

FIBRAS ELETROFIADAS COMO CURATIVOS INTELIGENTES PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS NA PELE

DOI: 10.22533/at.ed.5282313128

Danilo Martins dos Santos

Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA), Embrapa Instrumentação, São Carlos – SP

Kelcilene Teodoro da Silva

Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA), Embrapa Instrumentação, São Carlos – SP

Paulo Augusto Marques Chagas

Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA), Embrapa Instrumentação, São Carlos – SP
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos – SP

Vítor Paulo Vieira da Costa

Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA), Embrapa Instrumentação, São Carlos – SP
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos – SP

Luis Fernando Rocha Oliveira

Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA), Embrapa Instrumentação, São Carlos – SP
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos – SP

Daniel Souza Correa

Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA), Embrapa Instrumentação, São Carlos – SP
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos – SP

8.1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, tendo como função proteger os tecidos internos contra a ação de microrganismos, agentes térmicos e químicos, além de manter a homeostase.¹ A pele é composta por duas camadas distintas, denominadas epiderme e derme, as quais são sustentadas pela hipoderme (Fig. 8.1).^{1,2} A epiderme é a camada mais externa da pele, sendo formada principalmente por queratinócitos. A derme está localizada logo abaixo da epiderme e é constituída pela matriz extracelular (MEC) e rede de fibras colágenas, além de células residentes tais como macrófagos, adipócitos e fibroblastos.¹ Na pele são observadas também vasos sanguíneos,

nervos sensoriais e estruturas acessórias tais como glândulas, pelos e músculo eretor dos pelos.³ A hipoderme, por sua vez, é formada por tecido conjuntivo frouxo e não faz parte da pele, sendo responsável pela fixação da derme à musculatura subjacente ou ao osso.¹

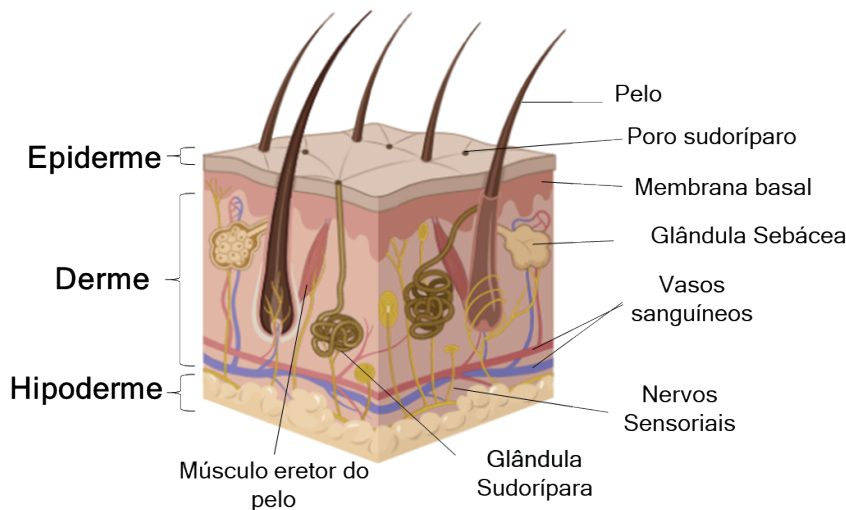


Figura 8.1. Representação esquemática simplificada da estrutura da pele humana mostrando a camada superior de barreira epidérmica e a camada dérmica, as quais são sustentadas pela hipoderme. São apresentados também outros componentes da pele tais como vasos sanguíneos, nervos sensoriais e estruturas acessórias incluindo glândulas, pelos e músculo eretor dos pelos. Adaptada da referência ⁴ sob os termos da licença Creative Commons 3.0 Unported (CC BY-NC-ND 3.0). Copyright 2008 Elsevier.

As feridas de pele correspondem à situação na qual há ruptura da estrutura anatômica desse órgão, impedindo a região afetada de desempenhar seu papel biológico, e podem ser classificadas em duas categorias principais: (i) feridas agudas, as quais podem ser causadas por procedimentos cirúrgicos, traumas, irradiações, escoriações e queimaduras superficiais, geralmente se recuperando rapidamente, seguindo os mecanismos naturais de recuperação de feridas, e (ii) feridas crônicas, que são ocasionadas por doenças específicas incluindo úlceras diabéticas, úlceras de pressão e úlceras venosas de perna, o que altera a fisiologia do organismo, impedindo a recuperação e facilitando infecções diversas.^{5,6} Dependendo da dimensão da ferida, a pele apresenta capacidade de autorregeneração, mas em caso de lesão que provoque a perda de área extensa de pele, é necessário a aplicação de tratamentos que auxiliem no processo de regeneração (maiores detalhes no Capítulo 7) desse órgão.⁷

O tratamento de lesões de pele geralmente envolve a limpeza do leito da ferida, o desbridamento (ou remoção de tecido inviável) e, dependendo da extensão, aplicação de curativo para proteger a ferida de infecções e estimular o processo de cicatrização.⁷⁻⁹ O curativo ideal deve ser atóxico, não alergênico, oferecer proteção física e contra infecções, aliviar a dor e permitir a troca gasosa e a permeação de nutrientes.¹⁰ Adicionalmente, o

curativo deve ser capaz de manter o equilíbrio de umidade, temperatura e pH no leito da ferida.^{11,12} Os materiais empregados em curativos também devem apresentar degradação controlada, propriedades mecânicas adequadas que permitam a manipulação, aplicação e remoção, bem como capacidade de estimular o processo de regeneração tecidual.¹² Embora muitos avanços tenham sido realizados nos últimos anos, diversos desafios necessitam ser superados para a produção de curativos com propriedades otimizadas.

Os curativos podem ser classificados, em função da atividade, como passivos, interativos, avançados e inteligentes,^{10,13} e a escolha de qual tipo a ser usado deve considerar as características da lesão, *i.e.*, se a lesão é superficial ou profunda, se é seca ou se libera grande quantidade de exsudados, se está infectada ou não, de modo a proporcionar a regeneração do tecido lesado da maneira mais rápida e efetiva. Curativos passivos proporcionam proteção mecânica da ferida, porém não são capazes de manter o equilíbrio de umidade na região lesionada e não participam do processo de regeneração tecidual.¹⁰ A gaze é atualmente o curativo passivo mais utilizado em função do baixo custo e acessibilidade.¹³ Já os curativos interativos são capazes de manter o equilíbrio de umidade e temperatura no leito da ferida, além de permitirem a permeação de gases e atuarem como barreira à penetração de microrganismos, condições que propiciam a regeneração mais efetiva da região lesionada.^{10,14} Por outro lado, os curativos avançados são capazes de controlar o ambiente do leito da ferida e liberar compostos ativos que previnem infecções e/ou estimulam o processo de regeneração tecidual.^{13,14} Já os curativos inteligentes proporcionam não apenas a proteção da ferida, mas permitem o controle da liberação de compostos ativos por estímulos externos (*e.g.*, luz, campo magnético, ultrassom) e internos (*e.g.*, pH) e podem integrar diferentes tipos de (bio)sensores para monitoramento em tempo real e tratamento ativo da lesão.^{10,15}

Na última década, a técnica de eletrofiação tem possibilitado o desenvolvimento de mantas de fibras dispostas de forma orientada ou randômica.¹⁶ O interesse em tais estruturas para aplicação como curativos no tratamento de lesões de pele vem crescendo em função da versatilidade, em termos de composição e estruturas, além da elevada razão área superfície/volume e porosidade, o que possibilita a permeação de gases, o transporte de nutrientes e a manutenção do equilíbrio de umidade no leito da ferida.¹⁴ Esses materiais também exibem arquitetura similar à MEC da pele e propriedades mecânicas que podem ser moduladas, de modo a encontrar os requisitos necessários para aplicação como curativo.¹³ Adicionalmente, membranas bicamadas podem ser preparadas pela técnica de eletrofiação, de modo a apresentar estrutura formada por uma camada densa, a qual tem como função proteger a ferida dos danos físicos e da penetração de patógenos, e por uma camada porosa, a qual permite a absorção de exsudatos e manutenção do equilíbrio de umidade no leito da ferida bem como a permeação de gases e nutrientes para a efetiva regeneração da pele.^{17,18} Além disso, as plataformas preparadas pela técnica de eletrofiação podem ser utilizadas como dispositivos de administração controlada e sustentada de compostos ativos

capazes de prevenir a infecção de pele e estimular o processo de regeneração tecidual.^{16,19} Essas estruturas também podem integrar (bio)sensores que permitem o monitoramento do processo de cicatrização, auxiliando, portanto, no tratamento efetivo e personalizado do paciente.^{10,15,20}

Neste capítulo serão discutidos os avanços recentes no desenvolvimento de curativos utilizando a técnica de eletrofiação, com ênfase à modalidade dos curativos inteligentes. Serão abordados sistemas que possibilitam a liberação controlada de compostos ativos por estímulos internos e externos. Também serão apresentados sistemas que possibilitam o monitoramento do processo de cicatrização e tratamento ativo da lesão. Por fim, serão discutidos os desafios e perspectivas futuras do uso da técnica de eletrofiação no desenvolvimento de curativos inteligentes.

8.2 CURATIVOS INTELIGENTES À BASE DE FIBRAS ELETROFIADAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTOS BIOATIVOS

O efeito terapêutico de um fármaco é desejado e alcançado a partir de um perfil de liberação específico. Alguns fatores como o local de aplicação, o tempo de exposição, bem como a taxa de liberação necessitam estar em sincronia para que haja efeito terapêutico de um composto ativo.²¹ As nanofibras preparadas pela técnica de eletrofiação têm sido amplamente estudadas no desenvolvimento de sistemas carreadores de compostos ativos em função da versatilidade em termos de estrutura e composição, possibilitando, portanto, a modulação da taxa de liberação do componente terapêutico. Adicionalmente, as nanofibras preparadas pela técnica de eletrofiação permitem a incorporação de múltiplos compostos ativos para atuarem como um sistema de liberação. O controle do processo de liberação pode ser realizado por meio de estímulos internos e/ou externos²² conforme ilustrado na Figura 8.2, os quais serão discutidos nos próximos tópicos.

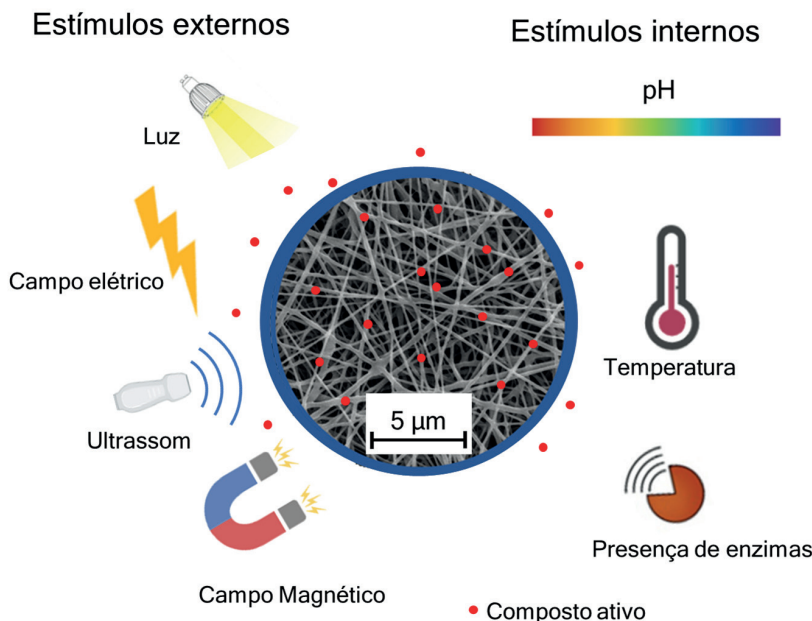


Figura 8.2. Representação esquemática dos principais tipos de estímulos internos e externos utilizados no controle da liberação de compostos ativos em sistemas inteligentes de liberação controlada à base de fibras eletrofiadas.

8.2.1 Sistemas de liberação controlados por estímulos internos

Sistemas inteligentes de liberação controlados por estímulos internos se baseiam em alterações no corpo humano tais como mudanças de temperatura, alterações no pH, e presença de enzimas. Essa estratégia torna-se interessante para que a liberação ocorra localmente, melhorando a entrega do composto ativo e em uma quantidade controlada, minimizando, portanto, efeitos colaterais.²³

8.2.1.1 Liberação controlada pelo pH

O pH é um dos parâmetros mais frequentemente estudados para controlar a liberação de drogas a partir de plataformas formadas por nanofibras eletrofiadas.^{24,25} Por exemplo, o método de eletrofiação foi utilizado no preparo de curativos formados por nanofibras à base de copolímero de ácido metacrílico-metil acrilato incorporadas com nitrofurazona, um agente fungicida e bactericida.²⁶ O perfil de liberação do composto ativo a partir das fibras foi controlado pela influência do pH do meio na dissolução do copolímero, sendo observado a liberação rápida em valores de pH maiores que 7, o qual é característico de feridas de pele contaminadas, indicando, portanto, o grande potencial de aplicação dessas estruturas em curativos de pele.

8.2.1.2 Liberação controlada pela temperatura

Sistemas nanocarreadores controlados por temperatura são regidos pela mudança nítida não linear nas propriedades de pelo menos um de seus componentes devido à variação de temperatura no local de aplicação.^{24,25} Nanofibras eletrofiadas como sistemas de liberação controlados por temperatura têm sido propostos como curativos para o tratamento de lesões de pele.^{27–31} Tais plataformas geralmente são produzidas a partir de polímeros termorresponsivos (e.g., poli(N-vinilcaprolactama),²⁹ poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM)²⁸) em que as cadeias poliméricas alteram suas conformações de acordo com a temperatura do meio, resultando, assim, na liberação de compostos ativos. Um sistema termorresponsivo de liberação de fármaco voltado para aplicação como curativo foi preparado pela eletrofição de soluções à base dos polímeros poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) e poli(L-ácido láctico-co-ε-caprolactona) (PLCL) contendo o antibiótico ciprofloxacina.³² A liberação do composto ativo foi controlada pela temperatura, sendo observado que na temperatura de 32 °C, o processo de liberação se deu de forma lenta e sustentada por um período superior a 200 h. Essa condição de liberação proporcionou o aumento na eficácia do processo de cicatrização conforme demonstrado por ensaios *in vivo* em ratos.

8.2.1.3 Liberação controlada pela presença de enzimas

As enzimas apresentam grande potencial para o preparo de curativos multifuncionais complexos devido à possibilidade de controlar a liberação e promover o processo de cicatrização de feridas.³³ A partir desta perspectiva, foi proposto um curativo teranóstico composto por nanofibras eletrofiadas de poliuretano (PU) contendo uma pró-droga à base de ciprofloxacina (Pro-Cip) e uma sonda cromogênica (H-Cy) capaz de monitorar e inibir a infecção da ferida simultaneamente.³⁴ Estudos *in vitro* demonstraram que o curativo apresentou inativação eficiente (100 ± 4% de redução) contra a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* dentro de 4 horas de contato, proporcionando uma detecção visual da infecção da ferida através de uma simples mudança de cor de amarelo para verde e para vermelho. Esses resultados foram atribuídos à ativação de H-Cy e Pro-Cip via hidrólise de suas ligações éster catalisadas pela lipase, uma enzima extracelular secretada por bactérias. Além disso, o curativo foi altamente seletivo, pois só mudou de cor e liberou a droga ativa (ciprofloxacina) apenas na presença de certas bactérias patogênicas secretoras da enzima lipase como a *P. aeruginosa*. Nenhuma mudança de cor e citotoxicidade foram observadas quando o curativo foi incubado na ausência de bactérias e na presença de fibroblasto dérmicos humanos. O sistema proposto é promissor, visto que pode minimizar o surgimento de resistência bacteriana associada ao uso excessivo de antibióticos e evitar citotoxicidade desnecessária para as células da pele.

8.2.2 Sistemas de liberação controlados por estímulos externos

Por estímulos externos entendem-se os estímulos que não são provenientes do organismo em que o sistema de liberação é aplicado, ocorrendo de maneira independente em relação aos processos biológicos. Estes sistemas de liberação são vantajosos especialmente para o tratamento de feridas infectadas, pois permitem a liberação sob demanda de compostos ativos capazes de inibir o desenvolvimento de microrganismos na região lesionada. Como exemplos de estímulos externos, pode-se citar a exposição à luz (e.g., UV, IR próximo),³⁵⁻³⁸ a campos eletromagnéticos,³⁵⁻³⁹ irradiação de ultrassom,^{25,35,36,38} ou mesmo a um estresse mecânico^{36,37} (como estiramento ou compressão do material). Tais mecanismos serão discutidos nas seções a seguir.

8.2.2.1 Sistemas controlados por luz

Sistemas de liberação inteligentes controlados por irradiação de luz oferecem muitas vantagens em relação àqueles que dependem de estímulos internos, devido à facilidade de manuseio e ao controle preciso do horário e local do tratamento. Muitos sistemas de entrega inteligente responsivos à luz liberam seu conteúdo de droga após excitação por luz ultravioleta ou visível. Estes comprimentos de onda, no entanto, não apresentam boa penetração em tecidos biológicos, enquanto comprimentos de onda do infravermelho próximo (NIR, 650-900nm) são inócuos e conseguem facilmente penetrar os tecidos vivos.³⁵ A luz IV, portanto, também é estudada para liberação de drogas.³⁵

Nanofibras compósitas de poli(álcool vinílico) (PVA), nanopartículas de conversão ascendente dopada com lantanídeo (UCNPs) e conjugados de levofloxacina cliváveis por irradiação na região do UV foram propostas como sistema de liberação controlada para o tratamento de infecções em feridas.⁴⁰ Nesse caso, após a irradiação com luz NIR, os UCNPs excitados emitem radiação UV em torno de 365 nm, que por sua vez induz a clivagem da ligação o-nitrobenzil (ONB) dos conjugados de levofloxacina na fibra de PVA, levando à liberação controlada do fármaco. Observou-se que a liberação foi desencadeada apenas sob irradiação NIR e UV, sem efeito no escuro. Além disso, as plataformas apresentaram efeito antibacteriano contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Em estudo similar, nanofibras de PVA incorporadas com nanopartículas de ouro foram propostas como curativos com atividade bactericida devido à produção de calor quando irradiados com laser de comprimento de onda de 808 nm.⁴¹

Em outro estudo, nanofibras eletrofiadas de policaprolactona (PCL) decoradas com nanogéis impregnados com nanopartículas de prata (AgNPs) foram utilizadas como sistema de liberação de AgNPs controlado por irradiação de luz em 405 nm.⁴² Nesse sistema, a incidência de luz excita a banda plasmônica das AgNPs, resultando na degradação da estrutura do nanogel e, por consequência, na liberação das AgNPs. Esse comportamento resultou em atividade antimicrobiana expressiva em relação às bactérias *Staphylococcus*

aureus e *Escherichia coli*, o que torna a plataforma proposta promissora como curativo inteligente ativado pela luz.

8.2.2.2 Sistemas de liberação controlados por campo elétrico

Campos elétricos fracos externos (cerca de 1,5 V/cm)³⁹ podem ser empregados para permitir a liberação de droga sob demanda por meio de uma variedade de mecanismos. Mais comumente, o campo elétrico aplicado é usado para promover uma reação química (processo redox) reversível que pode alterar temporariamente a composição química de um veículo de entrega promovendo a liberação da droga.⁴³ No caso de polímeros condutores, a aplicação do campo elétrico pode resultar em alterações nas conformações das cadeias poliméricas, alterando a taxa de liberação da droga.²⁵ Em nanocompósitos condutores, a presença de campo elétrico pode promover movimentação de cargas elétricas ou grupos polarizáveis, fazendo com que o material altere sua estrutura para se alinhar com o campo, ou para afastar grupos de carga similar.⁴⁴ Por exemplo, nanofibras compósitas eletro-responsivas carreadora de fármacos foram preparadas pela eletrofiação de PVA, poli(ácido acrílico) (PAA) e nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNTs).⁴⁴ Nesse estudo, o aumento da voltagem resultou em aumento da ionização dos grupos ácido carboxílico no PAA, o que induziu a repulsão eletrostática e intumescimento das fibras, levando, assim, a uma liberação mais rápida da droga.

8.2.2.3 Sistemas de liberação controlados por campo magnético

A aplicação de campos magnéticos estáticos e alternados para estimular a liberação de compostos ativos tem demonstrado grande potencial para promover maior controle do processo de liberação.⁴³ Por exemplo, fibras magnéticas ocas à base de policaprolactona e nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4 NPs) incorporadas com o antifúngico cetoconazol foram preparadas por eletrofiação coaxial.⁴⁵ No estudo de liberação do fármaco, um campo magnético auxiliar externo (CMAE) foi gerado em torno de um frasco contendo as fibras magnéticas submersas em tampão fosfato (PBS, pH = 7,4). Outro conjunto de experimentos controle foi conduzido sem aplicação do CMAE. A aplicação do CMAE em torno das fibras magnéticas ocas induziu maior liberação do fármaco quando comparada às amostras não expostas ao campo. Esse comportamento foi atribuído ao movimento intensificado das nanopartículas de Fe_3O_4 , o qual leva à geração de calor e, portanto, à degradação da matriz polimérica e maior velocidade de liberação do composto ativo. O sistema proposto se mostrou promissor no tratamento de infecções fúngicas, o que pode ser útil no cuidado de feridas crônicas, por exemplo.

8.2.2.4 Sistemas de liberação controlados por ultrassom

Ondas ultrassônicas podem desencadear remotamente a liberação de drogas por meio de efeitos térmicos ou mecânicos gerados por fenômenos de cavitação ou forças de convecção acústica.^{43,46,47} Nanofibras à base de alginato de sódio/poli(óxido de etileno) incorporadas com o antibiótico ciprofloxacina foram propostas como sistema de liberação controlado por incidência de ultrassom.⁴⁶ Estímulo de ultrassom com intensidade de 15 W cm⁻², amplitude de 50% e duração de 10 min foi aplicado repetidamente ao sistema, o que induziu a liberação do fármaco a partir das nanofibras devido à perturbação das ligações cruzadas iônicas da rede de alginato. Tal sistema possibilitou a maior liberação do fármaco e maior atividade antimicrobiana quando comparado aos materiais não expostos à irradiação de ultrassom.

8.2.2.5 Sistemas de liberação piezoelétricos

Alguns materiais são piezoelétricos, ou seja, apresentam alteração conformacional quando submetidos a um campo elétrico⁴⁸ ou, no sentido inverso, produzem corrente elétrica quando submetidos a uma ação mecânica (como compressão).⁴⁹ Materiais piezoelétricos podem ter sua porosidade regulada mediante a aplicação de um campo elétrico, regulando assim a liberação de moléculas bioativas presentes no interior de sua estrutura. Para atender à necessidade de um sistema de entrega de drogas sob demanda para controle preciso sobre o tempo de liberação e a quantidade de drogas, nanofibras de poli(fluoreto de vinilideno-trifluoroetileno) (PVDF-TrFE) foram utilizadas como plataforma de liberação controlada por efeito piezoelétrico direto.⁵⁰ O potencial zeta negativo intrínseco das nanofibras foi utilizado para carregar eletrostaticamente moléculas de drogas catiônicas, onde as alterações do potencial de superfície por atuação mecânica exógena desencadearam a liberação dos compostos ativos. A cinética de liberação de fármacos das nanofibras de P(VDF-TrFE) foi modulada pelo diâmetro da fibra e, portanto, das propriedades piezoelétricas. Adicionalmente, a quantidade de fármaco liberado pode ser ajustada pela pressão aplicada ou dose de ondas de choque corporais fisiologicamente seguras como um estímulo mecânico em modelos *in vitro* e *ex vivo*, indicando, portanto, que as plataformas produzidas possuem potencial para serem utilizadas no tratamento de feridas.

8.2.3 Sistemas de liberação controlados por estímulos internos e externos

É possível refinar ainda mais a liberação de moléculas de interesse utilizando-se materiais que respondam a dois ou mais estímulos simultaneamente. Uma combinação particularmente bem-sucedida é o uso simultâneo de regulação por pH e temperatura.^{25,38} O desenvolvimento de tais sistemas controlados por mais de um estímulo possibilitam um

maior controle no processo de liberação de compostos ativos, o que reduz a incidência de efeitos colaterais e aumenta a eficácia do tratamento.^{25,35} Neste sentido, nanofibras de poli(N-vinilcaprolactama)–etilcelulose (termorresponsivas) e Eudragit L100 (sensíveis a pH) possibilitaram liberação mais rápida do anti-inflamatório cetoprofeno através da modulação simultânea de temperatura e acidez, as quais podem ser ajustadas de acordo com a proporção dos componentes da matriz de modo a liberar mais composto ativo em situações de maior temperatura e maior pH, tal como em feridas infectadas.³⁰

8.3 CURATIVOS INTELIGENTES À BASE DE FIBRAS ELETROFIADAS PARA O MONITORAMENTO DE FERIDAS

As etapas de cicatrização de feridas envolvem complexos processos bioquímicos cujos parâmetros e compostos a eles relacionados podem fornecer indícios do processo de cura, dentre os quais pode-se citar: profundidade e tamanho da região afetada, pH, umidade, espécies reativas de oxigênio (ERO), presença de microrganismos, propriedades mecânicas e elétricas, alterações nos níveis de enzimas, além da presença de componentes biomarcadores, como ácido úrico, enzimas, ácidos nucleicos, metaloproteases, mediadores inflamatórios como histamina e serotonina, macro e micronutrientes, hormônios, entre outros.^{51,52}

O diagnóstico por meio de alguns destes parâmetros pode ser realizado visualmente pelo profissional da área de saúde, o que possibilita diagnósticos rápidos, como no caso da avaliação das dimensões da região afetada. A avaliação de outros parâmetros, entretanto, como a avaliação da coloração de um exsudato, por exemplo, é sujeita à subjetividade ou então, no caso de obtenção de dados quantitativos e objetivos, demanda coleta de amostra e análise em laboratórios especializados, em processos com elevados custos e tempo de análise.⁵² Neste sentido, a integração de sistemas de monitoramento de fácil interpretação que forneçam informações acerca do processo de cicatrização no leito da ferida é altamente desejável. As principais vantagens que são acrescentadas a um curativo consistem na diminuição do número de trocas e perturbações da região afetada e obtenção de informações em tempo real, o que permite controle do processo de cura, até mesmo sob monitoramento remoto, e intervenções rápidas e personalizadas em caso de disfunções, as quais, em casos graves, podem levar à prevalência de lesões crônicas, prolongamento do tempo de hospitalização, cirurgias e amputações.^{52–55}

Alguns cuidados devem ser considerados ao produzir o sistema a ser integrado ao curativo inteligente, tais como ser não-invasivo, atóxico, biocompatível, flexível, ser resistente às técnicas de esterilização e à umidade, possibilitar trocas gasosas, ser descartável e, preferencialmente, envolver o menor custo possível associado.^{52,56} Respeitando estas premissas, curativos inteligentes podem ser fabricados ao integrar dispositivos como sensores ópticos de fácil interpretação, microeletrônicos, microprocessadores e sistemas de

comunicação sem fio. Sistemas que respondem analiticamente à presença e concentração de um componente químico ou biológico, ou ainda a um fenômeno físico, são chamados de sensores (maiores detalhes no Capítulo 12).^{57,58} O princípio envolvido na transformação da informação dada pelos parâmetros da ferida a serem analisados em um sinal mensurável e interpretável é chamado método de transdução.⁵⁸ Alguns dos métodos de transdução comumente empregados no monitoramento de feridas são o óptico,^{59,60} elétrico,^{61,62} eletroquímico^{63,64} e piezoelétrico^{65,66}. A seguir serão apresentados alguns exemplos em que sistemas sensores foram associados a curativos baseados em nanofibras eletrofiadas.

Curativos inteligentes baseados em sistemas colorimétricos ou fluorimétricos são de grande interesse^{59,60,67}, já que fornecem diagnóstico de fácil interpretação, são robustos e podem ser usados sem a integração de componentes eletrônicos.^{15,68} Outro fator que contribui com o interesse neste tipo de sensor advém do fato de que muitos compostos naturais respondem aos parâmetros a serem monitorados. Assim, a encapsulação de compostos naturais às nanofibras eletrofiadas, como o extrato de repolho roxo,⁶⁰ cenoura preta⁵⁹ e cúrcuma,⁶⁹ possibilitam o sensoriamento colorimétrico e contribuem positivamente com o processo de cicatrização, atuando como dispositivos teranósticos, ou seja, desempenhando funções terapêuticas e funções diagnósticas.⁷⁰

Um parâmetro facilmente monitorado por meio da mudança de coloração é o pH da ferida/pele. Estes levam em consideração o fato de que o pH da pele saudável é ligeiramente ácido, variando entre 4,0 e 6,0, e de que o pH de feridas crônicas varia entre 7,1 e 8,9.⁵⁶ Ainda, os bioprodutos decorrentes de infecções conduzem à alcalinização da região afetada, que exibem valores de pH superiores a 7,4.^{55,69} Sendo assim, à medida que o processo de cicatrização ocorre, o pH transita do ligeiramente alcalino para neutro e então se torna ácido novamente, indicando recuperação do tecido epitelial. Dessa forma, uma bandagem curativa que apresente respostas ópticas detectáveis a olho nu pode ser facilmente fabricada pela encapsulação de compostos halocromicos nas nanofibras eletrofiadas, como verde de bromocresol,⁷¹ azul de bromotimol,⁷² vermelho de metila,⁷³ rosa bengala,⁷³ curcumina,⁶⁹ antocianinas,^{59,60} entre outros.

Além da mudança colorimétrica, recentes trabalhos inovam ao explorar o monitoramento de fácil interpretação por meio da variação da fluorescência, ao fabricar curativos inteligentes contendo materiais como corantes fluorescentes,⁷³ *quantum dots* de grafeno,^{54,74} e nanofolhas de hidróxido de magnésio.⁵⁵ Não apenas o pH pode ser monitorado por meio da fluorescência, mas espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), composto que pode afetar negativamente o processo de cicatrização também podem servir como biomarcadores. Por exemplo, o monitoramento deste composto no microambiente da ferida, por interpretação visual, foi realizado empregando-se um curativo inteligente constituído de nanofibras de poliacrilonitrila (PAN) e compostos organometálicos de európio (Eu CPs).⁶⁷ Foi possível verificar visualmente a diminuição da intensidade de fluorescência do curativo em decorrência do aumento da concentração

de H_2O_2 , dentro da faixa de 20 a 200 μM . Ao investigar-se o tempo de reação, fixando-se a concentração de 200 μM , verificou-se que mudanças visuais podem ser detectadas após 5 minutos de contato do curativo com a espécie analisada. A performance do sensor em feridas reais foi analisada utilizando-se um modelo inflamatório simulado por meio de infecção bacteriana. Os resultados revelaram a gradual diminuição da intensidade de fluorescência dentro de 5 horas, enquanto pouca alteração foi visível no teste controle, mesmo em um período mais longo de 24 horas.

Os avanços na fabricação de materiais multifuncionais flexíveis abriu portas para a integração de dispositivos eletrônicos à curativos e dispositivos vestíveis, resultando nas interações homem-máquina.⁵³ Um curativo inteligente teranóstico capaz de fornecer informações em tempo real acerca da temperatura de feridas foi fabricado a partir de nanofibras de poli(N-isopropil acrilamida-co-N-metilol acrilamida) (C-PNHM) e cloridrato de moxifloxacino (MOX).²⁰ A impressão de um circuito elétrico condutor sobre o curativo eletrofiado resultou no biomonitoramento de temperatura do tecido lesionado, exibindo uma relação linear entre resistência elétrica e a temperatura, fornecendo assim informações valiosas sobre infecção ou inflamação. Além disso, o sensor de temperatura pode ser acoplado a um transmissor sem fio para acompanhar o monitoramento usando um smartphone e, no caso de infecção no local da ferida, ocorre a interpretação do padrão correspondente à temperatura elevada, fazendo com que o dispositivo estimule a liberação do antibiótico contido nas nanofibras.

8.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

No presente capítulo, foi demonstrado que a técnica de eletrofiação tem possibilitado grande avanço na fabricação de materiais com potencial para serem utilizados como curativos no tratamento de lesões de pele. A eletrofiação tem contribuído especialmente para o desenvolvimento de curativos inteligentes, os quais são estruturados de modo a permitir o tratamento da lesão através da liberação controlada de compostos ativos bem como o monitoramento em tempo real do processo de cicatrização, possibilitando, portanto, o tratamento personalizado ao paciente. Embora promissores, estudos adicionais *in vitro* e *in vivo* necessitam ser realizados para a validação de tais plataformas, o que possibilitará o avanço na aplicação clínica. Adicionalmente, a produção de mantas em larga escala pela técnica de eletrofiação ainda possui desafios. Avanços têm possibilitado o desenvolvimento de equipamentos que possibilitam a escalabilidade da técnica, conforme discutido em mais detalhes no Capítulo 19, porém ainda com complexidade e custo elevado. Recentemente, dispositivos portáteis de eletrofiação têm sido propostos, o que é de grande importância para aplicações práticas, uma vez que permitem a deposição das mantas de nanofibras diretamente no local da ferida. Outro desafio importante para o uso de curativos preparados por eletrofiação está na dificuldade de fabricação de materiais nanoestruturados exibindo

estrutura tridimensional com controle espacial e de composição precisos. A evolução da tecnologia de eletrofição para preparar estruturas com essas características em maior escala, simplicidade e baixo custo permitirá a translação mais rápida de tecnologias de curativos inteligentes para aplicações clínicas.

REFERÊNCIAS

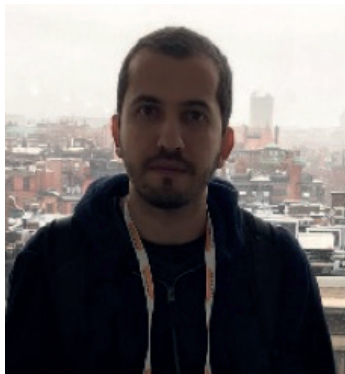
1. Lai-Cheong, J. E.; McGrath, J. A. ;*Medicine (Baltimore)*. **2021**, *49*, 337.
2. Cui, M.; Wiraja, C.; Chew, S. W. T.; Xu, C. ;*Mol. Pharm.* **2020**, *18*, 491.
3. Bhar, B.; Chouhan, D.; Pai, N.; Mandal, B. B. ;*ACS Appl. Bio Mater.* **2021**, *4*, 7738.
4. MacNeil, S. ;*Mater. Today* **2008**, *11*, 26.
5. Milne, K. E.; Penn-Barwell, J. G. ;*Surg.* **2020**, *38*, 143.
6. Smet, S.; Probst, S.; Holloway, S.; Fourie, A.; Beele, H.; Beeckman, D. ;*Int. J. Nurs. Stud.* **2021**, *121*, 103998.
7. Chouhan, D.; Dey, N.; Bhardwaj, N.; Mandal, B. B. ;*Biomaterials* **2019**, *216*, 119267.
8. Kim, H. S.; Sun, X.; Lee, J. H.; Kim, H. W.; Fu, X.; Leong, K. W. ;*Adv. Drug Deliv. Rev.* **2019**, *146*, 209.
9. Thomas, D. C.; Tsu, C. L.; Nain, R. A.; Arsat, N.; Fun, S. S.; Sahid Nik Lah, N. A. ;*Ann. Med. Surg.* **2021**, 102876.
10. Dong, R.; Guo, B. ;*Nano Today* **2021**, *41*, 101290.
11. Wiegand, C.; Hipler, U.-C. ;*Macromol. Symp.* **2010**, *294*, 1.
12. Mele, E. ;*J. Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 4801.
13. Gruppuso, M.; Turco, G.; Marsich, E.; Porrelli, D. ;*Appl. Mater. Today* **2021**, *24*, 101148.
14. Memic, A.; Abudula, T.; Mohammed, H. S.; Joshi Navare, K.; Colombani, T.; Bencherif, S. A. ;*ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 952.
15. Derakhshandeh, H.; Kashaf, S. S.; Aghabaglou, F.; Ghanavati, I. O.; Tamayol, A. ;*Trends Biotechnol.* **2018**, *36*, 1259.
16. dos Santos, D. M.; Correa, D. S.; Medeiros, E. S.; Oliveira, J. E.; Mattoso, L. H. C. ;*ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 45673.
17. Morgado, P. I.; Aguiar-Ricardo, A.; Correia, I. J. ;*J. Memb. Sci.* **2015**, *490*, 139.
18. Chagas, P. A. M.; Schneider, R.; dos Santos, D. M.; Otuka, A. J. G.; Mendonça, C. R.; Correa, D. S. ;*React. Funct. Polym.* **2021**, *163*, 104889.

19. Luraghi, A.; Peri, F.; Moroni, L. ;*J. Control. Release* **2021**, *334*, 463.
20. Gong, M.; Wan, P.; Ma, D.; Zhong, M.; Liao, M.; Ye, J.; Shi, R.; Zhang, L. ;*Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1902127.
21. Sebe, I.; Szabó, P.; Kállai-Szabó, B.; Zelkó, R. ;*Int. J. Pharm.* **2015**, *494*, 516.
22. Kajdič, S.; Planinšek, O.; Gašperlin, M.; Kocbek, P. ;*J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2019**, *51*, 672.
23. Pour Khalili, N.; Moradi, R.; Kavehpour, P.; Islamzada, F. ;*Eur. Polym. J.* **2020**, *127*, 109585.
24. Sousa, M. G. C.; Rezende, T. M. B.; Franco, O. L. ;*Drug Discov. Today* **2021**, *26*, 2064.
25. Kamsani, N. H.; Haris, M. S.; Pandey, M.; Taher, M.; Rullah, K. ;*Arab. J. Chem.* **2021**, *14*, 103199.
26. Rivero, G.; Meuter, M.; Pepe, A.; Guevara, M. G.; Boccaccini, A. R.; Abraham, G. A. ;*Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2020**, *587*, 124313.
27. Lv, Y.; Pan, Q.; Bligh, S. W. A.; Li, H.; Wu, H.; Sang, Q.; Zhu, L.-M. ;*J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 1258.
28. Hu, J.; Li, H. Y.; Williams, G. R.; Yang, H. H.; Tao, L.; Zhu, L. M. ;*J. Pharm. Sci.* **2016**, *105*, 1104.
29. Sta, M.; Aguiar, G.; Forni, A. A. J.; Medeiros, S. F.; Santos, A. M.; Demarquette, N. R. ;*J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, *137*, 48472.
30. Li, H.; Liu, K.; Williams, G. R.; Wu, J.; Wang, H.; Niu, S.; Zhu, L.-M. ;*Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2018**, *171*, 142.
31. Elashnikov, R.; Slepíčka, P.; Rimpelova, S.; Ulbrich, P.; Švorčík, V.; Lyutakov, O. ;*Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *72*, 293.
32. Li, H.; Williams, G. R.; Wu, J.; Wang, H.; Sun, X.; Zhu, L. M. ;*Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *79*, 245.
33. Guebitz, G. M.; Nyanhongo, G. S. ;*Trends Biotechnol.* **2018**, *36*, 1040.
34. Singh, H.; Li, W.; Kazemian, M. R.; Yang, R.; Yang, C.; Logsetty, S.; Liu, S. ;*ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 2028.
35. Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. ;*Mini-Reviews Med. Chem.* **2008**, *8*, 1065.
36. Ribeiro, A. M.; Flores-Sahagun, T. H. S. ;*Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **2020**, *69*, 979.
37. Nasser, R.; Deutschman, C. P.; Han, L.; Pope, M. A.; Tam, K. C. ;*Mater. Today Adv.* **2020**, *5*.
38. Chen, Y.; Chen, N.; Feng, X. ;*Int. J. Pharm.* **2021**, *592*.
39. Ge, J.; Neofytou, E.; Cahill, T. J.; Beygui, R. E.; Zare, R. N. ;*ACS Nano* **2012**, *6*, 227.

40. Huang, H. Y.; Skripka, A.; Zaroubi, L.; Findlay, B. L.; Vetrone, F.; Skinner, C.; Oh, J. K.; Cuccia, L. A. ;*ACS Appl. Bio Mater.* **2020**, *3*, 7219.
41. Alvarez-Lorenzo, C.; Mayo-Oliveira, F.; Barbosa, S.; Taboada, P.; Concheiro, A. ;*J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, *137*, 1.
42. Ballesteros, C. A. S.; Correa, D. S.; Zucolotto, V. ;*Mater. Sci. Eng. C* **2020**, *107*, 110334.
43. Said, S. S.; Campbell, S.; Hoare, T. ;*Chem. Mater.* **2019**, *31*, 4971.
44. Yun, J.; Im, J. S.; Lee, Y. S.; Kim, H. Il ;*Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 1893.
45. Wang, B.; Zheng, H.; Chang, M. W.; Ahmad, Z.; Li, J. S. ;*Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2016**, *145*, 757.
46. Khorshidi, S.; Karkhaneh, A. ;*J. Biosci. 2018 435* **2018**, *43*, 959.
47. Birajdar, M. S.; Lee, J. ;*Chem. Eng. J.* **2016**, *288*, 1.
48. Wang, Q.-M.; Cross, L. E. ;*Ferroelectrics* **1998**, *215*, 187.
49. Kenry; Lim, C. T. ;*Prog. Polym. Sci.* **2017**, *70*, 1.
50. Jariwala, T.; Ico, G.; Tai, Y.; Park, H.; Myung, N. V.; Nam, J. ;*ACS Appl. Bio Mater.* **2021**, *4*, 3706.
51. Dargaville, T. R.; Farrugia, B. L.; Broadbent, J. A.; Pace, S.; Upton, Z.; Voelcker, N. H. ;*Biosens. Bioelectron.* **2013**, *41*, 30.
52. O'Callaghan, S.; Galvin, P.; O'Mahony, C.; Moore, Z.; Derwin, R. ;*J. Wound Care* **2020**, *29*, 394.
53. Roychoudhury, S.; Soc, J. E.; Roychoudhury, S.; Umasankar, Y.; Jaller, J.; Herskovitz, I.; Mervis, J.; Darwin, E.; Hirt, P. A.; Borda, L. J.; Lev-tov, H. A.; Kirsner, R.; Bhansali, S. ;*J. Electrochem. Soc. OPEN* **2018**, *165*, B3168.
54. Yang, P.; Zhu, Z.; Zhang, T.; Zhang, W.; Chen, W.; Cao, Y.; Chen, M. ;*Small* **2019**, *15*, 1902823.
55. Truskewycz, A.; Truong, V. K.; Ball, A. S.; Houshyar, S.; Nassar, N.; Yin, H.; Murdoch, B. J.; Cole, I. ;*ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 27904.
56. Brown, M. S.; Ashley, B.; Koh, A. ;*Front. Bioeng. Biotechnol.* **2018**, *6*, 1.
57. Wang, Y.; Qu, K.; Tang, L.; Li, Z.; Moore, E.; Zeng, X.; Liu, Y.; Li, J. ;*TrAC - Trends Anal. Chem.* **2014**, *58*, 54.
58. Naresh, V.; Lee, N. ;*Sensors* **2021**, *21*, 1109.
59. Pakolpakçıl, A.; Osman, B.; Özer, E. T.; Şahan, Y.; Becerir, B.; Göktalay, G.; Karaca, E. ;*Mater. Res. Express* **2020**, *6*, 1250c3.

60. Pakolpakçıl, A.; Osman, B.; Göktalay, G.; Özer, E. T.; Şahan, Y.; Becerir, B.; Karaca, E. ;*J. Polym. Res.* **2021**, *28*, 50.
61. McColl, D.; Cartlidge, B.; Connolly, P. ;*Int. J. Surg.* **2007**, *5*, 316.
62. Swisher, S. L.; Lin, M. C.; Liao, A.; Leeflang, E. J.; Khan, Y.; Pavinatto, F. J.; Mann, K.; Naujokas, A.; Young, D.; Roy, S.; Harrison, M. R.; Arias, A. C.; Subramanian, V.; Maharbiz, M. M. ;*Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6575.
63. Scott, C.; Cameron, S.; Cundell, J.; Mathur, A.; Davis, J. ;*Curr. Opin. Electrochem.* **2020**, *23*, 31.
64. Roy, S.; Nagabooshanam, S.; Wadhwa, S.; Kumar, R.; Mathur, A.; Dubey, A. K. In *2020 7th International Conference on Signal Processing and Integrated Networks (SPIN)*; IEEE, 2020; pp. 1157–1161.
65. Thi Ngoc Nga, D.; Mattana, G.; Thu, V. T.; Roussel, R.; Piro, B. ;*Sensors Actuators A Phys.* **2022**, *338*, 113490.
66. Hosseini, E. S.; Manjakkal, L.; Dahiya, R. In *2018 IEEE SENSORS*; IEEE, 2018; pp. 1–4.
67. Wu, K.; Wu, X.; Chen, M.; Wu, H.; Jiao, Y.; Zhou, C. ;*Chem. Eng. J.* **2020**, *387*, 124127.
68. Yapor, J. P.; Alharby, A.; Gentry-Weeks, C.; Reynolds, M. M.; Alam, A. K. M. M.; Li, Y. V. ;*ACS Omega* **2017**, *2*, 7334.
69. Pan, N.; Qin, J.; Feng, P.; Li, Z.; Song, B. ;*J. Mater. Chem. B* **2019**, *7*, 2626.
70. Singh, H.; Li, W.; Kazemian, M. R.; Yang, R.; Yang, C.; Logsetty, S.; Liu, S. ;*ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 2028.
71. Kurečić, M.; Maver, T.; Virant, N.; Ojstršek, A.; Gradišnik, L.; Hribernik, S.; Kolar, M.; Maver, U.; Kleinschek, K. S. ;*Cellulose* **2018**, *25*, 7277.
72. Sun, Y.; Zhao, C.; Niu, J.; Ren, J.; Qu, X. ;*ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 207.
73. Schoolaert, E.; Steyaert, I.; Vancoillie, G.; Geltmeyer, J.; Lava, K.; Hoogenboom, R.; De Clerck, K. ;*J. Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 4507.
74. Cui, Y.; Duan, W.; Jin, Y.; Wo, F.; Xi, F.; Wu, J. ;*Acta Biomater.* **2021**, *131*, 544.

SOBRE OS AUTORES



DANILO MARTINS DOS SANTOS: Doutor em Físico-Química pelo Instituto de Química de São Carlos (IQSC, USP), mestre em Físico-Química e bacharel em Química Industrial pela Universidade Estadual de Goiás (UEG). Tem experiência na síntese e caracterização de derivados de quitosana e celulose bem como no desenvolvimento de materiais nanoestruturados à base de biopolímeros para aplicações biomédicas e agroambientais. Atualmente é pós-doutorando no Laboratório Nacional de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio – Embrapa Instrumentação e desenvolve projeto com foco na obtenção por eletrofição e manufatura aditiva de plataformas para liberação controlada de fármacos.

<http://lattes.cnpq.br/3932323253589858>



KELCILENE TEODORO DA SILVA: Possui graduação em Licenciatura em Química pela Universidade Federal de São Carlos - UFSCar (2007), mestrado em Físico-Química pelo programa de pós-graduação em química na UFSCar (2014) e doutorado em Química pelo mesmo programa (2019). Realizou estágio de pesquisa no exterior na Melbourne University (Austrália) (2017). Possui experiência em síntese, caracterização e aplicação de nanoestruturas como nanocristais de celulose e nanopartículas de ouro e prata, além de experiência com nanocompósitos poliméricos para aplicação como reforço mecânico, material biodegradável, sensores e liberação controlada (produção, processamento e caracterização).

<http://lattes.cnpq.br/3203774759570089>



PAULO AUGUSTO MARQUES CHAGAS: Recebeu o título de Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos (Brasil) em 2021. Graduiu-se em Engenharia de Biotecnologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Humanas e Letras, Assis (Brasil) em 2016. Em seguida, juntou-se ao grupo do Prof. Dr. Daniel Correa no Laboratório Nacional de Nanotecnologia para o Agronegócio (LNNA) da Embrapa Instrumentação, São Carlos (Brasil). Seus interesses científicos são materiais inteligentes, nanomateriais, liberação controlada de fármacos, design e preparação de nanofibras para aplicação como curativos.

<http://lattes.cnpq.br/3971464432312689>



VÍTTOR PAULO VIEIRA DA COSTA: Graduado em engenharia biotecnológica (2017) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), campus Assis. Atualmente é doutorando pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e desenvolve seu projeto de doutorado no Laboratório Nacional de Nanotecnologia para a Agricultura (LNNA) – Embrapa Instrumentação. Seus interesses de pesquisa incluem o desenvolvimento de biomateriais baseados em polímeros naturais.

<http://lattes.cnpq.br/6333874255309433>



LUIS FERNANDO ROCHA OLIVEIRA: Mestrando em biotecnologia pelo programa de pós-graduação em biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos. Bacharel em Biotecnologia pela Universidade Federal de Uberlândia, Campus de Patos de Minas e técnico em química pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia. Possui conhecimento em cultura de células animais microbiológicas de fungos e bactérias.

<http://lattes.cnpq.br/4796020932607939>



DANIEL SOUZA CORRÊA: Possui graduação em Engenharia de Materiais (2004) pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais (2009) pela Universidade de São Paulo (USP), e pós-doutorado no Instituto de Física de São Carlos – USP (2010). Fez estágio de pesquisa (*visiting scholar*) durante o doutorado na Harvard University (USA) e durante a graduação na Friedrich-Schiller-University, Jena (Alemanha). É Pesquisador A da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa) desde 2010, atuando na unidade Embrapa Instrumentação, e atualmente Chefe de P&D desta unidade. É bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq desde 2012, e também atua como professor orientador credenciado em programas de pós-graduação na UFSCar e na USP. É Editor Associado de 3 revistas científicas internacionais. Tem experiência na área de Ciência e Engenharia de Materiais e Nanotecnologia, com foco em polímeros e nanomateriais compósitos para aplicações na agricultura, meio ambiente e biotecnologia.

<http://lattes.cnpq.br/0461451015026948>