Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais
06 a 10 de Novembro de 2022 | Águas de Lindóia – SP – Brasil

ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DA PRÓPOLIS EM 3 MEMBRANAS DE BORRACHA NATURAL PARA TRATAMENTO DE HERPES LABIAL (HSV TIPO 1)

Evelin T. B. Serpa[1*], Bruna V. Quevedo[2], Maira L. Rezende[1]

[1]Faculdade de Tecnologia José Crespo Gonzales, 18013-280, Sorocaba, Brasil
[2]Universidade Federal de São Carlos, 18052-780, Sorocaba, Brasil.
evelin.serpa@gmail.com

RESUMO

A infecção causada pelo Herpes Simplex (HSV tipo 1*) é classificada como umas das principais doenças prevalecentes em humanos e acomete predominantemente a região orofacial, causando vesículas e sintomas como pruridos, ardência ou dor local. Até o momento não existe cura para a Herpes Labial, apenas tratamento para manter o controle da doença, o que justifica a busca por tratamentos alternativos, sendo o uso de substâncias ativas um dos métodos mais estudados e cujas propriedades proporcionam melhoras significativas dos sintomas. Estudos apontam que o látex de borracha natural (BN) é biocompatível e possui propriedades que auxiliam no reparo tecidual. Enquanto que a própolis possui ação bactericida, anti-inflamatória e regeneradora tecidual. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma membrana de BN carregada com diferentes concentrações de extrato alcóolico de própolis (PROP ALC) para tratamentos de episódios de herpes labial. Por meio das análises de FTIR concluiu-se que as amostras apresentaram interação física, confirmada pela análise de DSC. Observou-se que a membrana incorporada com 5% de PROP, apresentou uma maior cinética de liberação, enquanto que no ensaio de intumescimento a membrana com 10 e 20% demonstraram um maior valor de absorção.*

Palavras-chave: *Herpes Labial, Própolis, Borracha Natural.*

INTRODUÇÃO

Herpes Labial é uma doença infecciosa aguda e recorrente, causada pelo vírus *herpes simplex* (HSV-1) e provavelmente a virose mais prevalecente em humanos, a qual afeta a mucosa bucal, causando lesões [7,3]. Embora seja benigna, ela é dolorosa e duradoura, podendo comprometer significativamente a estética e a qualidade de vida do indivíduo [1]. O aciclovir é a medicação mais utilizada para prevenir ou suprimir o HSV-1, agindo na diminuição dos sintomas, no entanto, seu uso contínuo pode acarretar uma resistência viral. Tendo em vista essa problemática, tratamentos alternativos com substâncias ativas têm sido cada vez mais estudados. Dessa maneira, o uso da própolis tem se destacado, pois esta possui propriedades ativas com efeitos bactericidas e anti-inflamatórios, sendo eficaz no tratamento de feridas e úlceras [5].

Atualmente, diferentes tipos de materiais para curativos têm sido desenvolvidos para tratar todos os tipos de feridas. Entretanto, a seleção dos materiais de cobertura para uma ferida é específica e extremamente importante para alcançar a cura de forma mais rápida [4].

Membranas poliméricas obtidas a partir do látex de borracha natural (BN) apresentam elevado potencial para o desenvolvimento de biomaterial com finalidade terapêutica, especialmente para aplicações em curativos, uma vez que é flexível, apresenta baixo custo, é oriundo de fonte renovável, favorece a angiogênese e o desbridamento de feridas [2]. Dessa maneira, esse trabalho visa a incorporação de própolis em membranas de látex de borracha natural com o intuito de avaliar o perfil de liberação dessa substância e assim, verificar sua o seu potencial terapêutico como sistema de entrega de fármaco no desenvolvimento de futuros curativos para herpes labial [6].

MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizou-se BN desproteinizado, cedido pelo LABIOMAT, o qual foi solubilizado em clorofórmio ($CHCl_3$) (99,8%) (Syntn). PROP ALC com teor mínimo de extrato seco de 11% , da marca Ecoas, comercialmente vendido em drogarias.

Métodos de Incorporação da Própolis nas membranas de borracha natural

Foram solubilizados em clorofórmio 1,8g de BN desproteinizada. Em seguida, adicionou-se separadamente diferentes concentrações de PROP ALC (10, 15 e 20%). O procedimento foi repetido sem a adição da PROP ALC, cuja amostra foi utilizada como controle para comparação de resultados das análises.

As amostras foram caracterizadas por análises de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier **(**FTIR) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Também foi avaliado o Perfil de Liberação (UV-Vís) e a capacidade de absorção do material através do ensaio de Intumescimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 apresenta os espectros de FTIR com as principais bandas das amostras de BN com a adição de diferentes concentrações de PROP ALC.

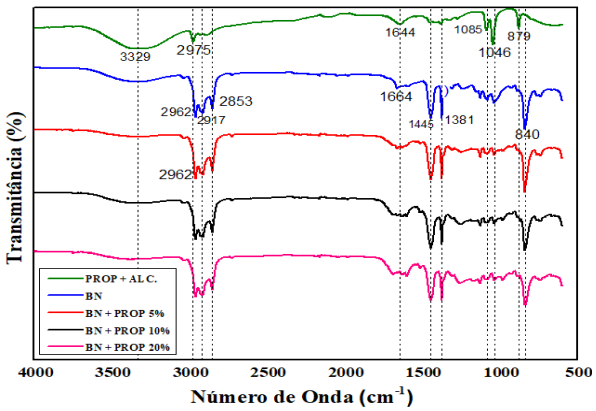

Figura 1 – FTIR do extrato alcoólico de própolis (PROP ALC.), borracha natural (BN) e de diferentes concentrações de PROP ALC. adicionada a BN (5, 10 e 20%).

A PROP ALC apresentou bandas características, 3303 cm^{-1} referente a estiramento de hidrogênio ligado ao grupo hidroxila (O-H), típicos de compostos fenólicos. Observou-se também em 2975, 2962, 2917 e 2853 cm^{-1} bandas correspondentes a estiramento simétricos de CH_3 e a estiramento assimétrico de CH_2, associados a remanescentes de ceras. As bandas em

1664 e 1445 cm^{-1} correspondem aos alongamentos C=C do anel aromático, enquanto as bandas 1085 e 1046 cm^{-1} estão atribuídas a estiramento da ligação C-O-C de éter aromático, e as bandas em 840 e 879 cm^{-1} se referem aos grupos funcionais pertencentes aos álcoois primários e secundário [8,9].

A BN apresentou em todas as amostras as suas principais bandas de absorção referente ao poli (*cis*-1,4-isopreno) em 2968 cm^{-1}, referente a alongamento assimétrico $–CH_3$, 2910 e 2859 cm^{-1} alongamento simétrico $–CH_2$, em 1657 cm^{-1} alongamento C=C e 1438 cm^{-1} deformação- CH_2, 1374 cm^{-1} deformação $–CH_3$ e 846 cm^{-1} curvatura fora do plano =CH de (*cis*1,4) [10,11].

Dessa forma observou-se que as amostras de BN com a adição de diferentes concentrações de PROP ALC mantiveram as bandas características da BN e não houve o aparecimento de nenhuma nova banda, sugerindo uma interação física entre ambas [12], o que é de interesse para a aplicação proposta, uma vez que tal interação facilita o processo de liberação dos compostos da própolis na área da lesão.

A Figura 2 apresenta as curvas de DSC da BN incorporadas com diferentes concentrações de PROP ALC.

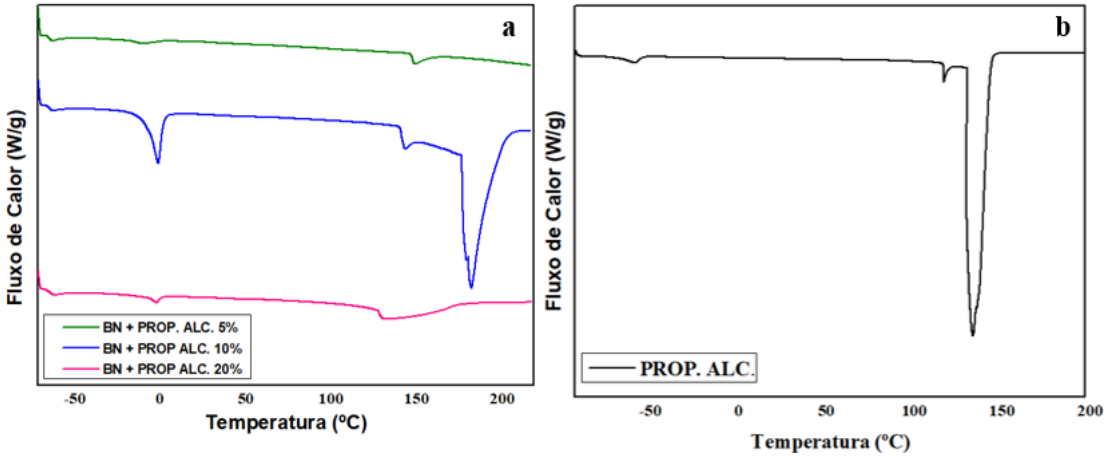

Figura 2 – Análise de DSC **a)** própolis alcóolica (PROP ALC.) em diferentes concentrações (5, 10 e 20%) incorporada à membrana de BN e **b)** PROP ALC.

A amostra de PROP ALC apresentou dois eventos endotérmicos em 119 e 136°C, os quais foram relacionados à fusão da própolis. Observou-se que a incorporação de diferentes concentrações de PROP ALC não interferiu na temperatura de transição vítrea (Tg) da membrana de BN, o qual manteve-se em aproximadamente -65°C para todas as amostras. Por outro lado, as membranas contendo 5 e 20% de PROP ALC. apresentaram um único evento endotérmico em 150°C, quanto que a membrana contendo 10% apresentou dois eventos endotérmicos em 145 e 183°C, eventos estes que foram associados a fusão de compostos fenólicos presentes na PROP ALC.

A Figura 3 apresenta a cinética de liberação da PROP ALC. nas membranas de BN.

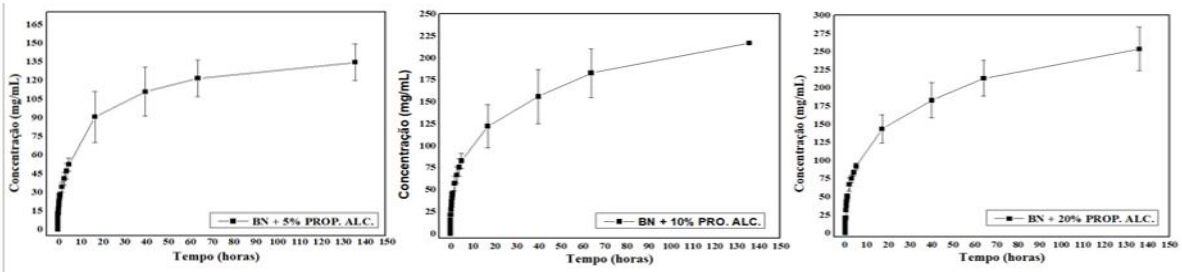

Figura 3 – Ensaio de Liberação – Extrato Alcóolico de Própolis (PROP ALC.) 5, 10 e 20%.

Observou-se que nas 5 primeiras horas, houve uma liberação de 58,09; 46,0 e 25,49% nas concentrações de 5, 10 e 20%, respectivamente. No entanto, após 24 horas a mesma apresentou 123,20; 86,64 e 50,77% de liberação de PROP ALC. nas concentrações de 5, 10 e 20%, respectivamente.

Observou-se, através da comparação das diferentes concentrações da própolis, que a membrana incorporada com 5% de PROP ALC. apresentou uma maior cinética de liberação. Tal fato pode ter sido influenciado pelo processo de difusão, refletindo a facilidade pela qual as moléculas se movem através da membrana de BN, facilitando assim a liberação do mesmo.

A Figura 4 ilustra a cinética de intumescimento das membranas de BN incorporada com diferentes concentrações de PROP ALC.

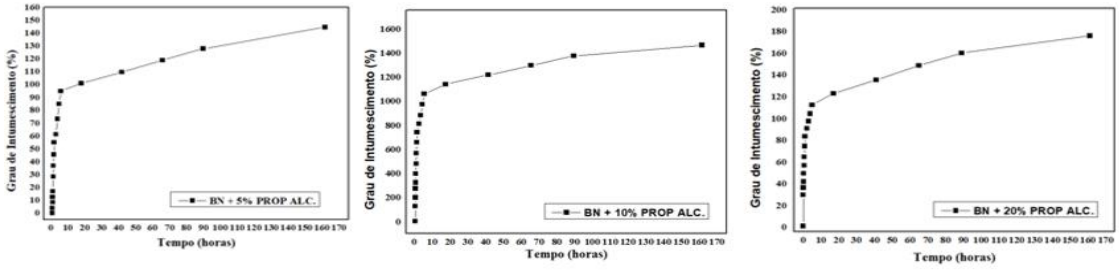

Figura 4 - Ensaio de Intumescimento - BN incorporada com 5, 10 e 20% de PROP ALC.

Nota-se que, com o aumento da concentração da PROP ALC na membrana de BN, houve um elevado grau de intumescimento nas 5 primeiras horas, os quais foram 94,87; 1056,69 e 111,30% nas concentrações de 5, 10 e 20%, respectivamente.

Por outro lado, observou-se que a BN incorporada com 10 e 20% de PROP ALC apresentaram maior capacidade de intumescimento. Tal fenômeno pode ser justificado pela grande interação dos compostos fenólicos presentes na própolis empregada no estudo com o meio de solução de tampão fosfato salino (PBS) empregado na análise.

Tal comportamento é de grande interesse para a aplicação proposta, pois quanto maior a capacidade de intumescimento, maior é a capacidade de absorver os exsudatos que o ferimento acaba expelido, permitindo assim um ambiente propício para a regeneração do tecido e favorecendo sua aplicação como um curativo.

CONCLUSÕES

Por meio das análises de FTIR foi possível concluir que a BN incorporada com diferentes concentrações de PROP ALC apresentou apenas uma interação física entre ambas. Através do DSC concluiu-se que a incorporação de PROP ALC a BN não afeta a sua Tg.

O ensaio de liberação demonstrou que a membrana com 5% do PROP ALC apresentou uma maior cinética de liberação em comparação com as demais. Já no ensaio de intumescimento as membranas com 10 e 20% de PROP ALC apresentaram maior capacidade de intumescimento, devido à grandes interações dos compostos fenólicos presentes na própolis, o que é de grande interesse para a aplicação proposta, uma vez que, devido às características biológicas relatadas na literatura para a BN e para a própolis, as membranas obtidas pelos processos propostos podem ser utilizadas como curativos para tratamento de herpes labial.

REFERÊNCIAS

1. CHEN, F., XU, H., LIU, J., CUI, Y., LUO, X., ZHOU, Y., ... & JIANG, L. (2017). Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *46*(8), 561-568.

2. KRUPP, T., DOS SANTOS, B. D., GAMA, L. A., SILVA, J. R., ARRAIS-SILVA, W. W., DE SOUZA, N. C., ... & de Souza Souto, P. C. (2019). Natural rubber-propolis membrane improves wound healing in second-degree burning model. *International journal of biological macromolecules*, *131*, 980-988.

3. LOTUFO, M. A., HORLIANA, A. C. R. T., SANTANA, T., DE QUEIROZ, A. C., GOMES, A. O., MOTTA, L. J., (2020). Efficacy of photodynamic therapy on the treatment of herpes labialis: A systematic review. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, *29*, 101536.

4. ROJCZYK, EWA *et al*. Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 262, p. 113159, 2020.

5. SAMPAIO, W. C., DE CARVALHO, L. A. N., & CARNEIRO, M. L. B. (2018). Avanços no desenvolvimento de biomateriais visando tratamento de feridas crônicas. *Hegemonia*, (25) 35.

6. SFORCIN, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy research*, *30*(6), 894-905.
7. VARIANI, G. C. C. R., PALLUDO, A. G., *et al.* (2017). Avaliação do efeito de pomada de própolis para tratamento de herpes labial recorrente–um estudo piloto. *Arq. Ciências da Saúde da UNIPAR*, *2*

8. GOMES, G. M. S. Desenvolvimento de um filme com propriedades ativas à base de fécula de araruta e extrato etanólico de própolis verde**.** 2019.

9. REDONDO, G. D. P. *et al.* Desenvolvimento, caracterização e estudos de dissolução de microencapsulados poliméricos de liberação controlada de extrato de própolis vermelha obtidos através da técnica de secagem Spray Drying**.** 2018.

10. DE BARROS, N.R. *et al*. Oxytocin Sustained Release Using Natural Rubber Latex Membranes. **Int J Pept Res Ther 22**, 435–444 .2016.

11. GUERRA, N. B. *et al.* Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree Hevea brasiliensis. **Materials Science and Engineering:** C, 126, 112126. doi:10.1016/j.msec.2021.112126. 2021.

12. QUEVEDO, B. V., MORAES, A. A., LOPES, H. S., BREDA, P., & KOMATSU, D. Essential limonene oil microencapsulation for application in active biodegradable packaging**.** 2019.

STUDY OF PROPOLIS RELEASE KINETICS IN NATURAL RUBBER MEMBRANE FOR TREATMENT OF HERPES LABIAL (HSV TYPE 1)

ABSTRACT

The infection caused by Herpes Simplex (HSV type 1) is classified as one of the main diseases prevalent in humans and predominantly affects the orofacial region, causing vesicles and symptoms such as itching, burning or local pain. So far there is no cure for Herpes Labialis, only treatment to maintain control of the disease, which justifies the search for alternative treatments, with the use of active substances being one of the most studied methods and whose properties provide significant improvements in symptoms. Studies indicate that natural rubber latex (NR) is biocompatible and has properties that help in tissue repair. While propolis has bactericidal, anti-inflammatory and tissue regenerating action. Thus, the objective of this work was to develop a NR membrane loaded with different concentrations of propolis alcoholic extract (PROP ALC) for treating herpes labialis episodes. Through the FTIR analysis it was concluded that the samples showed physical interaction, confirmed by the DSC analysis. It was observed that the membrane incorporated with 5% of PROP, showed a higher release kinetics, while in the swelling assay the membrane with 10 and 20% showed a higher absorption value.

Keywords: *Herpes Labialis; Propolis; Natural Rubber*.