma melhor aparência estética das feridas⁽¹⁶⁾. O estudo A2, com aplicação do produto direto no leito da ferida, em uma queimadura em humano, obteve efeito similar na cicatrização. Os resultados desse estudo foram reforçados pelas observações clínicas do *Plastic Reconstructive Surgery Division of Padua* e mostraram-se coerentes com os dados reportados por outros autores citados nesse estudo, que demonstraram o quanto os curativos à base de AgNP são eficazes na redução do tempo necessário para a reepitelização e da menor exigência de enxerto em comparação com outros tratamentos⁽¹⁷⁾.

Em A3, um ensaio pré-clínico confirmou que as nanofibras de PVA/COS-AgNP aceleraram a velocidade de cicatrização de feridas em relação ao grupo controle (gaze). Durante os primeiros sete dias, as nanofibras de PVA/COS-AgNP permitiram melhor cicatrização de feridas. Uma possível causa pode ser a liberação rápida e constante de AgNP e a excelente capacidade antibacteriana de nanofibras de PVA/COS-AgNP⁽¹⁸⁾.

Muitos são os benefícios que as nanopartículas têm mostrado trazer para a cicatrização de ferida. Porém, a citotoxicidade desses produtos é de grande relevância para torná-los apropriados para sua utilização em humanos, passando a ser um dos focos dos estudos envolvendo produtos com nanopartículas.

No estudo A3, foram utilizadas várias concentrações dos produtos em fibroblastos da pele humana e foi identificada viabilidade celular diminuída significativamente quando os fibroblastos foram incubados com concentrações mais elevadas (0,8-1,0 mg/ml) do meio de extração, a partir de nanofibras de PVA/COS-AgNO₃, quando comparada com o controle. Apesar disso, nenhuma citotoxicidade significativa foi observada em qualquer concentração com os PVA/COS-puro e com as nanofibras de PVA/COS-AgNP⁽¹⁸⁾.

Contudo, apesar de muitos estudos analisarem a citotoxicidade do produto e garantirem por meio de testes a ausência ou baixa citotoxicidade, é importante destacar que foram feitos *in vitro*, em condições bem diferentes daquelas encontradas em uma ferida, portanto, deve-se considerar que o efeito observado *in vitro* pode não corresponder diretamente à situação real. *In vivo*, muitos fatores podem interferir na ação da prata, como a possível presença de ânions do exsudato, proteínas e biofilmes. Tanto sob um ponto de vista celular quanto bioquímico, clinicamente, a tolerância à citotoxicidade é maior do que a observada nos sistemas *in vitro*⁽²⁸⁾.

Além disso, o estudo A3 indicou a aceitabilidade de nanofibras PVA/COS-AgNP para administração transdérmica

de drogas e importante atividade antibacteriana, inibindo significativamente o crescimento de bactérias de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*⁽¹⁸⁾.

Dentre alguns fatores que interferem na cicatrização, há a infecção, que retarda ou impede que a cicatrização aconteça. Por isso, é necessária a existência de curativos à base de materiais que garantam a ação antibacteriana e testes que comprovem sua eficácia. Em grandes queimados, o metabolismo apresenta-se alterado devido à reação inflamatória sistêmica, podendo cursar em infecção da área queimada, o que compromete a cicatrização. A aplicação de pensos de nanopartículas de prata tem promovido um ambiente próprio para a reepitelização, mostrando-se eficaz na prevenção e no tratamento de áreas contaminadas⁽²⁹⁾.

Alguns trabalhos trazem resultados que reforçam essa ação antibacteriana de curativos contendo nanopartículas de prata. Em A4, a utilização de cobertura de celulose bacteriana contendo nanopartículas de prata (BC-SSD) demonstrou excelentes resultados contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, além de alta eficácia de BC-SSD em suspensão na cicatrização de queimadura de espessura parcial⁽¹⁹⁾.

Em A5, pesquisadores realizaram testes com curativos oclusivos impregnados de prata iônica (PI) e prata nanocristalina (PN), em ratos, e reforçaram os resultados dos artigos aqui discutidos, considerando que houve melhor contração das feridas nos grupos PN e PI quando comparados ao grupo AD, além da presença de macrófagos, observados já na primeira semana nos grupos PN e PI. Os macrófagos são importantes no processo de cicatrização, pois eles secretam as proteases, liberam substâncias vasoativas e fatores de crescimento que controlam a proliferação celular. Foi comprovada ainda a eficácia do uso de pensos com prata em feridas não infectadas, mostrando que houve uma melhora na cura em grupos PI e PN, em comparação com o grupo de controle (AD), contrariando os resultados de outro autor citado em seus estudos⁽²⁰⁾.

Na pesquisa A6, o uso de plaquetas de silicato em nanoescala contendo nanopartículas de prata (AgNP/NSP) apoiou as evidências apresentadas, indicando resultados favoráveis, como redução da área da ferida, menor citotoxicidade, baixa genotoxicidade e melhor efeito terapêutico no controle da infecção, mostrando-se um ótimo cicatrizante de feridas⁽²¹⁾.

Os artigos encontrados por esta revisão sistemática não se restringiram à pesquisa de produtos à base de nanopartículas de prata. Com a utilização dessa nanotecnologia, outros produtos também estão sendo estudados em escala nanométrica para o desenvolvimento de novas coberturas, mostrando-se promissores, como exposto a seguir.

Em A7, a utilização de Ciclosporina A em gel carregadas com nanopartículas lipídicas sólidas (NLS/CsA-carregado) favoreceu a redução da área da ferida oral em comparação com o grupo de controle e aumentou a taxa de reparação da mucosa significativamente⁽²²⁾.

O aumento da velocidade de cicatrização, também, foi analisado por A8, no qual foi utilizado um curativo de nanopartículas de óxido nítrico (NO-NP). Ao aplicar este produto *in vitro* em fibroblasto humano e *in vivo* em ratas, foram observados aumento da deposição de colágeno durante a

cicatrização de feridas, rápida progressão no fechamento da ferida e melhores taxas de angiogênese⁽²³⁾.

Juntos, os dados sugerem que o NO-NP aumenta a cicatrização da ferida, facilitando a migração celular e a deposição de colágeno. Dessa forma, o Óxido Nítrico associado à nanopartículas vem se mostrando um importante produto para a cicatrização de feridas em vários aspectos. Conforme observado no estudo A8, ele aumenta a velocidade de cicatrização e o recrutamento de fatores angiogênicos⁽²³⁾.

Em outro estudo, A9, foram avaliados os benefícios quanto à aceleração da epitelização e da sua capacidade bactericida. As análises foram realizadas *in vivo*, com ratos, e *in vitro*, com fibroblasto de mamífero, utilizando Óxido Nítrico – Poli (Ácido Láctico-Co-Glicólico) (PLGA) Polyethylamine (PEI) NPs (Nanopartículas) (NO/PPNPs), sendo comprovada a ação bactericida do NO/PPNPs contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa*⁽²⁴⁾, conforme destacado em demais estudos com uso de nanopartículas^(19,21).

O grupo controle apresentou edema, ulceração e abundância de células inflamatórias mononucleares com profundo infiltrado inflamatório, enquanto o grupo tratado com NO/PPNP apresentou aumento do número de fibroblastos-*like* e diminuição das células inflamatórias mononucleares com estruturas da pele cicatrizadas semelhantes à epiderme saudável. Assim, esse estudo comprovou que o NO/PPNPs acelera a cicatrização e a epitelização em ferida infectada por MRSA. Portanto, a cura da ferida, observada com esse produto, pode ser atribuída tanto ao efeito bactericida quanto ao favorecimento da cicatrização de feridas pelo NO⁽²⁴⁾.

Outros autores também se interessaram por estudar a ação bactericida, conforme estudo A10, o qual analisou produtos como filme de quitosana/glucomannan konjac (GNP-CS/KGM), incorporado com nanopartículas de gentamicina poli (dex-GMA/AAC), e identificou boa capacidade antibiótica, além de efeito hemostático, encurtando o tempo de hemorragia e reduzindo, significativamente, o volume em relação ao grupo controle⁽²⁵⁾.

A11 avaliou o efeito de nanopartículas de cálcio (CNP), na cicatrização de feridas, em ratos, pelo uso tópico e intravascular. Na análise *in vitro*, dessas nanopartículas, observou-se um aumento da absorção de cálcio pelos fibroblastos e elevação da taxa de proliferação de fibroblastos⁽²⁶⁾.

Por fim, os resultados do estudo A12, realizado mediante uso de nanopartículas de fibrina misturada a hidrogel de quitosana (CFBs), por meio de testes *in vivo* e *in vitro*, reforçaram as

evidências da contribuição da utilização de produtos à base de nanopartículas para acelerar o processo de coagulação sanguínea, promoção da ativação plaquetária e cicatrização da ferida⁽²⁷⁾.

A vantagem de usar fibrina em nanoformulação é devido à matriz biomimética ideal, na qual as porções ativas de fibrina estão prontas para a ativação de plaquetas, induzindo, assim, um rápido processo de cicatrização⁽²⁷⁾.

Ao final desta discussão, os resultados dos estudos sugerem evidências de que coberturas à base de nanopartículas mostram-se eficazes e benéficas.

O enfermeiro, como profissional de saúde mais envolvido nos cuidados ao paciente portador de ferida, deve sempre estar atualizado sobre novas tecnologias disponíveis para o tratamento de feridas, buscando soluções de coberturas que garantam a melhor recuperação das lesões e prevenções de complicações, proporcionando maior conforto e qualidade de vida para o paciente, além de participar das decisões institucionais para aquisição e indicação de produtos, considerando a sua eficácia e a segurança do paciente.

Destaca-se que, em geral, os estudos incluídos nesta revisão são incipientes, considerando-se que a maioria restringe-se a fases experimentais da pesquisa, pois, na busca em bases de dados utilizadas para esta Revisão Sistemática, dificilmente se encontrou aplicação em seres humanos. Necessita-se, assim, de novos estudos na prática clínica para validação e disponibilização de produtos envolvendo nanopartículas, o que limita a generalização dos resultados.

Como limitações desta revisão sistemática, foram consideradas as restrições do período de publicação dos estudos e das bases de dados utilizadas na estratégia de busca utilizada.

CONCLUSÃO

Tomando por base os artigos analisados, pode-se afirmar que os curativos contendo nanocompostos são bastante promissores e mostram-se uma ótima opção terapêutica na cicatrização de feridas. Maior velocidade de cicatrização, redução da ferida por contração, efeito hemostático, ação bactericida, baixa citotoxicidade, dentre outros, foram os resultados alcançados e/ou confirmados nos estudos.

Apesar de ter sido demonstrado, nesta revisão sistemática, que os produtos à base de nanopartículas apresentam vantagens relevantes no tratamento de feridas, foi evidenciada lacuna de pesquisas com seres humanos, apontando para indicação de novos estudos para a aplicação na prática clínica com segurança.

RESUMO

Objetivo: Analisar, com base nas evidências científicas, os efeitos dos curativos à base de nanopartículas no processo de cicatrização de feridas em animais e células humanas *in vitro*. **Método:** Revisão sistemática da literatura realizada nas bases de dados LILACS, PubMed e Science Direct. Os artigos foram selecionados e avaliados quanto ao nível de evidência pela aplicação do STROBE. **Resultados:** A amostra foi composta por 12 artigos. A aplicação dos produtos se deu em feridas cirúrgicas, queimaduras, feridas infectadas e úlceras gengivais em animais de laboratório, além de alguns testes *in vitro*, demonstrando que os curativos à base de nanopartículas aumentaram a velocidade de cicatrização, possuíam boa capacidade antibacteriana e não eram citotóxicos, dentre outras vantagens. **Conclusão:** Tomando por base os artigos analisados, pode-se afirmar que os curativos contendo nanocompostos são bastante promissores e mostram-se como uma ótima opção terapêutica na cicatrização de feridas.

DESCRITORES

Ferimentos e Lesões; Nanopartículas; Cicatrização; Cuidados de Enfermagem; Revisão.

RESUMEN

Objetivo: Analizar, con fundamento en las evidencias científicas, los efectos de los apósitos a base de nanopartículas en el proceso de cicatrización de heridas en animales y células humanas *in vitro*. **Método:** Revisión sistemática de la literatura realizada en las bases de datos LILACS, PubMed y Science Direct. Los artículos fueron seleccionados y evaluados en cuanto al nivel de evidencia por la aplicación del STROBE. **Resultados:** La muestra estuvo compuesta de 12 artículos. La aplicación de los productos se dio en heridas quirúrgicas, quemaduras, heridas infectadas y úlceras en la encía en animales de laboratorio, además de algunas pruebas *in vitro*, demostrando que los apósitos a base de nanopartículas aumentaron la velocidad de cicatrización, tenían buena capacidad antibacteriana y no eran citotóxicos, entre otras ventajas. **Conclusión:** Tomando como base los artículos analizados, se puede afirmar que los apósitos conteniendo nanocompuestos son bastante prometedores y se muestran como una excelente opción terapéutica en la cicatrización de heridas.

DESCRIPTORES

Heridas y Lesiones; Nanopartículas; Cicatrización de Heridas; Atención de Enfermería; Revisión.

REFERÊNCIAS

1. Côrtes SMS. O Tratamento de ferida: um artigo de revisão. Rev Divulg Cien Sena Aires. 2013;2(1):55-64.
2. Farina Junior JA, Almeida EFC, Garcia FL, Lima RVKS, Marques RR, Cologna MHT. Tratamento multidisciplinar de feridas complexas. Proposta de Criação de "Unidade de Feridas" no Hospital das Clínicas da FMRP-USP [editorial]. Medicina (Ribeirão Preto). 2013;46(4):355-60.
3. Videres ARN, Vasconcelos TC, Oliveira DCL, Pimenta EF, Sampaio TC, Simpson CA. Fatores estressores e estratégias de coping de pacientes hospitalizados em tratamento de feridas. Rev Rene. 2013;14(3):481-92.
4. Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares. Parte II. An Bras Dermatol. 2003;78(5):525-42.
5. Tavares WS, Silva RS. Curativos utilizados no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. Rev Bras Queimaduras. 2015;14(4):300-6.
6. Schulz PA. Nanomateriais e a interface entre nanotecnologia e ambiente. Visa Deb. 2013; 1(4):53-8.
7. Ahamed M, Alsali MS, Siddiqui MKJ. Silver nanoparticle applications and human health. Clin Chim Acta. 2010;411(23-24):1841-8.
8. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. Biotechnol Adv. 2009;27(1):76-83.
9. Ferreira AM, Bogamil DDD, Tormena PC. O enfermeiro e o tratamento de feridas: em busca da autonomia do cuidado. Arq Ciênc Saúde. 2008;15(3):103-5.
10. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN n. 0501, de 9 de dezembro de 2015. Regulamenta a competência da equipe de enfermagem no cuidado às feridas e dá outras providências [Internet]. Brasília: COFEN; 2015 [citado 2016 ago. 14]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-05012015_36999.html
11. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. Epidemiol Serv Saúde. 2014;23(1):183-4.
12. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Rev Bras Fisioter. 2007;11(1):83-9.
13. Silva CG, Crossetti MGO. Curativos para tratamentos de feridas operatórias abdominais: uma revisão sistemática. Rev Gaúcha Enferm [Internet]. 2012 [citado 2015 jun. 5];33(3):182-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rngen/v33n3/24.pdf>
14. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club. 1995;123(3):A12-3.
15. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. Rev Saúde Pública [Internet]. 2010 [cited 2015 June 10];44(3):559-65. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/en_21.pdf
16. Hendi A. Silver nanoparticles mediate differential responses in some of liver and kidney functions during skin wound healing. J King Saud Univ Sci. 2011;23(1):47-52.
17. Rigo C, Ferroni L, Tocco I, Roman M, Munivrana B, Gardin C, et al. Active silver nanoparticles for wound healing. Int J Mol Sci. 2013;14(3):4817-40.
18. Li C, Fu R, Yu C, Li Z, Guan H, Hu D, et al. Silver nanoparticle/chitosan oligosaccharide/poly (vinyl alcohol) nanofibers as wound dressings: a preclinical study. Int J Nanomedicine. 2013;8(1):4131-45.
19. Wen X, Zheng Y, Wu J, Yue L, Wang C, Luan J, et al. In vitro and in vivo investigation of bacterial cellulose dressing containing uniform silver sulfadiazine nano particles for burn wound healing. Progress in Natural Science: Materials International [Internet] 2015 [cited 2015 Jun 10]. 25(3): 197-203. Available from: doi.org/10.1016/j.pnsc.2015.05.004.
20. Prestes MA, Ribas CAPM, Ribas Filho JM, Moreira LB, Boldt ABW, Brustolin EV, et al. Wound healing using ionic silver dressing and noncrystalline silver dressing in rats. Acta Cir Bras. 2012;27(11):761-7.
21. Chu CY, Peng FC, Chiu YF, Lee HC, Chen CW, Wei JC, et al. Nanohybrids of silver particles immobilized on silicate platelet for infected wound healing. PLoS One [Internet]. 2012;7(6):e38360. DOI: 10.1371/journal.pone.0038360.
22. Karavana SY, Gökçe EH, Rençber S, Özbal S, Pekçetin C, Güneri P, et al. A new approach to the treatment of recurrent aphthous stomatitis with bioadhesive gels containing cyclosporine A solid lipid nanoparticles: in vivo/in vitro examinations. Int J Nanomedicine. 2012;7:5693-704.
23. Han G, Nguyen LN, Mancherla C, Chi Y, Friedman JM, Nosanchuk JD, et al. Nitric oxide-releasing nanoparticles accelerate wound healing by promoting fibroblast migration and collagen deposition. Am J Pathol. 2012;180(4):1465-73.

24. Nurhasni H, Cao J, Choi M, Kim I, Lee BL, Jung Y, et al. Nitric oxide-releasing poly(lactic-co-glycolic-acid)-polyethylenimine nanoparticles for prolonged nitric oxide release, antibacterial efficacy, and "in vivo" wound healing activity. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:3065-80.
25. Fan L, Cheng C, Qiao Y, Li F, Li W, Wu H, et al. GNPs-CS/KGM as hemostatic first aid wound dressing with antibiotic effect: in vitro and in vivo study. *PLoS One*. 2013;8(7): e66890. DOI: 10.1371/journal.pone.0066890.
26. Kawai K, Larson BJ, Ishise H, Carre AL, Nishimoto S, Longaker M, et al. Calcium-based nanoparticles accelerate skin wound healing. *PLoS One*. 2011;6(11):e27106. DOI: 10.1371/journal.pone.0027106.
27. Kumar SPT, Rai NM, Praveen G, Chennazhi KP, Nair SV, Jayakumar R. In vitro and in vivo evaluation of microporous chitosan hydrogel/nanofibrin composite bandage for skin tissue regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2013;19(3-4):380-92. DOI: 10.1089/ten.TEA.2012.0376
28. Ovington L. Silver: fact or fiction? Utilizing the antibacterial mechanisms of silver in wound care. *Ostomy Wound Manag*. 2004;50(9a Suppl):S1-10.
29. Campos DLP, Fragadolli LV, Gimenes GA, Ruiz RO, Orgaes FS, Gonella HA. Uso de curativo com prata nanocristalina sobre enxerto em malha em queimaduras colonizadas por cepas multirresistentes. *Rev Bras Cir Plast*. 2009;24(4):471-8.

