

## **ANÁLISE DO EFEITO DO ÓLEO DE MELALEUCA EM SISTEMAS À BASE DE PVA E PVP VISANDO SUA APLICAÇÃO EM LESÕES POR HPV**

### **ANALYSIS OF THE TEA TREE OIL EFFECT IN PVA AND PVP SYSTEMS FOR THE APPLICATION ON HPV LESIONS**

**IZABEL JALES FERREIRA**

Graduação em Química pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, IFRJ  
Iniciação científica pelo Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, IMA, UFRJ

**MAXWELL DE PAULA CAVALCANTE**

Graduação em Química pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, IFRJ  
Iniciação científica pelo Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, IMA, UFRJ

**FLORA FERREIRA DUARTE DE OLIVEIRA**

Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ  
Mestranda pelo Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA, UFRJ

**LÍVIA RODRIGUES DE MENEZES**

Graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre e Doutora em Ciências e Tecnologia de Polímeros pelo Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA, UFRJ  
liviarmenezes@ima.ufrj.br

**MARIA INÊS BRUNO TAVARES**

Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA,  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ,  
Centro de Tecnologia, Bloco J, Ilha do Fundão, CP 68525, 21945-970 Rio de Janeiro - RJ, Brasil.  
mibtima@bol.com.br

#### **RESUMO**

Visando a obtenção de sistemas para aplicação em tratamento de lesões por HPV foram obtidos sistemas à base de PVA, PVP e da blenda destas matrizes na proporção (75:25 PVA:PVP) carregados com 2,5% de óleo de Melaleuca. Os sistemas foram obtidos via solução em solução hidroalcoólica de água com etanol na proporção (70:30 v/v) e investigados pelas técnicas de DRX e RMN-DT. As análises dos sistemas evidenciam uma miscibilidade mesmo que parcial entre as matrizes e indica uma ação de redução da mobilidade molecular do óleo de Melaleuca nos sistemas propostos. Os resultados de DRX evidenciam que a presença do óleo nas matrizes obtidas gera uma redução da cristalinidade dos sistemas.

**Palavras-chave:** Óleo de melaleuca, PVA, PVP, lesões de HPV

#### **ABSTRACT**

To obtain systems for application in the treatment of HPV lesions, PVA- and PVP- systems were obtained in their pure state and in blend of these polymers in ratio 75:25 PVA: PVP. All systems were loaded with 2.5% tea tree oil. The systems were obtained by hydroalcoholic solution of water with ethanol in the proportion (70:30 v/v) and investigated by XRD and TD-NMR techniques. The analyzes of the systems show an even partial miscibility between the matrices and indicates the reduction of molecular mobility caused by tea tree oil in the proposed systems. The XDR

results shows that addition of the oil in the obtained matrices reduces the crystallinity of the systems.

**Keywords:** Tea tree oil, PVA, PVP, HPV lesions

## 1. INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é uma patologia sexualmente transmissível que se destaca pelo elevado número de casos e diferenciadas manifestações clínicas mais conhecidas como lesões verrucosas oriundas da hiperproliferação tecidual local. Atualmente, o tratamento pauta-se, em maior escala, na aplicação de intervenções cirúrgicas para remoção destas lesões e/ou na aplicação de pomadas ou soluções que visam remover este crescimento epitelial por abrasão química das mesmas (PAN et al., 2016).

Visando melhorar o tratamento dessas lesões há a busca por novos medicamentos que hajam direto na base epitelial impedindo a hiperproliferação tecidual visando assim interromper o crescimento a partir da base destas manifestações epiteliais, evitando assim, a necessidade de aplicar-se ácidos e/ou realizar a excisão cirúrgica (FERRARO et al., 2011). Neste contexto, alguns extratos naturais vêm ganhando espaço nas pesquisas contra o HPV como o Babartimão e o Óleo de Melaleuca. Ambos os compostos apresentam inúmeras propriedades vantajosas ao serem aplicados no corpo, mas em relação ao HPV se destaca o seu potencial anti-hiperproliferativo (GELLER; ABOIM; CAMPOS, 2008; ZAKARIA; YEE; HASSAN, 2017).

Embora, estes compostos apresentem-se promissores para aplicação nas lesões de HPV a alta labilidade da estrutura destes óleos pode levar a baixa efetividade devido ao curto período de tempo de ação destes compostos quando os mesmos são aplicados de forma direta sobre a mucosa ou epitélio de revestimento corporal externo. Assim, o uso de matrizes poliméricas que levem a formação de filmes sobre esses epitélios pode garantir a proteção destes compostos bem como, propiciar a liberação dos mesmos por um período mais prolongado sobre as lesões. Neste contexto, há um destaque para as blendas das matrizes de PVA/PVP pois sua estrutura final pode corroborar para a formação de um hidrogel com maior resistência a dissolução em água garantindo sua manutenção por períodos mais prolongados no organismo (KANCA et al., 2018).

A polivinilpirrolidona (PVP) é uma matriz polimérica largamente aplicada na indústria farmacêutica como excipiente de sistemas de fármacos em solução ou em sistemas comprimidos. Esta matriz destaca-se

na aplicação corpórea devido ao seu caráter não tóxico e à ausência de relatos de respostas de hipersensibilidade de tipo I do hospedeiro (SORTE; TEIXEIRA, 2016). O Poli(álcool vinílico) – PVA, por sua vez, é um polímero hidrofílico, biodegradável, atóxico e biocompatível (DANGOL et al., 2016).

Com base no exposto, o objetivo principal deste trabalho foi avaliar a dispersão e influência do óleo de Melaleuca nas matrizes de PVP e PVA no seu estado puro e em blenda de ambas as matrizes visando a obtenção de soluções com capacidade de formação de filme para posterior aplicação em lesões de HPV.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Experimental

Para o presente estudo, foram preparados sistemas contendo PVP e PVA em solução hidroalcoólica na proporção 75:25 v/v de água/etanol. Na utilização desta solução de solventes mistos foi obter um meio que pudesse ser aplicado sobre a mucosa e/ou pele e após a evaporação de solvente a formação filmes poliméricos sobre a superfície destes tecidos. Os sistemas obtidos, compreenderam PVA puro, PVP puro e uma mistura dessas matrizes (75:25 PVA:PVP). Em todos os sistemas obtidos avaliou-se a concentração de 2,5% de óleo que se encontra dentro da faixa de aplicação terapêutica para o HPV.

Seguindo a metodologia o PVA foi solubilizado em água destilada e deionizada em agitação magnética sob aquecimento de 60 oC por 4 horas. A matriz de PVP, por sua vez, foi solubilizada no etanol em agitação magnética em temperatura ambiente por 2 horas. Após a solubilização de ambas as fases, a solução de PVP ou o etanol puro (no caso do sistema contendo apenas PVA) foi gotejado sobre a fase de PVA que se encontrava sob aquecimento a 60 oC.

Os sistemas obtidos foram vertidos em placa de Petri e secos em estufa à 60 oC por 48 horas a fim de se obter filmes dos sistemas obtidos. Após a obtenção destes os mesmos foram caracterizados pelas técnicas de difração de raios X (DRX) e de ressonância magnética nuclear no domínio do tempo (RMN-DT).

### 2.2 Difração de Raios - X

Foram obtidos difratogramas por meio do difratômetro ULTIMA IV, Rigaku, com emissão de radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ), em 40 kV, 30 mA,  $0,05^\circ/\text{s}$  e o intervalo de análise compreendeu de  $2\theta=2^\circ$  a  $40^\circ$ .

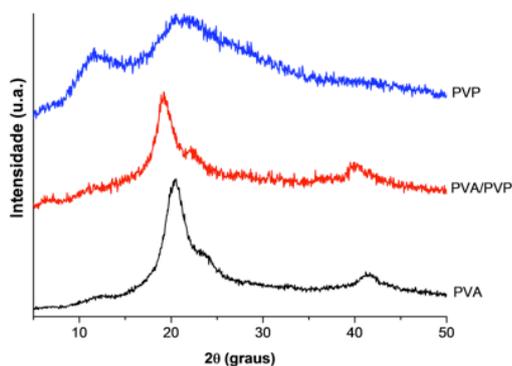
### 2.3 Ressonância Magnética Nuclear no domínio do Tempo

A frequência de observação do núcleo de <sup>1</sup>H foi de 23 MHz e a faixa de intervalo do tempo de espera entre os pulsos foi de p180x - IJ - p90x e variou de 0,01 – 10.000 ms com intervalo de reciclo de 3 s.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observando os difratogramas dos sistemas sem óleo de Melaleuca (Figura 1) observamos um perfil distinto para a matriz de PVP e a matriz de PVA. A PVP apresenta-se como um polímero amorfo se caracterizando pelo perfil de halo exibido no DRX, o PVA por sua vez, já apresenta um caráter semi-cristalino exibindo dois picos característicos de seu arranjo cristalino.

Figura 1. DRX dos sistemas sem óleo de Melaleuca



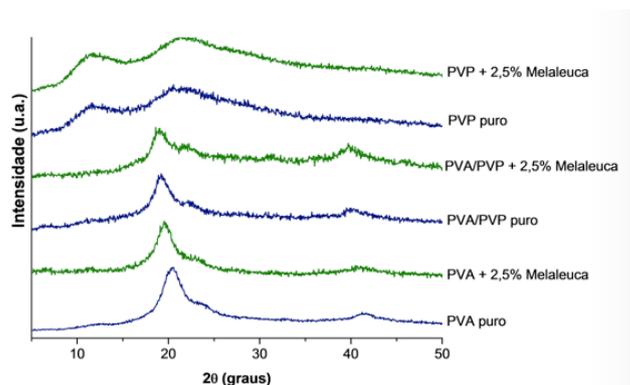
O perfil de difração dos sistemas do PVA e da PVP encontram-se em concordância com os perfis encontrados para estas matrizes na literatura. A matriz de PVA exibem dois picos de refração característicos da estrutura ortorrômbica de seu arranjo cristalino  $2\theta = 20^\circ$  e  $2\theta = 41^\circ$  (CHAUDHURI et al., 2016; ALI et al., 2017).

Quanto ao sistema misto de PVA/PVP, observamos um perfil que lembra as características de ambas as matrizes. Neste sistema é observado os picos característicos do PVA, indicando que mesmo na blenda formada mantém sua capacidade de cristalização. Todavia, observa-se que na presença da PVP há uma redução da cristalinidade do PVA (Quadro 1) bem como um deslocamento destes picos para menores ângulos de difração. Esse fato pode se relacionar com a presença de segmentos de cadeia de PVP por entre a matriz de PVA levando a maior distância entre seus planos cristalinos bem como gerando uma maior difi-

culdade de cristalização desse material indicando uma miscibilidade parcial destas matrizes corroborando estudos anteriores envolvendo a mistura dessas matrizes (CHAUDHURI et al., 2016).

A análise dos sistemas contendo o óleo de melaleuca foi realizada a fim de avaliar a influência deste na organização estrutural das matrizes avaliadas (Figura 2).

Figura 2. DRX dos sistemas com óleo de Melaleuca



Quadro 1. Grau de cristalinidade dos sistemas obtidos

Amostra	Grau de cristalinidade (%)
PVA puro	14
PVP pura	Não apresenta cristalinidade
PVA/PVP	9
PVA + 2,5 % melaleuca	12
PVP + 2,5 % melaleuca	Não apresenta cristalinidade
PVA/PVP + 2,5 % melaleuca	6

Observando os difratogramas dos sistemas contendo o óleo de Melaleuca e seu grau de cristalinidade pode-se determinar que a presença do óleo foi capaz de reduzir o grau de cristalinidade dos sistemas indicando que sua presença reduz a capacidade de empacotamento e arranjo das cadeias dos sistemas, este comportamento pode estar relacionado a presença deste óleo entre as cadeias poliméricas e dificultando a sua cristalização. A fim, de avaliar essa hipótese, os sistemas foram avaliados pela técnica de RMN no domínio do tempo a fim de determinar o efeito do óleo sobre a rigidez molecular destes sistemas. Após a análise dos sistemas foi calculado o tempo de relaxação dos mesmos utilizando duas exponenciais no cálculo pois, este ajuste foi escolhido pois conferiu um menor erro de cálculo experimental e maior  $R^2 = 99,98$  (Quadro 2).

Quadro 2. Tempo de relaxação dos sistemas obtidos

Amostra	T <sub>1</sub> H(1)	T <sub>1</sub> H(2)
PVA puro	31	393
PVP pura	4	160
PVA/PVP	10	201
PVA + 2,5 % melaleuca	10	345
PVP + 2,5 % melaleuca	10	129
PVA/PVP + 2,5 % melaleuca	10	135

Os resultados de RMN corroboram os achados por DRX, ambos os sistemas exibem dois tempos de relaxação um tempo mais baixo relativo a existência de umidade residual nos filmes obtidos (T<sub>1</sub>H(1)), o maior tempo de relaxação por outro lado, indicam a rigidez molecular da estrutura matriz polimérica propriamente dita (T<sub>1</sub>H(2)), neste contexto a PVP apresenta uma maior mobilidade molecular enquanto o PVA apresenta uma rigidez mais elevada, possivelmente em virtude de sua natureza semicristalina.

Ao misturar a PVP (25%) na matriz de PVA (75%) observamos uma queda significativa do tempo de relaxação do PVA e existência de apenas um domínio de T<sub>1</sub> o que pode indicar uma miscibilidade ainda que parcial de ambas as matrizes conforme já indicada em outros sistemas disponíveis na literatura (CHAUDHURI et al., 2016; ZIDAN et al., 2016). Ao se adicionar o óleo de Melaleuca no sistema há uma redução significativa dos tempos de relaxação de todos os sistemas que pode estar relacionado a presença do óleo entre as cadeias da matriz polimérica levando a uma redução da interação intermolecular das cadeias.

#### 4. CONCLUSÃO

As análises dos sistemas evidenciam uma miscibilidade mesmo que parcial entre as matrizes de PVA e PVP que apresentam apenas um domínio observado pela técnica de RMN. A mistura dessas matrizes ocasiona uma redução da cristalinidade do sistema devido a possível presença de segmentos da matriz de PVP entre as cadeias de PVA dificultando o processo de cristalização do PVA. No que tange a adição do óleo de Melaleuca observa-se ao adicionar-se o óleo nas matrizes obtidas há uma redução da cristalinidade dos sistemas bem como uma redução da rigidez molecular dos mesmos.

#### 5. REFERÊNCIAS

ALI, I. O.; SALAMA, T. M.; MOHAMED, M. I.; GHAZY, M. B. M.; BAKR, M. F. Synthesis and characterization of Ag nanoparticles embedded in PVA via UV-photoreduction technique for synthesis of Prussian blue pigment. **Iranian Polymer Journal**, v. 26, n. 7, p. 511-520, 2017.

CHAUDHURI, B.; MONDAL, B.; RAY, S. K.; SARKAR, S. C. A novel biocompatible conducting polyvinyl alcohol (PVA)-polyvinylpyrrolidone (PVP)-hydroxyapatite (HAP) composite scaffolds for probable biological application. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 143, p. 71-80, 2016.

DANGOL, M.; YANG, H.; LI, C. G.; LAHIJI, S. F.; KIM, S.; MA, Y.; JUNG, H. Innovative polymeric system (IPS) for solvent-free lipophilic drug transdermal delivery via dissolving microneedles. **Journal of Controlled Release**, v. 223, p. 118-125, 2016.

FERRARO, C. T. L.; CANEDO, N. H. S.; DE OLIVEIRA, S. P., DA COSTA CARVALHO, M. D. G.; DIAS, E. P. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 451-459, 2011.

GELLER, M.; ABOIM, E.; CAMPOS, C. D. D. Papilomavírus humano: fatores de risco, carcinogênese, resposta imune e tratamento. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 94, n. 3, p. 43-46, 2008.

KANCA, Y.; MILNER, P.; DINI, D.; AMIS, A. A. Tribological properties of PVA/PVP blend hydrogels against articular cartilage. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 78, p. 36-45, 2018.

PAN, Y.; FARMAHINI-FARAHANIB, M.; O'HEARN, P. XIAO, H.; OCAMPO, H. An overview of bio-based polymers for packaging materials. **Journal of Bioresources and Bioproducts**, v.1, n.3, p 106 -113, 2016.

SORTE, B.; TEIXEIRA, E. (2016). **Práticas preventivas para o câncer do colo uterino: um estudo com mulheres quilombolas, Bahia**. Dissertação de Mestrado em Enfermagem. Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da

Bahia. 113p. 2015.

ZAKARIA, Y.; YEE, L. W.; HASSAN, N. F. N. Anti-Cancer Effects of Clinacanthus nutans Extract Towards Human Cervical Cancer Cell Line, HeLa. **Journal of Biomedical and Clinical Sciences (JBCS)**, v. 2, n. 1, p. 11-19, 2017.

ZIDAN, H. M.; EL-GHAMAZ, N. A.; ABDELGHANY, A. M.; LOTFY, A. Structural and Electrical Properties of PVA/PVP Blend Doped with Methylene Blue Dye. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 11, n. 11, p. 9041-9056, 2016.