NANOFIBRAS ESTROGENICAS COMO PROTEÇÃO DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS EM MULHERES PÓS MENOPAUSA

Ingrid Stella Rodrigues Nascimento[1]
Douglas Alesxander Alves[2]

RESUMO

A pós menopausa é um período onde há uma redução significativa nos niveis hormonais femininos, principalmente défict estrogênico. Concomitantemente é observado o aumento de doenças neurodegenerativas em mulheres após os 50 anos, idade média acometida pela redução dos niveis sanguineos estrogênicos circulantes. O 17β-estradiol, principal forma ativa do hormônio, exerce potente ação neuroprotetora, atuando na modulação da inflamação, no equilíbrio oxidativo, na manutenção da função mitocondrial e na regulação de fatores neurotróficos como o BDNF. Contudo, a administração sistêmica de estrogênio apresenta limitações, incluindo efeitos adversos e biodisponibilidade reduzida. Nesse contexto, as nanofibras poliméricas surgem como uma inovação possivelmente promissora. Este trabalho, desenvolvido como uma revisão sistemática, analisou estudos publicados entre 2015 e 2025 nas bases SciELO, PubMed e Google Acadêmico, utilizando os descritores *menopausa*, *17β-estradiol* e *nanofibras estrogênica.* Os resultados indicam que sistemas à base de polímeros biodegradáveis, como PLA, PEG e PCL, apresentam elevada biocompatibilidade e estabilidade, permitindo a liberação gradual do hormônio e promovendo efeito neuroprotetor. Assim, este artigo tem como objetivo analisar os efeitos neuroprotetores do estrogênio, avaliar os mecanismos de liberação gradual do hormônio incorporado em nanofibras e investigar sua aplicação terapêutica em doenças neurodegenerativas, contribuindo para o avanço de novas abordagens biotecnológicas na neuroproteção hormonal.

***Palavras chave**: estrogenio, nanofibras, menopausa*

[1]Ingrid Stella Rodrigues Nascimento - Acadêmica do curso de medicina do Centro Universitário Atenas.
[2] Prof. Dr. Douglas Alexsander Alves - Professor orientador do Cento Universitário Atenas.

ABSTRACT

Postmenopause is a period characterized by a significant reduction in female hormone levels, mainly due to estrogen deficiency. Concomitantly, there is an increased incidence of neurodegenerative diseases in women over 50 years of age, the average age affected by decreased circulating estrogen levels. 17β-estradiol, the main cative form of the hormone, exerts a potent neuroprotective effect by modulating inflammation, maintaining oxidative balance, preserving mitochondrial function, and regulating neurotrophic factors such as BDNF. However, systemic administration of estrogen presents limitations, including adverse effects and reduced bioavailability. In this context, polymeric nanofibers emerge as a potentially promising innovation. This study, developed as a systematic review, analyzed studies published between 2015 and 2025 in the SciELO, PubMed, and Google Scholar databases, using the descriptors *menopause*, *17β-estradiol*, and *estrogenic nanofibers*. The results indicate that biodegradable polymer-based systems, such as PLA, PEG, and PCL, exhibit high biocompatibility and stability, allowing gradual hormone release and promoting a neuroprotective effect. Thus, this article aims to analyze the neuroprotective effects of estrogen, evaluate the mechanisms of gradual hormone release incorporated into nanofibers, and investigate their therapeutic application in neurodegenerative diseases, contributing to the advancement of new biotechnological approaches in hormonal neuroprotection.

***Keywords**: estrogen, nanofibers, menopause,*

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, afetam a vida de milhares de pessoas em todo o mundo. É observado uma grande busca por inovações e estudos de novos tratamentos, visto que na última década foram diagnosticados mais de 51 mil novos casos no Brasil. (PAZ, 2021).

Nesse contexto, estudos clínicos e pesquisas têm demonstrado, de forma consistente, que o estrogênio desempenha um papel fundamental na proteção contra doenças neurodegenerativas, favorece a saúde dos neurônios, combate os efeitos do estresse oxidativo, auxilia na resposta à falta de glicose e ainda contribui para reduzir os danos provocados pela proteína amiloide. Diante disso, foi analisado que mulheres após a menopausa sofrem de hipoestrogenismo, uma condição em que há uma queda brusca do estradiol, hormônio sintetizado pelos folículos ovarianos. Pesquisas mostram as diferenças do número de diagnósticos das doenças degenerativas entre os sexos feminino e masculino, onde o feminino sobressai com mais de 70% dos casos. Dessa maneira, tem-se alternativas profiláticas disponíveis no mercado, a exemplo do

estrogênio adesivo, contudo muitas mulheres não fazem uso devido a forma de apresentação e sua biodisponibilidade. (SOUZA, 2023).

O uso excessivo de estradiol pode levar ao hiperestrogenismo, condição associada a complicações como hiperplasia endometrial, retenção de líquidos e desconforto nos membros inferiores, ressaltando a necessidade de uma terapia hormonal bem controlada. Assim, constata-se a necessidade de inovações biotecnológicas visando o aumento da plasticidade e sobrevivência celular cerebral. Nesse contexto, as nanofibras se destacam por sua estrutura de dimensões reduzidas e ampla área superficial, o que as torna promissoras para utilização como sistemas de liberação de fármacos. São produzidas a partir de materiais biodegradáveis e biocompatíveis, como colágeno, **e** ácido hialurônico que apresentam excelente interação com o organismo humano. (ARAÚJO, 2020).

Dessa maneira, esse artigo tem como objetivo examinar os efeitos neuroprotetores do estrogênio, estudar os mecanismos que estabelecem a liberação gradual do estrogênio a partir das nanofibras, além de analisar a eficiência e proposta terapêutica em relatos de neurodegeneração.

METODOLOGIA

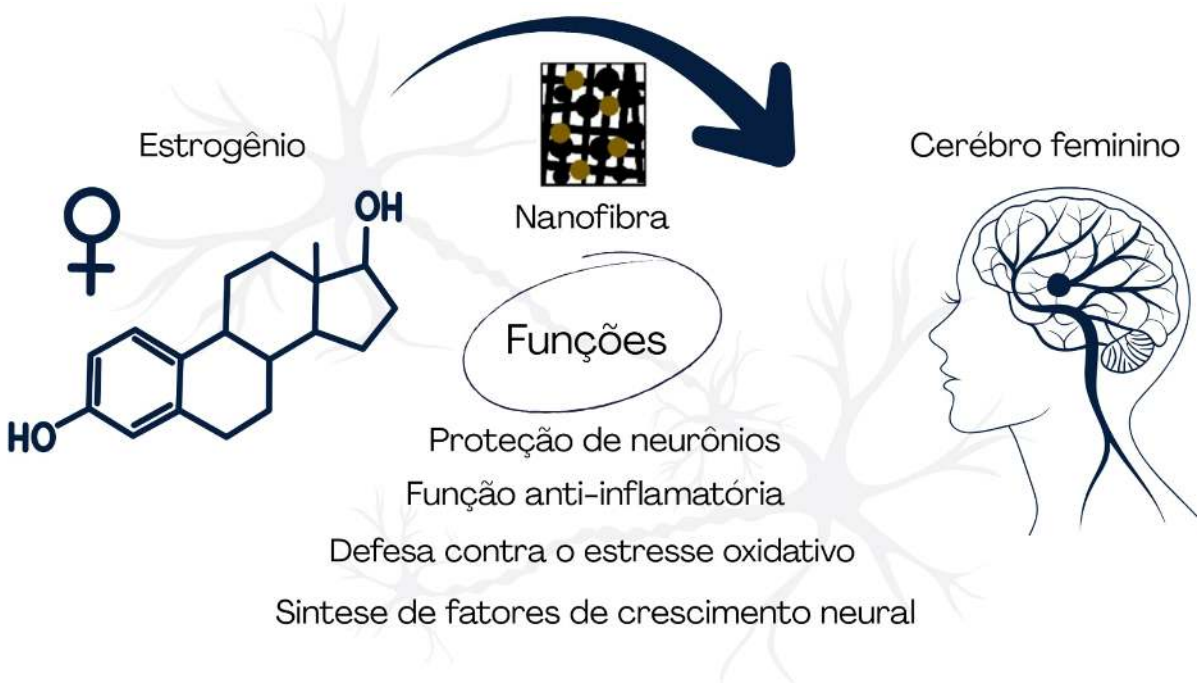
O presente estudo caracteriza-se com base no perfil de revisão sistemática, possuindo o objetivo de levantar e analisar estudos das bases de dados Scielo, Google Acadêmico e Pubmed. A busca se limitará a publicações dos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português. Foram utilizados os termos de uso: Doenças Neurodegenerativas em Mulheres, Hipoestrogenismo e Nanofibras Estrogênicas. Na busca foram encontrados 34 resultados no Scielo, 128 resultados no Pubmed, e 111 no Google Acadêmico. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos completos disponíveis em inglês e português, entre 2015 e 2025. Como critérios de exclusão foram tirados artigos sem revisão e de opinião. A partir da leitura completa a autora incluiu 18 artigos nesta revisão. Todos os artigos selecionados foram organizados em tópicos e categorias, hipoestrogenismo, menopausa, nanofibras.

DESENVOLVIMENTO

Ação neuroprotetora do estrogênio

O estrogênio é um hormônio com várias funções importantes no corpo, especialmente no cérebro, onde ajuda a manter a saúde dos neurônios e favorece a adaptação e a sobrevivência das células nervosas. Atua protegendo os neurônios, promovendo seu crescimento e oferecendo defesa contra o estresse oxidativo, hipoglicemia e os danos provocados pela proteína amiloide. Além disso, estimula a síntese de fatores de crescimento neural, eleva a quantidade e a sensibilidade dos receptores de neurotransmissores como serotonina, dopamina e norepinefrina. Também favorece a circulação sanguínea no cérebro por meio de um efeito vasodilatador semelhante ao observado nas artérias coronárias e exerce uma relevante função anti-inflamatória (Figura 1) (Aldrighi; Pires, 2001).

FIGURA 1: função neuroprotetora do estrogeno.



Fonte: elaborada pelo autor, 2025.

O hormônio é produzido predominantemente pelos ovários, embora também seja sintetizado, em menores quantidades, pelas glândulas suprarrenais e pelo tecido adiposo. Essa classe hormonal é composta por três principais formas: estrona (E1), estradiol (E2) e estriol (E3). As formas E1 e E2 são geradas principalmente nos ovários, enquanto o E3 corresponde ao principal metabólito resultante da degradação hepática de E1 e E2. Na circulação sanguínea, o estrogênio pode estar presente tanto em formas livres quanto conjugadas, sendo esta última predominante. No entanto, a forma livre representa a fração biologicamente ativa do hormônio. Entre os três tipos, o estradiol (E2) é considerado o mais potente e desempenha papel central na regulação das funções fisiológicas femininas, sendo também um marcador clínico relevante em exames laboratoriais (Hu et al., 2023).

A ação neuroprotetora dos estrogênios é atribuída, em parte, à indução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) mediada pelo 17β-estradiol (E2), o qual contribui para prevenir déficits de memória. Estudos realizados com fêmeas de animais ovariectomizadas demonstraram que o E2 melhora a memória espacial ao aumentar a expressão de BDNF no hipocampo e reduzir os níveis de LH. Além disso, os estrogênios estimulam a expressão da proteína seladin-1, envolvida na síntese de colesterol. Como o colesterol é essencial para a formação das membranas celulares e está relacionado à proteção contra o estresse oxidativo e à toxicidade do peptídeo Aβ, a seladin-1 é considerada um fator neuroprotetor dependente da ação estrogênica (Uddin et al., 2020).

Outro mecanismo central do 17β-estradiol (E2) envolve a regulação direta da transcrição gênica por meio da interação genômica entre o receptor de estrogênio α (ERα) ou o complexo ERβ/ligante com

sequências específicas de DNA nuclear, conhecidas como elementos de resposta ao estrogênio (EREs). Além dessa via direta, os receptores de estrogênio ativados por ligantes também podem modular a transcrição de forma indireta, através de uma via não canônica que ocorre pela associação indireta do complexo ER com o DNA. Essa regulação indireta envolve a interação dos ERs com outros fatores de transcrição, como SP-1, AP-1, NF-κB e c-Jun, os quais influenciam a atividade gênica ao estabilizar complexos DNA-proteína e recrutar coativadores, sem a necessidade de ligação direta ao DNA (Cui et al., 2022).

Efeitos da deficiência estrogênica e risco neurodegenerativo na doença de Alzheimer

A menopausa representa o término definitivo da atividade cíclica ovariana e, consequentemente, da menstruação na vida da mulher. O diagnóstico clínico é estabelecido após **doze** meses consecutivos de amenorreia, desde que não haja causas patológicas associadas. Esse período é caracterizado por alterações hormonais significativas, principalmente pela redução acentuada na produção ovariana de estrogênios, andrógenos e progesterona, o que resulta no aparecimento dos sintomas típicos do climatério (Yang et al., 2024).

Paralelamente, com os avanços da medicina, a expectativa de vida feminina aumentou, crescendo também o número de mulheres que vivem grande parte da vida com os níveis estrogênicos baixos, visto que após a menopausa há um hipoestrogenismo fisiológico, o qual muitas vezes necessita de reposição e não o fazem. Apesar de o estrogênio estar disponível comercialmente há mais de sessenta anos, muitas mulheres ainda têm dúvidas sobre os riscos e benefícios da terapia hormonal na menopausa (THM), seja com estrogênio isolado ou em combinação com progestágenos (Pardini, 2014).

Diante disso, foi analisado que mulheres que possuem o alelo APOE4, principal fator genético associado à doença de Alzheimer (DA) e relacionado à regulação do colesterol, apresentam declínio cognitivo mais acelerado e piores desempenhos em testes de memória em comparação aos homens portadores do mesmo alelo. Estudos clínicos com amostras de cérebros humanos revelaram que mulheres com APOE4 exibem maior carga patológica da DA, especialmente nas regiões temporal e neocortical. Além disso, há evidências de que os hormônios sexuais modulam a progressão da doença, observadas em pesquisas que compararam a incidência de Alzheimer entre mulheres com menopausa natural e aquelas submetidas à menopausa cirúrgica (Sumien et al., 2021).

A neuroinflamação crônica desempenha um papel fundamental na neurodegeneração e está fortemente associada ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA). Um dos principais mediadores desse processo é o fator nuclear kappa-B (NF-κB), um fator de transcrição essencial na regulação da resposta inflamatória. Estudos indicam que o NF-κB encontra-se hiperativado em indivíduos com Alzheimer. Normalmente, esse fator permanece inativo no citoplasma devido à ligação com proteínas inibidoras da família IkB (inibidor do NF-κB). A ativação do NF-κB pode ser induzida por diversos estímulos, incluindo estresse oxidativo, citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e radiação ionizante. Esses estímulos promovem a fosforilação das proteínas IkB, levando à sua degradação pelo proteassoma (ALI, 2023).

Pesquisadores descobriram que o tratamento com E2 em neurônios corticais primários elevou significativamente os níveis de AMPK fosforilada e aumentou a expressão do coativador-1α do receptor gama

ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC-1α), um regulador da biogênese mitocondrial, resultando em uma melhoria na respiração mitocondrial. Por outro lado, o Aβ inibiu a sinalização de AMPK e PGC-1α, comprometeu a função mitocondrial, ativou o fator nuclear kappa B (NF-κB) pró-inflamatório e diminuiu a viabilidade neuronal. O pré-tratamento com E2, no entanto, reverteu a disfunção mitocondrial causada pelo Aβ, inibiu a ativação do NF-κB e, principalmente, evitou a redução da viabilidade neuronal (Mishra et al., 2025).

Os efeitos benéficos de um pró-fármaco estrogênico seletivo para o cérebro, o 17β-estradiol 10β,17β-hidroxiestra-1,4-dien-3-ona (DHED), também foram observados em um modelo masculino de camundongo transgênico duplo. Após dois meses de exposição contínua ao DHED em animais de seis meses de idade, verificou-se uma redução nos níveis cerebrais de precursor amiloide e da proteína β-amiloide. Além disso, os camundongos tratados com DHED apresentaram melhor desempenho em testes cognitivos, enquanto o tratamento com 17β-estradiol não demonstrou diferença estatisticamente significativa (Tschiffely et al., 2017).

Ainda, mulheres submetidas à terapia com estrogênio apresentaram melhor desempenho em um teste de memória semântica (Teste de Nomeação de Boston) quando comparadas àquelas que receberam placebo. O tratamento estrogênico parece exercer um efeito inibitório sobre o sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), evidenciado pela redução significativa das concentrações plasmáticas da proteína de ligação ao IGF-3 e pela correlação negativa entre os níveis plasmáticos de estradiol e IGF-I durante o período de tratamento (Asthana et al., 2001).

Nanofibras poliméricas

É notado que a expectativa de vida feminina aumentou, crescendo também o número de mulheres que vivem grande parte da vida com os níveis estrogênicos baixos, visto que após a menopausa há um hipoestrogenismo fisiológico, o qual muitas vezes necessita de reposição e não o fazem. Apesar de o estrogênio estar disponível comercialmente há mais de sessenta anos, muitas mulheres ainda têm dúvidas sobre os riscos e benefícios da terapia hormonal na menopausa (THM), seja com estrogênio isolado ou em combinação com progestágenos (Pardini, 2014).

A maioria dos fármacos convencionais são desenvolvidos na forma de liberação imediata, o que acarreta diversas limitações, como a degradação do composto no trato gastrointestinal, dificuldade em controlar sua concentração nos tecidos ou órgãos-alvo, acúmulo indesejado em regiões não alvo, rápida eliminação do organismo e ocorrência de efeitos adversos inevitáveis (Duan; Chen; Guo, 2022).

Diante disso, as nanofibras, que se destacam por sua ampla área de superfície, alta porosidade, simplicidade de fabricação e notável desempenho mecânico, apareceram como uma nova classe de nanomateriais capazes de melhorar a biodisponibilidade, possibilitar a liberação direcionada de medicamentos, oferecer um perfil de liberação prolongada, reduzir a toxicidade e diminuir a frequência de administração, fatores que contribuem significativamente para o aumento da adesão e conformidade dos pacientes. O potencial das nanofibras incorporadas com o estradiol é uma tecnologia inovadora que poderá contribuir amplamente com a saúde feminina (Farhaj; Conway; Ghori, 2023).

O sistema ideal para liberação de fármacos é aquele capaz de promover uma liberação contínua e prolongada, ajustando-se à concentração no tecido-alvo, à taxa de absorção local, às características farmacocinéticas e à proteção do princípio ativo no local de ação. Dentre os sistemas implantáveis desenvolvidos, destacam-se aqueles à base do polímero policaprolactona (PCL), como os contraceptivos em forma de implantes, que têm ganhado relevância em pesquisas voltadas para novas estruturas. Alguns estudos indicam que a utilização de nanofibras favorece a integridade do fármaco e sua distribuição mais uniforme. O avanço no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada e a escassez de estudos sobre a incorporação de hormônios femininos em nanoestruturas por meio da eletrofiação reforçam a relevância das pesquisas envolvendo esse polímero. (Casagrande, 2016)

As nanofibras têm a capacidade de proporcionar uma liberação controlada do fármaco, regulada pela degradação gradual de sua matriz polimérica. Isso resulta em menores perdas do princípio ativo, reduz a necessidade de doses elevadas e elimina a exigência de procedimentos cirúrgicos para a retirada do dispositivo. Dessa forma, se torna uma alternativa para profilaxia e tratamento das doenças neurodegenerativas em mulheres após a menopausa. Nos últimos anos, diversas técnicas tornaram possível a produção de nanofibras e fibras ultrafinas, entre elas fiação, separação de fases, automontagem, síntese via template, eletrofiação (electrospinning), fiação por sopro em solução, entre outras. Cada um desses métodos apresenta características próprias: algumas permitem a obtenção de fibras individuais longas (como ocorre na fiação), outras possibilitam a formação de túbulos e fibrilas em escala nanométrica a partir de diferentes materiais, como polímeros condutores, metais e semicondutores (caso da síntese template) (Araújo, 2020).

Assim, as nanofibras representam uma alternativa promissora para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, nos quais é essencial controlar com precisão o local, a velocidade e o tempo de liberação do medicamento, a fim de alcançar o efeito terapêutico ideal (Farhaj; Conway; Ghori, 2023).

O polímero considerado ideal para aplicações biomédicas deve apresentar propriedades específicas, tais como ausência de indução de respostas tóxicas ou inflamatórias no hospedeiro (biocompatibilidade), completa metabolização após o término de sua função, tempo de vida útil adequado e possibilidade de esterilização eficiente. Entre os polímeros biodegradáveis mais empregados na produção de fibras destacam-se aqueles aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), como os derivados do ácido lático (PLA) e o polietilenoglicol (PEG). O poliácido lático (PLA) é um polímero hidrofóbico, biocompatível e biodegradável, cuja taxa de degradação pode alcançar até 24 meses, variando conforme o grau de cristalinidade da matriz polimérica (add ref). O polietilenoglicol (PEG), por sua vez, é predominantemente hidrofílico, biocompatível, não imunogênico e apresenta maior elasticidade em relação ao PLA. A combinação de PLA e PEG para a síntese de nanofibras constitui uma estratégia frequentemente adotada, uma vez que o PEG contribui para o aumento da hidrofilicidade, favorecendo a aceleração da degradação, além de conferir maior elasticidade ao sistema. (ARAÚJO,2020)

Tanto polímeros naturais quanto polímeros sintéticos, ou ainda suas misturas, podem ser empregados na produção das nanofibras, desde que apresentem solubilidade em solventes adequados ou possam ser fundidos sem sofrer degradação térmica. Entre os polímeros naturais, destaca-se a quitina,

precursora da quitosana, como um dos materiais mais utilizados. Além dela, também são amplamente relatados o uso de colágeno, gelatina, ácido hialurônico, celulose, alginato e outros biopolímeros para a obtenção de nanofibras por eletrofiação. Entretanto, a produção de nanofibras a partir de polímeros naturais puros ainda representa um desafio tecnológico, em virtude do baixo peso molecular de alguns desses materiais e da escassez de solventes apropriados que conciliem boa solubilidade com compatibilidade ao processo eletrofiador. Além do diâmetro, a morfologia superficial também exerce papel fundamental, podendo variar entre superfícies lisas ou porosas, conforme as condições experimentais adotadas (Mercante et al., 2021).

TABELA 1 – Comparação entre diferentes tipos de nanofibras quanto ao material, farmacodinâmica e formas de absorção.

Tipo de Nanofibra / Material	Características e Aplicações	Farmacodinâmica (Mecanismo de Liberação e Ação)	Forma de Absorção / Administração
Quitosana (DE QUEIROZ et al., 2015)	Polímero natural catiônico, biocompatível e biodegradável, com propriedades antimicrobianas e mucoadesivas.	Liberação controlada por difusão e degradação; interação com membranas celulares que favorece o transporte do fármaco.	Tópica
Ácido Polilático (PLA) (SÁ, 2022)	Polímero sintético biodegradável e hidrofóbico, amplamente utilizado em sistemas de liberação prolongada.	Liberação lenta pela degradação hidrolítica da matriz polimérica; adequado para fármacos lipofílicos.	Implantes subcutâneos, transdérmica
Polietilenoglicol (PEG) (HIWRALE, 2023)	Polímero hidrofílico, biocompatível e solúvel em água; adequado para moléculas hidrossolúveis.	Liberação inicial rápida seguida de fase de equilíbrio.	Oral, tópica.
Policaprolactona (PCL) (STEDILE et al., 2022)	Polímero sintético de lenta degradação e elevada estabilidade mecânica.	Liberação prolongada controlada por difusão e erosão; indicado para terapias de longa duração.	Implantes e sistemas transdérmicos.

Nanofibras Metalizadas (Ag, ZnO, Cu) (Goncalves, 2008)	Nanofibras poliméricas associadas a metais com propriedades antimicrobianas.	Liberação de íons metálicos que promovem efeito antibacteriano, anti-inflamatório e cicatrizante.	Tópica, curativos e dispositivos médicos.
Nanofibras com 17β-Estradiol (BERRI,2025)	Polímeros naturais ou sintéticos carregados com estrogênio	Liberação controlada do 17β-estradiol, efeito local ou sistêmico na reposição hormonal.	Vaginal e transdérmica.

Fonte: Elaborada pela autora, 2025

Na tabela acima é possível analisar as diferentes aplicações das nanofibras, onde é observado as aplicações e farmacodinâmica dos componentes estruturais. Diante disso, foi analisado que os materiais biodegradáveis possuem ações lentas e prolongadas, diversificando as opções de uso e associações. Também foi visto que as nanofibras metalizadas possuem efeito antibacteriano e anti-inflamatório, permitindo assim uma melhor farmacodinâmica.

A eletrofiação é um método de produção de fibras que utiliza a ação de um campo elétrico para gerar estruturas com diâmetros na faixa nanométrica ou submicrométrica. Esse processo apresenta uma configuração relativamente simples, composta por três elementos principais. O primeiro é formado pela bomba acoplada a uma seringa, responsável por injetar a solução em uma vazão previamente ajustada (ml/h). Em seguida, encontra-se a agulha ou ponta da seringa, onde a gota da solução é submetida a uma diferença de potencial elétrico. Essa força supera a tensão superficial do líquido, promovendo seu estiramento e resultando na formação da fibra. Por fim, há o coletor, que apresenta uma diferença de potencial em relação à ponta da agulha e coleta as fibras produzidas, podendo estar disposto de forma estática ou em movimento. A distância entre a agulha e o coletor, conhecida como distância de trabalho, influencia diretamente a evaporação do solvente e a morfologia final das nanofibras depositadas (Barboza et al., 2018).

Para a obtenção de nanofibras uniformes e com distribuição estreita de diâmetro, é fundamental que o polímero possua massa molecular adequada e que a solução polimérica apresente viscosidade apropriada, garantindo a formação de um jato contínuo durante a eletrofiação e prevenindo sua ruptura entre a ponta do capilar e o coletor. A massa molecular reflete o comprimento das cadeias poliméricas, influenciando diretamente a viscosidade da solução, uma vez que está associada ao grau de emaranhamento entre as cadeias. De modo geral, polímeros de baixa massa molecular não são passíveis de eletrofiação, pois suas cadeias não apresentam o emaranhamento necessário para o estiramento e a estabilidade do jato durante o processo. Além disso, a massa molecular exerce influência sobre outras propriedades físico-químicas da solução, como tensão superficial, condutividade elétrica e resistência dielétrica (Mercante et al., 2021).

Nanofibras associadas ao 17β-estradiol

Nanofibras à base de PLA e PEG foram testadas com e sem a incorporação de 17β-estradiol. Contudo, por meio da Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), não foi possível detectar a presença do hormônio no espectro obtido, uma vez que não foram observadas as bandas características que indicam sua presença. Entre essas bandas, destacam-se as largas absorções na região atribuída ao grupo O–H, as bandas entre 1227–1340 cm^{-1} correspondentes à deformação do grupo fenol (O–H), e aquelas entre 1017–1051 cm^{-1} relacionadas à deformação do grupo (C–O). Uma possível explicação para esse resultado é a sobreposição de bandas, devido à semelhança e à proximidade entre os picos característicos dos polímeros e do hormônio, o que pode ter dificultado ou mesmo impedido a detecção do 17β-estradiol (Araújo, 2020).

Por outro lado, foi recentemente desenvolvida a primeira formulação de um polipró-fármaco constituído por um policarbonato copolimérico alternado, contendo como unidades repetitivas o pró-fármaco do 17β-estradiol (E2) e segmentos de oligo (etileno glicol) (oEG), responsáveis por modular a hidrofobicidade e as propriedades mecânicas do material. O E2 bioativo é liberado gradualmente por meio da hidrólise das ligações de carbonato em meio aquoso, conferindo ao sistema um perfil de liberação controlada e sustentada. O polipró-fármaco resultante, denominado P1 [poli(pro-E2-alt-oEG)], foi processado em solução, originando filmes finos e fibras eletrofiadas bioativas. Esses materiais apresentaram liberação prolongada de E2 em tampão aquoso, mantendo sua estabilidade e integridade estrutural mesmo na presença de macrófagos ativados. Além disso, as estruturas fibrosas orientadas promoveram orientação celular por contato *in vitro*, enquanto o E2 liberado durante a degradação do polímero demonstrou efeitos neurotróficos e neuroprotetores frente ao estresse oxidativo, evidenciando o potencial desse sistema para aplicações biomédicas em regeneração neural e terapia hormonal local controlada (D'Amato et al., 2019).

Ainda, foram desenvolvidos scaffolds porosos de fibroína de seda (SFPS) incorporados com diferentes concentrações de 17β-estradiol (E2) por meio da liofilização, visando aplicações em regeneração óssea. O estudo identificou que a concentração de E2 apresentou o melhor desempenho biológico, promovendo proliferação e diferenciação celular sem causar citotoxicidade. Assim, o uso de E2 incorporado em scaffolds de fibroína representa uma estratégia promissora para o tratamento de defeitos ósseos em mulheres pós-menopausa, contribuindo para a regeneração tecidual em condições de déficit estrogênico (Bai et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na literatura analisada, verifica-se que o estrogênio exerce importante papel neuroprotetor, atuando na modulação da inflamação, na melhora da função mitocondrial e na regulação de fatores de crescimento neuronal. Entretanto, sua administração sistêmica pode gerar efeitos adversos, o que reforça a necessidade de sistemas de liberação controlada.

Os estudos analisados demonstram o potencial significativo do 17β-estradiol (E2) quando incorporado a diferentes matrizes poliméricas, destacando-se como uma estratégia inovadora para aplicações

biomédicas voltadas à regeneração tecidual **e** neuroproteção**.** A investigação com nanofibras à base de PLA **e** PEG evidenciou a complexidade das interações entre o hormônio e a matriz, sugerindo que a dispersão homogênea do E2 **e a** sobreposição de bandas espectrais podem dificultar sua detecção por técnicas como FTIR, mas também indicar uma integração molecular eficiente capaz de modular **a** liberação controlada do fármaco.

Diante disso, o uso de nanofibras estrogênicas representam uma estratégia biotecnológica inovadora e potencialmente eficaz para a profilaxia e o tratamento de doenças neurodegenerativas em mulheres pós-menopausa, podendo oferecer avanços significativos na qualidade de vida e na saúde cognitiva. Os resultados obtidos reforçam a importância de aprimorar a incorporação e o controle de liberação do 17β-estradiol em matrizes poliméricas, visando o desenvolvimento de sistemas mais eficientes para aplicações biomédicas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ALDRIGHI, José Mendes; PIRES, Andréa Larissa Ribeiro. Efeitos dos estrogênios sobre a cognição, o humor e as doenças cerebrais degenerativas. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 47, n. 2, p. 87–87, jun. 2001.

ALI, Noor et al. O papel da terapia com estrogênio como fator protetor para a doença de Alzheimer e demência em mulheres pós-menopáusicas: uma revisão abrangente da literatura. **Cureus** , v. 15, n. 8, 2023.

ARAÚJO, Amanda Cruz de. Desenvolvimento de sistemas de nanofibras poliméricas para a liberação controlada do hormônio 17β-estradiol. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa, PB, 2020.

ASTHANA, S. *et al.* High-dose estradiol improves cognition for women with AD. Neurology, v. 57, n. 4, p. 605–612, 28 ago. 2001.

BAI, Juan *et al.* Effect of silk fibroin scaffold loaded with 17-β estradiol on the proliferation and differentiation of BMSCs. Regenerative Therapy, v. 23, p. 76, 1 jun. 2023.

BARBOZA, Kleberton R. A. *et al.* Alinhamento de nanofibras produzidas por eletrofiação: uma revisão. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v. 13, n. 3, 2018.

BERRI, Dalton et al. A aplicação tópica de nanocápsulas de estrogênio na incisão cutânea melhora a Consolidação de fraturas em ratas osteoporóticas. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 60, n. 02, p. 001-007, 2025.

CUI, Jie *et al.* Sex-Specific Regulation of β-Secretase: A Novel Estrogen Response Element (ERE)-Dependent Mechanism in Alzheimer's Disease. The Journal of Neuroscience, v. 42, n. 6, p. 1154, 9 fev. 2022.

D'AMATO, Anthony R. *et al.* Vastly extended drug release from poly(pro-17β-estradiol) materials facilitates in vitro neurotrophism and neuroprotection. Nature Communications, v. 10, n. 1, p. 4830, 1 dez. 2019.

DE QUEIROZ, Geisiany Maria *et al.* Obtenção e caracterização de nanofibras eletrofiadas via solução de quitosana com e sem inclusão de hidroxiapatita. 11 dez. 2015.

DUAN, Xiaoge; CHEN, Hai lan; GUO, Chunxian. Polymeric Nanofibers for Drug Delivery Applications: A Recent Review. Journal of Materials Science. Materials in Medicine, v. 33, n. 12, p. 78, 1 dez. 2022.

FARHAJ, Samia; CONWAY, Barbara R.; GHORI, Muhammad Usman. Nanofibres in Drug Delivery Applications. Fibers 2023, Vol. 11, Page 21, v. 11, n. 2, p. 21, 17 fev. 2023.

GONCALVES, Alem-mar Bernardes. Síntese de nanofios de Óxido de Cobre (CuO) e fabricação de nanodispositivos. Universidade Federal de Minas Gerais, 6 mar. 2008. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1843/IACO-7LPS8Y>. Acesso em: 6 nov. 2025

HIWRALE, Abhijeet *et al.* **Nanofibers: a current era in drug delivery system**. *Heliyon*, v. 9, n. 9, e18917, 9 ago. 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18917.

HU, Shiwan *et al.* Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. Gut Microbes, v. 15, n. 1, p. 2236749, 2023.
MATOS, Cynthia Casagrande. Síntese e caracterização de nanofibras de policaprolactona com adição de progesterona utilizando o solvente ácido acético pelo método de eletrofiação. 2016.

MERCANTE, Luiza A. *et al.* Nanofibras eletrofiadas e suas aplicações: avanços na última década. Química Nova, v. 44, n. 6, p. 717–736, 2021.

MISHRA, Pranav *et al.* Estradiol Prevents Amyloid Beta-Induced Mitochondrial Dysfunction and Neurotoxicity in Alzheimer's Disease via AMPK-Dependent Suppression of NF-κB Signaling. International Journal of Molecular Sciences, v. 26, n. 13, p. 6203, 1 jul. 2025.

PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 58, n. 2, p. 172–181, 2014.

SÁ, Nayara Gracioli de. Desenvolvimento de fibras de poli(ácido lático)/poli(óxido de etileno) via eletrofiação. 20 jul. 2022.

STEDILE, A. M. de *et al.* Otimização de membranas de policaprolactona e polimetilmetacrilato na forma de nanofibras a partir de fiação por sopro. , 2022. . Acesso em: 6 nov. 2025

SUMIEN, Nathalie *et al.* Neurodegenerative Disease: Roles for Sex, Hormones, and Oxidative Stress. Endocrinology, v. 162, n. 11, 1 nov. 2021.

TSCHIFFELY, Anna E. *et al.* AN EXPLORATORY INVESTIGATION OF BRAIN-SELECTIVE ESTROGEN TREATMENT IN MALES USING A MOUSE MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE. Hormones and behavior, v. 98, p. 16, 1 fev. 2017.

UDDIN, Md Sahab *et al.* Estrogen Signaling in Alzheimer's Disease: Molecular Insights and Therapeutic Targets for Alzheimer's Dementia. Molecular Neurobiology, v. 57, n. 6, p. 2654–2670, 1 jun. 2020.

YANG, Jane L. *et al.* Estrogen deficiency in the menopause and the role of hormone therapy: integrating the findings of basic science research with clinical trials. Menopause (New York, N.Y.), v. 31, n. 10, p. 926, 1 out. 2024.