



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE ALAGOAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

EMANUELLY CAROLYNE MARQUES DE FARIAS NANES

DESENVOLVIMENTO DE CURATIVOS DÉRMICOS ELETROFIADOS CONTENDO
RESÍDUO DO EXTRATO DA PRÓPOLIS VERMELHA DE ALAGOAS

MACEIÓ – AL
2021

EMANUELLY CAROLYNE MARQUES DE FARIAS NANES

DESENVOLVIMENTO DE CURATIVOS DÉRMICOS ELETROFIADOS CONTENDO
RESÍDUO DO EXTRATO DA PRÓPOLIS VERMELHA DE ALAGOAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a coordenação do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Professora Dra. Ligia Maria Manzine Costa

MACEIÓ - AL
2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

N177d Nanes, Emanuely Carlyne Marques de Farias.

Desenvolvimento de curativos dérmicos eletrofiados contendo resíduo de extrato da própolis vermelha de Alagoas / Emanuely Carlyne Marques de Farias Nanes. – 2021.

58 f. : il.

Orientadora: Ligia Maria Manzine Costa.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 50-58.

1. Bandagens. 2. Eletrofiação. 3. Própole - Resíduos. I. Título.

CDU: 615:638.135

Dedico este trabalho aos meus pais, Dayan Pereira Nanes
e Patrícia Lanne Marques de Farias Nanes.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora por todas as graças recebidas ao longo da minha trajetória, por sempre estarem ao meu lado. Sou e sempre serei grata por toda proteção e amor.

Aos meus pais, Patrícia Lanne e Dayan, por sempre me incentivarem a ser alguém de valor, a estudar e alcançar minha independência, mesmo que para isso precisasse estar longe de suas asas.

Aos meus irmãos Gabriela, Marcela e William, por serem meus companheiros e estarmos sempre juntos, independentemente de qualquer coisa.

À Gabriel, meu amor e amigo, que sempre compreendeu meus momentos de ausência e apoiou minha dedicação aos estudos.

Aos meus familiares, especialmente meus avós, Luiz, Rita, Juca e Nilza.

A todos os meus amigos companheiros de graduação que compartilharam comigo momentos de felicidade e aflição ao longo desses cinco anos.

À Leonardo e Rodolfo, meus coorientadores, por todos os ensinamentos e paciência na realização deste trabalho.

À professora Lígia, pelo acolhimento, dedicação e por sempre estar disposta a ensinar. Sou grata por tê-la como minha orientadora e aprender tanto em tão pouco tempo. Agradeço pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional oferecidas, que com certeza fizeram diferença em minha vida.

Aos professores do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, especialmente professora Camila, pela chance de adentrar em seu laboratório como aluna de iniciação científica ainda no primeiro período da graduação e pelas experiências insubstituíveis que pude presenciar. Sei que meu amor pela ciência foi gerado através dessa oportunidade.

Obrigada!

RESUMO

A própolis vermelha de Alagoas (PrVA) é reconhecida como um produto exclusivo da biodiversidade brasileira. Diversas funções farmacológicas são atribuídas a este material, como ações anti-inflamatória e cicatrizante. Após o processo extrativo, cerca de 40% da própolis é descartada. O resíduo da própolis vermelha de Alagoas (RPrVA) é um material pouco explorado e com grandes possibilidades de ainda de conter substâncias ativas importantes. Desta forma, o objetivo deste trabalho é utilizar o RPrVA o desenvolvimento de membranas eletrofiadas para aplicação na regeneração de feridas. Para esse desenvolvimento, utilizou-se a técnica de eletrofição. A Poli (ϵ -caprolactona) (PCL) foi utilizada para a processabilidade das membranas eletrofiadas, cujas concentrações de PCL e RPrVA foram 1%, 5%, 10%, 15% e 25%. O material utilizado para desenvolvimento das membranas, RPrVA, foi previamente caracterizado através de FTIR, TG e UV-vis, comprovando que o resíduo extrativo também possui características farmacológicas relevantes que poderiam ser utilizadas para cicatrização de ferimentos, como queimaduras. As membranas desenvolvidas foram avaliadas por MEV, porosidade e diâmetro médio de nanofibras. Os resultados indicaram que o RPrVA equivaleu-se em 39,5% (m/m) em relação a PrVA. As análises de FTIR e UV-vis confirmaram a presença de componentes ativos com potencial farmacológico no RPrVA, como compostos flavonoides. A análise de TG revelou que o pico de degradação do RPrVA aconteceu a 389°C, em quanto que na PrVA aconteceu a 415°C, indicando que o resíduo é um material mais purificado e com a presença de mais materiais inorgânicos. As membranas eletrofiadas possuíram diâmetros de aproximadamente 620 nm, variando de 450nm a 750nm. Esse diâmetro variou pela concentração de RPrVA, indicando que ao passo em que a concentração de PCL foi substituída por RPrVA as nanofibras tornaram-se mais finas. A análise de porosidade revelou que não houve uma grande diferença de porosidade entre todas amostras, cujos valores estavam em torno de 82,429% no limiar 1, 50,643% no limiar 2 e 19,94% no limiar 3 para a amostra contendo 25% de RPrVA e foram medidos os diâmetros médios das nanofibras que compõem as membranas. Essa porosidade é extremamente importante para o ancoramento celular e remodelação do tecido lesionado, além de permitir a troca gasosa para com o meio extracorpóreo e a saída de fluidos corporais dos ferimentos. Como conclusão do estudo pode-se confirmar a presença de substâncias ativas no RPrVA, que seria descartado, como compostos flavonoides que possuem atividade cicatrizante e antioxidante relatada em literatura. Houve diminuição da espessura das nanofibras ao passo em que houve maior incorporação de RPrVA e remoção do PCL nas soluções poliméricas. A alta porosidade das mantas, biodegradabilidade do polímero e a presença de substâncias ativas tornam as membranas fortes candidatas para aplicações dérmicas, como curativos de pele, para a regeneração de tecidos lesados.

PALAVRAS-CHAVE: Curativos dérmicos, Eletrofição, Resíduo, Própolis vermelha de Alagoas

ABSTRACT

The red propolis of Alagoas (PrVA) is recognized as an exclusive product of Brazilian biodiversity. Several pharmacological functions are attributed to this material, such as anti-inflammatory and healing actions. After the extraction process, about 40% of the propolis is discarded. The residue of red propolis from Alagoas (RPrVA) is a little explored material and with great possibilities of still containing important active substances. Thus, the objective of this work is to use RPrVA in the development of electrospun membranes for application in wound regeneration. For this development, the electrospinning technique was used. Poly (ϵ -caprolactone) (PCL) was used for the processability of electrospun membranes, whose concentrations of PCL and RPrVA were 1%, 5%, 10%, 15% and 25%. The material used to develop the membranes, RPrVA, was previously characterized through FTIR, TG and UV-vis, proving that the extractive residue also has relevant pharmacological characteristics that could be used for wound healing, such as burns. The developed membranes were evaluated by SEM, porosity and mean diameter of nanofibers. The results indicated that the RPrVA was equivalent to 39.5% (m/m) in relation to PrVA. FTIR and UV-vis analyzes confirmed the presence of active components with pharmacological potential in RPrVA, such as flavonoid compounds. The TG analysis revealed that the RPrVA degradation peak happened at 389°C, while in PrVA it happened at 415°C, indicating that the residue is a more purified material and with the presence of more inorganic materials. The electrospun membranes had diameters of approximately 620 nm, ranging from 450nm to 750nm. This diameter varied by the RPrVA concentration, indicating that as the PCL concentration was replaced by RPrVA, the nanofibers became thinner. Porosity analysis revealed that there was no great difference in porosity between all samples, whose values were around 82.429% at threshold 1, 50.643% at threshold 2 and 19.94% at threshold 3 for the sample containing 25% RPrVA and the average diameters of the nanofibers that make up the membranes were measured. This porosity is extremely important for cell anchoring and remodeling of the injured tissue, in addition to allowing gas exchange with the extracorporeal environment and the exit of bodily fluids from wounds. As a conclusion of the study, the presence of active substances in RPrVA can be confirmed, which would be discarded, such as flavonoid compounds that have healing and antioxidant activity reported in the literature. There was a decrease in the thickness of nanofibers while there was greater incorporation of RPrVA and removal of PCL in polymer solutions. The high porosity of the mats, biodegradability of the polymer and the presence of active substances make the membranes strong candidates for dermal applications, such as skin dressings, for the regeneration of damaged tissues.

KEYWORDS: Dermal dressings, Electrospinning, Residue, Red propolis from Alagoas

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação esquemática do processo de eletrofição.....	17
Figura 2 - Cone de Taylor.....	17
Figura 3 - Estrutura da unidade monomérica da Poli (ϵ -caprolactona)	22
Figura 4 - Microestrutura da membrana eletrofiada de PCL.....	24
Figura 5 - Coleta de resina de <i>Dalbergia ecastophyllum</i> para produção de própolis. (A) Resina saindo do caule de <i>Dalbergia ecastophyllum</i> , (B) Coleta do material por abelhas <i>Apis mellífera</i> , (C) Deposição da resina nas patas da abelha.....	27
Figura 6 - Classificação de queimaduras quanto a profundidade. (A) Queimadura de primeiro grau (B) Queimadura de segundo grau, (C) Queimadura de terceiro grau.....	29
Figura 7 - Frações de PrVA. A) PrVA, B) RPrVA, C) Extrato concentrado de PrVA.....	35
Figura 8 - Bandas de absorção da PrVA e suas frações por FTIR.....	37
Figura 9 - Curvas de PrVA e suas frações por UV-vis.....	37
Figura 10 - Análise termogravimétrica da PrVA e RPrVA.....	39
Figura 11 - Sistema para eletrofição desenvolvido.....	39
Figura 12 – Membrana eletrofiada de PCL e RPrVA a 15%.....	40
Figura 13 - Fotomicrografias de nanofibras de PCL em diferentes tensões na ampliação de 20 μ m. A) 12kV, B) 15kV, C) 17kV.....	40
Figura 14 - Fotomicrografias de nanofibras contendo resíduo de própolis em diferentes concentrações na ampliação de 10 μ m. A) 1%, B) 5%, C) 10%, D) 15%, E) 25%.....	41
Figura 15 - Distribuição de tamanho de nanofibras.....	42

Figura 16 - Fotomicrografias de nanofibras contendo resíduo de própolis em diferentes concentrações na ampliação de 20 µm e histogramas de distribuição de frequência por diâmetro da fibra em curvas sólidas. A) 1%, B) 5%, C) 10%, D)15%, E)25%.....	42
Figura 17 - Determinação dos limiares no programa Image J.....	44
Figura 18 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 1% RPrVA (A) Imagem de MEV original da amostra; (B) Amostra binária construída com limiar 1; (C) Amostra binária construída com limiar 2; (D) Amostra binária construída com limiar 3.....	44
Figura19 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 5% RPrVA (A) Imagem de MEV original da amostra; (B) Amostra binária construída com limiar 1; (C) Amostra binária construída com limiar 2; (D) Amostra binária construída com limiar 3.....	45
Figura 20- Fotomicrografias de membrana na concentração de 10% RPrVA (A) Imagem de MEV original da amostra; (B) Amostra binária construída com limiar 1; (C) Amostra binária construída com limiar 2; (D) Amostra binária construída com limiar 3.....	45
Figura 21 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 15% RPrVA (A) Imagem de MEV original da amostra; (B) Amostra binária construída com limiar 1; (C) Amostra binária construída com limiar 2; (D) Amostra binária construída com limiar 3.....	46
Figura 22 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 25% RPrVA (A) Imagem de MEV original da amostra; (B) amostra binária construída com limiar 1; (C) Amostra binária construída com limiar 2; (D) Amostra binária construída com limiar 3.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Base da classificação de biomateriais.....	21
Tabela 2 – Classificação da Própolis encontrada no Brasil.....	25
Tabela 3 - Valores de peso inicial e porcentagem de rendimento da PrVA e suas frações.....	35
Tabela 4 - Absorbância das frações de PrVA a 200 e 300nm.....	38
Tabela 5 - Determinação da porosidade das mantas eletrofiadas de acordo com seus limiares.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FTIR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (do inglês “Fourier-transform infrared spectroscopy”)
kV	Quilovolt
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
Nm	Nanômetro
PCL	Poli (ϵ -caprolactona)
PrVA	Própolis vermelha de Alagoas
RPrVA	Resíduo de própolis vermelha de Alagoas
TGA	Termogravimetria
UV-Vis	Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1.	Eletrofiação	16
2.2.	Eletrofiação de Biomateriais e Engenharia de tecidos	20
2.3.	Própolis.....	24
2.4.	Lesões de pele - Queimaduras.....	29
3.	OBJETIVOS	31
3.1.	Objetivo geral.....	31
3.2.	Objetivos específicos.....	31
4.	MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1.	Material	32
4.2.	Métodos.....	32
4.2.1.	Quantificação de Resíduo na PrVA bruta	32
I.	Caracterização por Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	32
II.	Avaliação das propriedades Termogravimétricas (TGA)	33
4.2.3.	Montagem do sistema para eletrofiação	33
4.2.4.	Produção das mantas eletrofiadas com resíduo de PrVA.....	33
4.2.5.	Avaliação das mantas eletrofiadas produzidas	34
I.	Morfologia por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	34
II.	Determinação do diâmetro das nanofibras.....	34
III.	Determinação da porosidade.....	34
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1.	Rendimento quantitativo das frações de PrVA	35

5.2.	Caracterização por Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	35
5.5.	Montagem do sistema de eletrofição	39
5.6.	Resultados da Microscopia Eletrônica de Varredura	40
6.	CONCLUSÃO	48
7.	REFERÊNCIAS	50

1. INTRODUÇÃO

Queimaduras são definidas como lesões traumáticas ocasionadas por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos que podem levar a destruição total ou parcial da estrutura da pele e anexos. Sendo este um problema de saúde pública global, são relatados pela Organização Mundial de Saúde 180.000 mortes anuais em decorrência desta condição, ocorrendo em grande número nos países de baixa ou média renda. De maneira geral, as queimaduras acontecem demasiadamente em mulheres e crianças em razão de serviços domésticos, explosões de fogões ou contato direto com chamas quentes.

A resistência bacteriana a antibióticos é um fator predominante para a busca de curativos com propriedades farmacológicas específicas (BHUVANESHWARI et al., 2010). Podemos afirmar que o intuito final do tratamento de queimaduras consiste na restauração completa do tecido lesionado de modo a minimizar as infecções. Nesse sentido, diversos métodos para cicatrização são desenvolvidos a cada dia, com o objetivo de trazer saúde e bem-estar ao paciente. Dentre tantas possibilidades, os substitutos dérmicos artificiais são produtos inovadores com grande similaridade ao tecido humano. A área que pesquisa este desenvolvimento é a Engenharia de Tecidos, uma subárea da Medicina Regenerativa. Para isso, são necessários polímeros biodegradáveis atóxicos, que dão suportes para o crescimento de células (*scaffolds*) e possuem a função de biomimetizar a estrutura natural da matriz extracelular dos tecidos.

A produção de *scaffolds* pode ser realizada por meio da técnica de eletrofição, que corresponde à criação de nanofibras com estrutura similar à matriz extracelular do tecido epitelial. Um fator de real importância em *scaffolds* é a necessidade de porosidade em sua estrutura, porque são adequadas para o crescimento celular entre as nanofibras e troca gasosa do tecido, e produzir espaço para o ancoramento das células. Os polímeros biodegradáveis dissolvem-se ao longo do tempo quando implantados, e por esta razão são excelentes materiais para uso *in vivo* porque não há necessidade de cirurgia secundária para remoção do material ao fim do tratamento, o que reduz os custos e melhora a aceitação do paciente na terapia (WU et al., 2020).

Nas últimas décadas os polímeros biodegradáveis têm atraído atenção, tanto em razão das questões ambientais, como para a área da saúde (PUPPI; CHIellini, 2020). Dentre tais polímeros, destaca-se a Poli (ϵ -caprolactona) (PCL), polímero com excelente biocompatibilidade (ZHANG et al., 2006), utilizado em *scaffolds* (LI et al., 2007), regeneração óssea (AGARWAL; WENDORFF; GREINER, 2008) e liberação controlada de fármacos (QIN; WU, 2012). A biocompatibilidade do

PCL com outros polímeros (HOSSEINKAZEMI et al., 2015), substâncias ativas e suas propriedades mecânicas são características importantes que o tornaram comum na área farmacêutica (SIDDIQUI et al., 2018).

A própolis vermelha de Alagoas (PrVA) é um material opoterápico reconhecido como um produto exclusivo da biodiversidade brasileira, com indicação geográfica validada internacionalmente. A própolis destaca-se no mercado por seus efeitos farmacológicos potencializados em razão de seus componentes polifenóis do tipo flavonoides. A partir da própolis bruta é elaborado o extrato hidroalcolico para comercialização e o resíduo extrativo é descartado, equivalendo-se em peso a aproximadamente 40% da massa total. Assim, grande fração da própolis é descartada e poucas pesquisas foram realizadas para avaliar seu potencial na área farmacológica.

Desta forma, foi proposto neste trabalho a utilização do resíduo da própolis vermelha como matéria-prima na produção de um biomaterial nanotecnológico em formato de membrana. Este biomaterial possui estrutura biomimética à matriz extracelular da pele, e os princípios ativos encontrados no resíduo poderão auxiliar no processo de cicatrização de tecidos epiteliais podendo ser aplicado como possível substituto dérmico. Para tanto, utilizou-se o resíduo extrativo da própolis vermelha de Alagoas e a Poli (ϵ -caprolactona) na produção de mantas, utilizando a técnica de eletrofiação, para a produção da morfologia adequada para biomimetização estrutural da matriz extracelular da pele.

2. REVISÃO DE LITERATURA

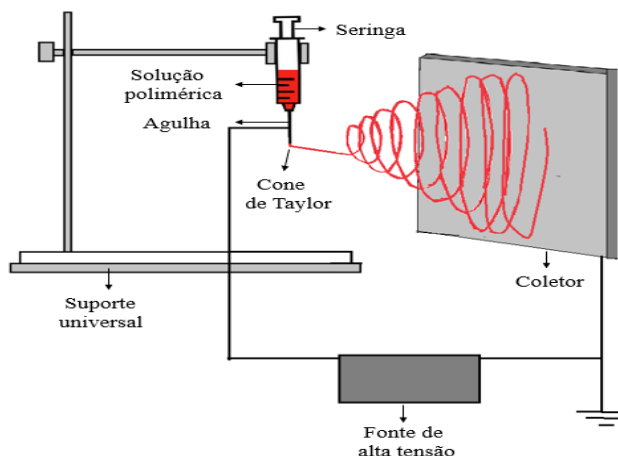
2.1. Eletrofiação

Eletrofiação é uma técnica simples que utiliza forças eletrostáticas para produzir fibras. Utilizada em diversas áreas, é eficaz na obtenção de fibras contínuas com diâmetro variando de centenas de nanômetros a dezenas de micrômetros a partir de uma solução polimérica (OPREA; FICAI; ANDRONESCU, 2019). As fibras resultantes são extremamente finas, e essa característica possibilita sua incorporação em diversos setores de aplicação (WU et al., 2020), como a filtração seletiva de líquidos, uso em sensores e engenharia de tecidos (ZHANG et al., 2020).

Desenvolvida no século XIX por Rayleigh e Zeleny, e patenteada por Formhals em 1934, a técnica ganhou reconhecimento apenas na década de 90, quando houve uma busca maior por recursos nanotecnológicos e novos materiais (VENTURELLI; GRIPA, 2017). Vantagens são atribuídas à eletrofiação, como o uso de instrumentos baratos, baixo uso de materiais reagentes, fabricação simples e grande capacidade para produções industriais (GAO et al., 2019). Na Engenharia de Tecidos, a técnica é utilizada para produção de biomateriais nanoestruturados que vem a formar uma rede tridimensional sobre as lesões de pele, imitando a estrutura fibrilar da matriz extracelular e favorecendo o crescimento e recuperação do tecido lesado (NOROUZI et al., 2015; CHAN; LEONG, 2008). Além disso, os produtos resultantes da técnica podem ser utilizados também para entrega e substituição de genes e incorporação de fatores de crescimento (TIWARI, 2012).

O aparelho mais básico de eletrofiação consiste de uma fonte de alta tensão ou voltagem, um eletrodo condutor e um aparelho coletor ligado ao fio terra. Nos laboratórios utiliza-se uma seringa de vidro, que armazena a solução polimérica, acoplada a uma agulha metálica (TEO; INAI; RAMAKRISHNA, 2011). O coletor pode apresentar vários formatos, como chapas lisas metálicas ou também cilindros rotativos, mas sempre será feito de material metálico, gerando um campo eletromagnético entre a ponta da agulha e o coletor metálico. Baji et al.(2010) afirmou que é possível produzir nanofibras orientadas de acordo com o coletor, sendo o rotativo em alta velocidade o responsável por fibras retas. Em contrapartida, os coletores do tipo fixo, como as chapas metálicas, produzem nanofibras com deposição aleatória na manta, não tendo padrão de organização. A figura 1 ilustra o processo de eletrofiação utilizado para a realização deste trabalho.

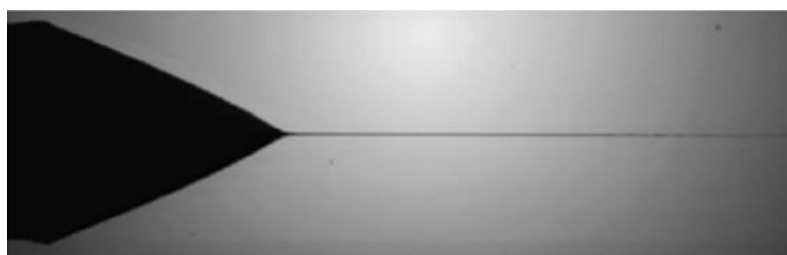
Figura 1 - Representação esquemática do processo de eletrofiação



Fonte: AUTOR, 2021.

Normalmente, a gota de solução polimérica sai da ponta de agulha proferida pela tensão superficial da solução, que é influenciada pela gravidade. Ramakrishna et al.(2005) afirmaram que a eletrofiação só acontece quando a solução polimérica ultrapassa o valor da tensão superficial, e que uma alta tensão significa que a interação das moléculas do polímero e do solvente é significativa, então quando a solução polimérica está sofrendo ação do campo elétrico o solvente difunde-se ao redor do polímero (RAMAKRISHNA; FUJIHARA; TEO; LIM, 2005). Quando uma corrente de alta voltagem é aplicada na ponta da agulha uma alta tensão é aplicada na gota. A alta tensão que incide sobre a gota a torna eletrificada, e devido a esse fenômeno essa gota é modificada para o formato de um cone, sendo conhecida como “Cone de Taylor” (JON STANGER, 2005). A formação do cone é causada pelo equilíbrio entre as cargas elétricas da solução polimérica e a tensão superficial inerente à própria solução. Quando a tensão superficial é elevada forma-se um alongamento do cone, projetando um jato que segue em direção a placa coletora. A forma do cone de Taylor é controlada pela tensão superficial, força eletrostática e pela gravidade durante a eletrofiação (HE, 2020).

Figura 2 - Cone de Taylor



Fonte: HE, 2020.

Ao passo que o jato sai da ponta da agulha até o coletor o solvente evapora, as fibras poliméricas vão sendo formadas e solidificadas (VELEIRINHO, 2008). Além das fibras podem ser formadas imperfeições na membrana, conhecidas como “Beads”, essas imperfeições são gotículas resultantes da atuação da tensão superficial que irá fornecer formas esféricas no lugar de nanofibras (HAN; YARIN; RENEKER, 2008). Diversos fatores influenciam no sucesso da técnica de eletrofição, destacando-se os parâmetros da solução (Condutividade elétrica, Viscosidade e Concentração polimérica), do ambiente (Temperatura e Umidade) e do processamento (Distância da agulha ao coletor, Tensão aplicada no sistema e Taxa de vazão da solução) (BHARDWAJ; KUNDU, 2010).

2.1.1. Parâmetros que influenciam no processo de eletrofição

2.1.1.1. Parâmetros da solução

I. Condutividade elétrica

A condutividade de uma solução polimérica é determinada pelos componentes da própria solução, podendo variar de acordo com as cargas elétricas presentes. Esta condutância específica influencia diretamente no produto da eletrofição, visto que as soluções com alta condutividade possuem uma capacidade maior de produzir corrente elétrica e ficam expostas a uma grande tensão superficial, levando a formação de nanofibras deformadas (HAYATI; BAILEY; TADROS, 1987; SILVA, 2014). Por outro lado, a baixa condutividade provoca um alongamento insuficiente do jato, levando a uma redução significativa no diâmetro das fibras e o aparecimento de Beads (BHARDWAJ; KUNDU, 2010). Essa aparência das nanofibras resultantes de soluções com baixa condutividade pode ser explicada pelo maior estiramento da fibra, em razão da maior mobilidade de cargas elétricas da solução (SILVA, 2014). Já as soluções semicondutoras levam a fibras estáveis (ZHANG et al., 2005).

II. Viscosidade e Concentração polimérica

A concentração mínima para a formação de nanofibras é conhecida por “concentração crítica” e essa tal concentração é relacionada à variação na viscosidade e tensão superficial da solução. Acima da Concentração crítica, a alta viscosidade da solução irá impedir uma conformação capaz de formar fibras, pois haverá uma quantidade muito elevada de polímero na solução e a formação do jato é prejudicada. Em contrapartida, as soluções que estão abaixo da concentração crítica irão gerar gotas, pois a tensão superficial aumenta e o jato é dividido (BHARDWAJ; KUNDU, 2010; PILLAY et al., 2013; QIN; WU, 2012).

Viscosidade é uma propriedade física caracterizada pela resistência a um fluido de escoamento, sendo intimamente relacionada com a concentração polimérica. A viscosidade da solução dependerá do peso molecular do polímero, da concentração do solvente e da solução (BHARDWAJ; KUNDU, 2010; QIN; WU, 2012). Em um estudo feito por Process et al.(1995), concluiu que as nanofibras são formadas em um valor limite de viscosidade, estando este entre 800 a 4000 cp. O mesmo estudo observou que abaixo de 800 cp. houve gotejamento da solução, enquanto que acima de 4000 cp. não houve formação da fibra porque a solução não conseguiu sair da agulha.

2.1.1.2. Parâmetros do ambiente

I. Temperatura e Umidade

A temperatura e a umidade são parâmetros ambientais que influenciam diretamente no processo de eletrofiação. A temperatura influencia na morfologia final das nanofibras porque altera a viscosidade da solução polimérica (BHARDWAJ; KUNDU, 2010). Em altas temperaturas a viscosidade da solução diminui (ALMEIDA, 2014) e a evaporação do solvente é mais facilitada, gerando nanofibras mais planas. Quando acontece o inverso, com uma temperatura ambiente mais baixa, obtêm-se fibras deformadas (RODOPLU; MUTLU, 2012).

A umidade é um parâmetro ambiental que corresponde à quantidade de água presente na atmosfera. De modo geral, a umidade determina a velocidade de evaporação do solvente quando as nanofibras estão solidificando-se no caminho da ponta da agulha ao coletor. Quando baixa, faz o solvente evaporar muito rapidamente, podendo obstruir a ponta da agulha e impedir que haja o escoamento da solução (BAUMGARTEN, 1971). Na medida em que a umidade é elevada, pode haver condensamento de água na superfície da fibra alterando sua morfologia, principalmente quando os polímeros estão dissolvidos em solventes voláteis, como clorofórmio, acetona e tolueno (MEGELSKI et al., 2002; BOGNITZKI, M; CZADO, W; FRESE; SCHAPER, 2000).

2.1.1.3. Parâmetros do processamento

I. Distância da agulha ao coletor

Para que ocorra a solidificação das fibras é necessária uma distância adequada entre a agulha e o coletor, para que o solvente seja evaporado (BHARDWAJ; KUNDU, 2010). Essa distância influencia diretamente no diâmetro e na morfologia das nanofibras (SILVA, 2014) e caso não esteja no intervalo adequado pode-se verificar a formação de fibras deformadas. Aumentando a distância há uma diminuição do campo elétrico e o diâmetro das fibras é

reduzido (PILLAY et al., 2013). Esse aumento provoca uma redução no estiramento das nanofibras, aumentando o diâmetro. Quando a distância é diminuída há um campo elétrico grande e o jato é esticado rapidamente (SILVA, 2014). Esse encurtamento faz com que o solvente não tenha tempo de evaporar adequadamente e tornam as fibras arredondadas (PILLAY et al., 2013).

II. Tensão aplicada no sistema

A eletrofiação ocorre somente se a solução polimérica ultrapassar a tensão superficial. Ramakrishna et al. (2005) afirmaram que a alta tensão superficial é resultado de uma forte interação entre as moléculas poliméricas e de solvente. Para que ocorra a formação das fibras deve existir uma voltagem capaz de induzir as cargas elétricas sobre a gota, isso é necessário para que as forças eletrostáticas de repulsão superem a tensão superficial e o jato possa ser lançado (BHARDWAJ; KUNDU, 2010). Quando a tensão é alta há um aumento na aceleração do jato e há um estiramento da solução, resultando em uma diminuição no diâmetro da fibra (LIN; DENG; JIN, 2012).

III. Taxa de vazão da solução

A taxa de vazão da solução polimérica influencia o diâmetro, porosidade e a forma das nanofibras (PILLAY et al., 2013). A vazão deve permitir um fluxo contínuo da solução, de modo que o solvente possa evaporar por um maior tempo, sendo mais desejável uma baixa tensão (BHARDWAJ; KUNDU, 2010). Em taxas de vazão elevadas obtêm-se nanofibras de grosso calibre (ZONG et al., 2002) e isso é atribuído ao volume da gota de solução que está escoando da agulha, tornando a trajetória mais rápida e uma menor secagem de nanofibras, gerando muitas imperfeições.

2.2. Eletrofiação de Biomateriais e Engenharia de tecidos

Biomateriais são definidos como insumos inertes aos sistemas biológicos utilizados para estimular o crescimento, tratamento ou substituição de estruturas que influenciem no funcionamento do corpo (NADERI; MATIN; BAHRAMI, 2011). Estes materiais foram desenvolvidos para serem a base de produtos com finalidades terapêuticas, desde administração de medicamentos a produtos reconstrutivos (ASADPOUR; YEGANEH, 2016). De modo geral, os biomateriais podem ser classificados por diferentes vieses, sendo estes: composição química, natureza de ocorrência ou origem, estabilidade dimensional, interação com os tecidos do corpo vivo, propriedade de biodegradabilidade, aspecto estrutural, aplicação, sítios de aplicação e, por

fim, o tempo de permanência no corpo (BISWAL; BADJENA; PRADHAN, 2020). A tabela 1 demonstra a base de classificação e explana os principais tópicos de cada classificação.

Tabela 1 - Base da classificação de biomateriais

Base de Classificação	Biomateriais de diferentes classes
Composição química	Materiais cerâmicos, poliméricos, metálicos e compósitos
Natureza da ocorrência ou origem	Natural, semissintético, sintético e materiais híbridos
Estabilidade dimensional	Forma nano, micro e macro de biomateriais
Interação com os tecidos do corpo vivo	Reabsorvível, não reabsorvível, bioativo e bioinerte
Propriedade de biodegradabilidade	Biodegradável e bioestável
Aspecto estrutural	Poroso e não poroso
Aplicação	Diagnóstico, terapêutica, restauração, preventivo e regenerativo
Sítios de aplicação	Intracorporal e extracorporal
Tempo de permanência no corpo	Limitado, prolongado e permanente

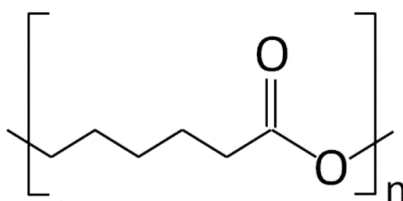
Fonte: ADAPTADO DE BISWAL, BADJENA E PRADHAN, 2020.

Os biomateriais utilizados em aplicações médicas são classificados em reabsorvíveis e não reabsorvíveis. Os reabsorvíveis sofrem degradação lenta e liberam sua massa em formato micro ou nanométrico para o organismo, sendo absorvido totalmente pelos fluidos corporais com o passar do tempo (BISWAL; BADJENA; PRADHAN, 2020). Os biomateriais não reabsorvíveis, por sua vez, não sofrem desintegração e por isso não são reabsorvíveis (ZYBUTZ et al., 2000). Com base em propriedades biológicas, há também a possibilidade de divisão dos materiais em biocompatíveis, biodegradáveis e bioestáveis. Os biomateriais poliméricos fazem parte do grupo dos biomateriais inertes e reabsorvíveis e como tal, após a aplicação desses compostos no corpo humano, devem reconstituir as dificuldades ou as danificações de tecidos provocados por doenças de maneira a não interferir no metabolismo do corpo (BISWAL; BADJENA; PRADHAN, 2020). Esses biomateriais devem ser compatíveis com o sangue, atóxicos, não perigosos na administração de medicamentos, deve ter natureza não inflamatória, não mutagênica, não carcinogênica, não alérgica, não pirogênica e não devem interferir nos órgãos de maneira a prejudicá-los (SAINI, 2015).

Dentre tantas possibilidades, encontramos a Poli (ϵ -caprolactona) (PCL) como um material excelente para utilização na área da saúde. O PCL é um polímero semi-cristalino linear

- pertencente ao grupo poliéster – produzido pela polimerização de abertura do anel da 3-caprolactona e que é caracterizado pela temperatura de transição vítrea baixa (T_g 60°C). Apesar de ser um polímero sintético, é altamente biocompatível e biodegradável, sofrendo clivagem hidrolítica ou enzimática ao longo de sua cadeia (NEPPALLI et al., 2011) podendo ser utilizado em sistemas de liberação controlada de fármacos ou como filamentos de sutura. Estudos feitos por Mancipe et al.(2019) afirmaram que o processamento de nanofibras feitas com PCL sofre influência direta do solvente utilizado para formular a solução, alterando a morfologia das nanofibras, sendo possível obter fibras de diâmetros homogêneos quando utilizada mistura de solventes apolares. O mesmo estudo afirmou que a condutividade elétrica influencia diretamente nas mantas eletrofiadas, tendo em baixas tensões um menor número de defeitos.

Figura 3 - Estrutura da unidade monomérica da Poli (ϵ -caprolactona)



Fonte: JUAN, 2010.

A degradação do PCL foi estudada por muitos pesquisadores que compreenderam que esse material passa por dois processos de degradação. A primeira etapa do processo é a clivagem hidrolítica aleatória do grupamento éster provocando o rompimento da cadeia polimérica. No segundo caso, o PCL sofre degradação intracelular, que pode ser observada pela percepção de pequenos fragmentos dentro das células e sua eliminação gradual (WOODWARD et al., 1985; SUN et al., 2006). Por ter uma cinética de degradação muito lenta quando comparado à outros polímeros (JOSEPH et al., 2019) há uma sugestão de que esse material seja utilizado em cicatrização de feridas extensas onde há um maior tempo para o organismo estabelecer-se por inteiro. Como material hidrofóbico, esperou-se que o PCL não tivesse uma boa biocompatibilidade com o corpo humano, mas isso foi derrubado pelo estudo onde demonstrou-se que após a implantação da membrana eletrofiada de PCL houve hidrólise de superfície e colocou em exposição grupos funcionais polares que melhoram a proliferação celular e a cicatrização de feridas (JOSEPH et al., 2019).

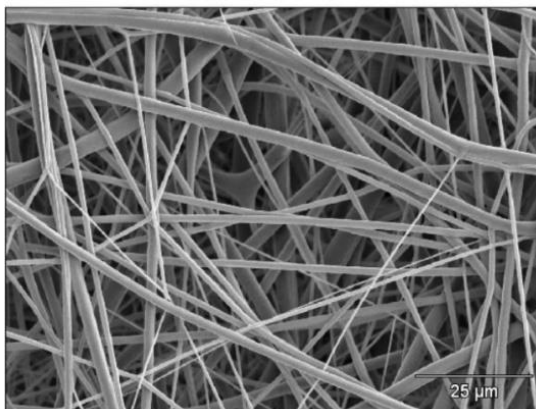
Por longos anos, buscou-se meios para amenizar o sofrimento de pacientes acometidos com lesões provocadas por queimaduras e feridas crônicas. O transplante de órgãos e de tecidos

surgiu como uma alternativa para suprir essa demanda, mas a relação entre a quantidade de pacientes e os órgãos disponibilizados é cada vez mais desproporcional (WESTPHAL et al., 2016). Assim, a engenharia de tecidos permitiu novas possibilidades para substituição de órgãos e tecidos produzidos artificialmente. O principal ramo de trabalho é a criação de *scaffolds* – suportes nas quais as células podem ser cultivadas e ancoradas. A estrutura dos *scaffolds* fornece sustentação mecânica ao desenvolvimento celular na medida em que permite o transporte de nutrientes, metabólitos e fatores de crescimento (JARDINI, 2018). Dentre as técnicas utilizadas para a elaboração de *scaffold* estão a evaporação do solvente com adição de sal, injeção de gás, inversão de fases, deposição por fusão, rotofiação, métodos de prototipagem rápida e eletrofiação (HOQUE et al., 2005; PATIST et al., 2004; MIKOS et al., 1993; HARRIS; KIM; MOONEY, 1998; PEZZIN; DUEK, 2002).

Dos diversos métodos de elaboração dos *scaffolds* está a eletrofiação, que traz como vantagem a harmonia estrutural com os recursos naturais e a matriz extracelular (RAFIEI et al., 2020). Esses suportes eletrofiados são muito eficazes na entrega de medicamentos em virtude da porosidade e da ampla superfície de contato (DEMOOR et al., 2014; ZONG et al., 2002). Também conhecidos como Andaimos Poliméricos, os *scaffolds* formam uma rede tridimensional altamente porosa que podem servir de suporte para o ancoramento de células, quando estas são cultivadas *in vitro* em meio de cultura, sendo usadas para substituição dérmica de tecidos moles e mais resistentes. Todavia, o uso *in vitro* é limitado em tecidos duros por ter propriedades mecânicas desfavoráveis, sendo necessário uniões de polímeros ou outros produtos para melhorar as propriedades do material (OLSSON et al., 2008). Essas redes podem incorporar substâncias ativas e controlar a proliferação e diferenciação das células, proteínas, drogas e material genético (AGARWAL; WENDORFF; GREINER, 2008; JIANG et al., 2015; RAFIEI et al., 2020).

As propriedades mecânicas dos *scaffolds* são determinadas pelo polímero utilizado no processamento, na geometria da matriz tridimensional e também na incorporação de substâncias que reforcem a tração das mantas. Em um estudo elaborado por Lopes e Ramos (2011) foi constatado que as mantas eletrofiadas feitas com o polímero PCL exibiram um comportamento típico de estruturas formadas por filamentos desordenados quando exposta a uma temperatura corporal humana. O mesmo trabalho identificou também que quando submetida à cultura de células a estrutura da membrana não se modificou morfológicamente e promoveu adesão, proliferação e penetração das células nos espaços entre as nanofibras.

Figura 4 - Microestrutura da membrana eletrofiada de PCL



Fonte: LOPES e RAMOS, 2011.

2.3. Própolis

A própolis é uma substância pegadiça, balsâmica e resinosa produzida por abelhas - através de flores, secreções vegetais e brotos - as quais unem cera e pólen com suas próprias secreções salivares, sendo esta substância responsável pela esterilização e vedação completa das colmeias (BANKOVA; CASTRO; MARCUCCI, 2000). Durante a história, o ser humano aprendeu e adaptou diversos produtos naturais para tratamentos de saúde. Um desses produtos foi a própolis, administrado sob diversas formas. Os primeiros registros de sua utilização remontam ao Egito antigo como material utilizado no embalsamamento para mumificação de cadáveres (CASTALDO; CAPASSO, 2002). Os gregos a adotaram como material cicatrizante, sendo utilizada internamente por meio de soluções e externamente por via tópica (IOIRISH, 1981).

A composição química da própolis está intimamente correlacionada com a estação do ano (SFORCIN et al., 2000), à localização geográfica, fontes botânicas e também as espécies de abelhas produtoras (RUFATTO et al., 2018). A tabela 2 reúne os diversos tipos de própolis brasileiras já relatados em literatura, bem como sua origem geográfica, origem fitológica e a predominância de sua composição química.

Tabela 2 – Classificação da Própolis encontrada no Brasil

Grupo	Origem	Coloração	Origem Fitológica	Composição Química	Referência Bibliográfica
Grupo 1	Sul (RS)	Amarelo	-	-	(PARK et al., 2002)
Grupo 2	Sul (RS)	Castanho Claro	-	-	(PARK et al., 2002; SILVA, 2008)
Grupo 3	Sul (PR)	Castanho Escuro	<i>Populus alba</i>	Éster do ácido dimetil dialilcaféico; flavonoides; crisina e galangina.	(PARK et al., 2002); SILVA, 2008)
Grupo 4	Sul (PR)	Castanho Claro	-	-	(PARK et al., 2002); SILVA, 2008)
Grupo 5	Sul (PR)	Marrom Esverdeado	-	-	(PARK et al., 2002); SILVA, 2008)
Grupo 6	Nordeste (BA)	Marrom Avermelhado	<i>Hyptis divaricata</i>	Ésteres de ácidos graxos, terpenos, flavonoides e compostos aromáticos.	(CASTRO et al., 2007; PARK et al., 2002; SILVA, 2008)
Grupo 7	Nordeste (BA)	Marrom Esverdeado	-	-	(PARK et al., 2002; SILVA, 2008) Park 2000
Grupo 8	Nordeste (PE)	Castanho Escuro	-	-	(ALENCAR, 2000; SILVA, 2008)
Grupo 9	Nordeste (PE)	Amarelo	-	-	(PARK et al., 2002; SILVA, 2008)
Grupo 10	Nordeste (CE)	Amarelo Escuro	-	-	(PARK et al., 2002)
Grupo 11	Nordeste (PI)	Amarelo	-	-	(PARK et al., 2002)

Grupo 12	Sudeste (SP, MG)	Verde ou Marrom Esverdeado	<i>Baccharis dracunculifolia</i>	Flavonóides, ácidos fenólicos, aldeídos, cetonas, álcoois, ácidos graxos, aminoácidos, oligoelementos, vitaminas e hidrocarbonetos.	(BANKOVA; CASTRO; MARCUCCI, 2000; SIQUEIRA, 2008; CASTRO et al., 2007; FUNARI; FERRO, 2006; PARK et al., 2002; SOUSA et al., 2007)
Grupo 13	Nordeste (AL, BA, PE)	Vermelha	<i>Dalbergia ecastophyllum</i>	Flavonóides e ácidos fenólicos	(BEATRIZ; SIQUEIRA, 2008; DAUGSCH et al., 2008; SILVA, 2008)

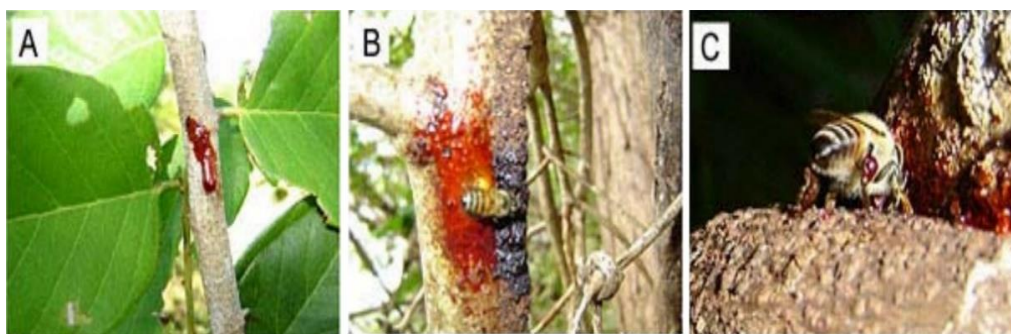
Fonte: SILVINO, 2014.

Em um trabalho elaborado no ano de 2015 por Silva-Carvalho e colaboradores foi dito que a composição geral da própolis é de 50% resinas, 30% de ceras, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de demais substâncias ativas e minerais. Análises laboratoriais revelaram que os principais constituintes da própolis são os compostos fenólicos do tipo flavonoide, responsável por diversos efeitos terapêuticos relevantes na medicina (LUSTOSA et al., 2008).

2.4. Própolis Vermelha de Alagoas

Diversas variedades de própolis estão dispersas em escala mundial, sendo uma importante descoberta encontrada nos mangues do Estado de Alagoas-BR, apresentando uma coloração avermelhada, classificada então como própolis de grupo 13 (ALENCAR et al., 2007). Observou-se que as abelhas da espécie *Apis mellífera* coletavam os exsudatos da planta *Dalbergia ecastophyllum* e os utilizavam como matéria-prima para a produção da própolis. Assim, recebeu a indicação geográfica pelo I.N.P.I. como um produto exclusivo alagoano.

Figura 5 - Coleta de resina de *Dalbergia ecastophyllum* para produção de própolis. (A) Resina saindo do caule de *Dalbergia ecastophyllum*, (B) Coleta do material por abelhas *Apis mellífera*, (C) Deposição da resina nas patas da abelha



Fonte: DAUGSCH, 2008.

Em comparação às demais variedades, a PrVA é destacada por seus efeitos farmacológicos potencializados, atribuindo essa singular qualidade pela composição química muito distinta, rica em polifenóis (Quercetina, Pinocebrina, Formononetina, Kaempferol e Dalbergina) e ácidos fenólicos (SIQUEIRA, 2008; DAUGSCH et al., 2008; FREIRES et al., 2016; SILVA et al., 2008). Em razão destes compostos, várias propriedades farmacológicas são atribuídas a este tipo de própolis, podendo destacar os efeitos anticancerígeno (BEGNINI et al., 2014; DE MENDONÇA et al., 2015; FRANCHI et al., 2012; PINHEIRO et al., 2014; LI et al., 2008), antibacteriano (CABRAL et al., 2009; DAUGSCH et al., 2008; RUFATTO et al.,

2018), antiinflamatório (DAUGSCH et al., 2008), antiulcerativo (BARBOSA BEZERRA et al., 2017), antioxidante (CABRAL et al., 2009), antifúngico (BRUSCHI et al., 2011; PIPPI et al., 2015), antinociceptivo (LIMA CAVENDISH et al., 2015) e cicatrizante (BATISTA et al., 2012). O extrato de PrVA, administrado por via oral, foi modulador da resposta inflamatória reparando tecidos lesionados, fazendo isto por reduzir a infiltração de neutrófilos, a expressão de agentes inflamatórios e o fator transcricional NF κ B, melhorando a cicatrização de feridas (CORRÊA et al., 2017; ORYAN; ALEMZADEH; MOSHIRI, 2018).

Relatada em literatura, a própolis vermelha alagoana possui excelente capacidade de tratar as lesões de forma rápida. Em contrapartida, o uso de extratos etanólicos administrado diretamente no tecido epitelial ou em mucosas lesionadas pode levar a um grave quadro alérgico, ulcerações e também pode dificultar o processo de cicatrização (HAY; GREIG, 1990). Em associação à látex no formato de membranas, o extrato demonstrou atividade antimicrobiana potente e atoxicidade nas células fibroblásticas, sendo promissor para o tratamento de pele (ZANCANELA et al., 2019). Ainda por via tópica, um filme curativo feito com colágeno e extrato de PrVA diminuiu a inflamação do tecido cutâneo e aumentou os níveis de miofibroblastos, além de induzir a substituição precoce do colágeno tipo II pelo tipo I em lesões de queimaduras (ALMEIDA, 2008).

Partindo da própolis bruta, é preparado o extrato hidroalcoólico para separação de compostos, sendo uma grande fração de resíduo descartado – cerca de 30% a 40% do peso inicial. Esta fração, por sua vez, trata-se de um promissor material farmacológico e estruturador (SANTOS et al., 2003; SANTOS et al., 2013; DE TOLEDO et al., 2015). Então, pode ser acreditado que a própolis e seus subprodutos podem ser utilizados para regeneração de tecidos, acelerando o processo de cicatrização (BARBOSA et al., 2009; FRANCISCO et al., 2017; ROSSETO et al., 2017; SILVA-CARVALHO; BALTAZAR; ALMEIDA-AGUIAR, 2015). A utilização do resíduo extrativo minimiza o desperdício de materiais e produtos, livrando a natureza do constante processo extrativo na medida em que corrobora com os 3 Rs da sustentabilidade - Reduzir, Reutilizar e Reciclar.

Considerando o resíduo extrativo de própolis como um polímero, em comparação a sintéticos, por ser natural apresenta menor toxicidade (BHATIA, 2016). Esses polímeros são altamente biocompatíveis (XU et al., 2019) e agregam com facilidade a outras substâncias, como é o caso do PCL. Os polímeros naturais, de modo geral, passam por reações quebrando sua estrutura molecular, degradando-se em meio fisiológico, e essa degradação acontece demasiadamente em contato com água ou por ação enzimática (CASALINI, 2017), o que

acontece com o PCL. Então, a união desses dois materiais será um meio favorável para a produção de curativos biodegradáveis e biomiméticos para tratamento de lesões.

2.5. Lesões de pele

A pele é uma barreira contra microrganismos patogênicos, possui papel na manutenção da homeostase dos fluidos corporais e mantém a termorregulação, sendo considerada o maior órgão do corpo humano (CHURCH et al., 2006). As infecções por microrganismos patológicos e a perda de água tornam-se problemas significativos quando há o comprometimento desta camada biológica.

Feridas são definidas como traumas provocados por meios físicos, químicos, mecânicos ou desencadeados por doenças que levam à interrupção da solução de continuidade do tegumento (CONDUTA; ALDUNATE; FERREIRA, 2010). As lesões de pele podem ser classificadas de acordo com o agente causador, o grau de contaminação e o comprometimento tecidual (TAZIMA; DE ANDRADE VICENTE; MORIYA, 2008). Dentre as feridas mais comuns são encontradas as queimaduras, que são lesões traumáticas que podem levar a destruição total ou parcial de toda a estrutura da pele e anexos.

Segundo o Ministério da Saúde, quanto à profundidade, existem três classificações para queimaduras, sendo-as: primeiro, segundo e terceiro grau (Figura 6). As de primeiro grau atingem camadas superficiais da pele, provocando inchaço local, vermelhidão e dor. As de segundo grau são mais graves e apresentam bolhas, rubosidade, dor e inchaço. Neste tipo de queimadura há risco de desprendimento das camadas da pele com destruição de suas terminações nervosas, glândulas sudoríparas e folículos capilares, tornando-a seca e alopeica. Por consequência, as de terceiro grau são caracterizadas por alcançar todas as camadas da pele, as carbonizando e atingindo o tecido ósseo, são indolores, há presença de placa esbranquiçada ou enegrecida na pele e a não reepitalização, sendo necessário enxertos dérmicos.

Figura 6 - Classificação de queimaduras quanto a profundidade. (A) Queimadura de primeiro grau (B) Queimadura de segundo grau, (C) Queimadura de terceiro grau



Fonte: OLIVEIRA, 2016.

Diversos são os fatores que interferem na cicatrização de feridas, tais como a profundidade da lesão, idade, imunodeficiência adquirida, imunodepressão, doenças periféricas, lesão tecidual local por radioterapia, uso frequente de medicamentos e técnica inadequada de curativos (HAN; CEILLEY, 2017). As lesões de pele cujo tempo de cicatrização seja maior que 90 dias são conhecidas por feridas crônicas, e um exemplo disto são as grandes queimaduras (S. THOMAS, 2000). A grande parte das feridas crônicas fica estagnada no processo inflamatório, impedindo a cura total por não passar pela fase proliferativa do tecido e pelo risco de infecção ser elevado em razão dos constantes procedimentos cirúrgicos reparadores (TAYLOR et al., 2005; ZHANG; WEBSTER, 2009). É correto afirmar que o processo de cicatrização de lesões provocadas por queimaduras é complexo, envolvendo uma cascata grande de eventos biológicos que são divididos em três grandes etapas: inflamatória, proliferativa e de remodelação (CARNEIRO, J.; JUNQUEIRA, 2013).

O tratamento de lesões de pele depende da evolução das fases de cicatrização e da etiologia, complexidade e tempo de evolução (SMANIOTTO, 2012). Os recursos financeiros das unidades de saúde e do paciente devem ser considerados na escolha do tipo do curativo, que devem ser adequados a cada situação (FRANCO; GONÇALVES, 2008). Logo, uma economia monetária considerável será feita pela redução do tempo de recuperação dos pacientes em leitos hospitalares e também nos gastos com compra de material para cobertura e limpeza das lesões. Dentre essas coberturas estão a sulfadiazina de prata, oxigenoterapia hiperbárica, coberturas com prata e os substitutos para pele (TAVARES, 2015). Os substitutos dérmicos além de facilitar a cobertura da pele desempenham funções do próprio tecido (VYAS; VASCONEZ, 2014), como a proteção contra perda de água e contra microrganismos invasores que podem levar a um quadro infeccioso sistêmico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Desenvolver um novo biomaterial nanoestruturado contendo resíduo da própolis vermelha de Alagoas visando aplicações na área de regeneração de tecidos.

3.2. Objetivos específicos

- Quantificar a porcentagem de resíduo extrativo da própolis vermelha de Alagoas bruta.
- Caracterizar estruturalmente a presença de substâncias ativas no resíduo de própolis vermelha de Alagoas e fazer um comparativo entre o extrato e a própolis bruta.
- Produzir membranas eletrofiadas de nanofibras homogêneas composta de resíduo do extrato da própolis vermelha de Alagoas usando a técnica de eletrofiação com a utilização do polímero PCL.
- Caracterizar morfológicamente as membranas eletrofiadas.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

- Própolis vermelha de Alagoas – Fornecedor UNIPROPOLIS Alagoas/Brasil
- Álcool Etílico 70° GL – Fornecedor Dinâmica
- Álcool Metílico P.A. – Fornecedor Dinâmica
- Clorofórmio P.A. – Fornecedor Labsynth
- Poli (ϵ -caprolactona) Mw= 70000g/mol – Fornecedor Sigma Aldrich

4.2. Métodos

4.2.1. Quantificação de Resíduo na PrVA bruta

A própolis foi adquirida com a Associação dos Produtores de Própolis Vermelha do Estado de Alagoas/Brasil - UNIPROPOLIS. As amostras foram armazenadas em geladeira (Consul FrostFree 300 Litros Branco CRB36AB) até serem utilizadas. A própolis bruta foi pesada inicialmente e realizaram-se três extrações à temperatura ambiente, seguindo método de maceração, utilizado por Alencar e colaboradores em 2007, em um intervalo de 48h entre cada extração. Foi utilizado etanol 70° GL na proporção de 100g de própolis bruta para 400ml de solvente. Em seguida, o extrato hidroalcolico obtido foi filtrado em papel de filtro comum e rotaevaporado (IKA[®] RV10, Alemanha) para obtenção do extrato bruto concentrado e armazenado em geladeira para possíveis análises comparativas. O resíduo do processo extrativo, por sua vez, foi então seco em estufa (NI 1511I – 301 INOX) a uma temperatura de 50°C, pesado e armazenado em uma geladeira até sua utilização.

4.2.2. Caracterização do Resíduo de PrVA, Extrato e própolis Bruta

I. Caracterização por Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Thermo Scientific (Nicolet[™] iSTM FT-IR, Spectrometer, Madison, EUA), na faixa de 4000-750 cm⁻¹. Através desta análise, pode-se identificar os principais grupos funcionais no resíduo. Os resultados foram tratados no Origin versão 8.0.

II. Caracterização pela técnica de Espectroscopia UV-visível

Inicialmente, estabeleceu-se a concentração de 40 μ g/mL de amostra para a realização das análises. O resíduo de PrVA, extrato e a própolis bruta foram diluídos em uma mistura de clorofórmio e metanol na proporção de 4:1 v/v. Logo após, as amostras foram analisadas em espectrofotômetro UV-Vis (UV-3600, Shimadzu) com varredura entre 200 a 500 nm, utilizando cubeta de vidro, com a resolução de 1 nm/s.

III. Avaliação das propriedades Termogravimétricas (TGA)

Um pequeno valor de amostra (cerca de 2mg) de RPrVA, extrato e a PrVA foi aquecido a uma temperatura de 25 a 350°C com razão de aquecimento de 10°C/min. A medida de TGA foi realizada em cadinho de alfa-alumina aberto sob atmosfera de nitrogênio (100mL/min). As curvas de TGA foram tratadas pelo programa Origin versão 8.0.

4.2.3. Montagem do sistema para eletrofição

A fonte de eletrofição (Faíscas FA+30kV Analógica) foi instalada no interior de uma capela de exaustão. Foi utilizado um suporte metálico estático (10 cm por 15cm) revestido com papel alumínio para coletar as nanofibras produzidas, o coletor foi devidamente aterrado. Com auxílio de um suporte universal e uma garra metálica revestida a seringa de vidro foi acoplada. A solução polimérica foi depositada na seringa contendo uma agulha de diâmetro interno de 1,2 mm. Na agulha foi adicionado o eletrodo provindo da fonte de alta tensão.

4.2.4. Produção das mantas eletrofiadas com resíduo de PrVA e PCL

Inicialmente, foi elaborada uma solução simples com 1,8g de PCL, 16mL de clorofórmio P.A. e 4mL de metanol P.A. Esta solução simples de PCL foi utilizada como parâmetro para as demais soluções contendo RPrVA. Assim, 5 concentrações distintas de resíduo de PrVA foram escolhidas para a confecção das mantas, estando nos valores de 1, 5, 10, 15 e 25% de resíduo, junto com o PCL, totalizando 1,8g de componentes sólidos substituindo o PCL pelo RPrVA. Os cálculos foram feitos para que essas proporções fossem respeitadas. Estas amostras foram dissolvidas em uma solução contendo clorofórmio P.A. (16mL) e metanol P.A. (4mL) e em seguida colocadas em placa de agitação magnética para facilitar a solubilização. Estabeleceu-se 12cm de distância da agulha ao coletor e 15kV como requisitos para todas as concentrações (SUTJARITTANGTHAM et al., 2012; KHOSHNEVISAN et al., 2019). As mantas eletrofiadas foram coletadas na superfície de uma placa de alumínio. A temperatura ambiente no momento da eletrofição foi de 25°C e a umidade média de 50%.

4.2.5. Avaliação das mantas eletrofiadas produzidas

I. Morfologia por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Essas mantas eletrofiadas de nanofibras foram avaliadas morfologicamente por Microscopia Eletrônica de Varredura em microscópio eletrônico (TESCAN, São Paulo, Brasil) modelo VEGA3 situado no Instituto Federal de Alagoas. Anteriormente a análise, as amostras foram revestidas em uma fina camada de ouro em um metalizador Q150R ES (QUORUM Technologies Ltd, Laughton, Inglaterra) em corrente de 10 mA por 10 minutos.

II. Determinação do diâmetro das nanofibras

Para a determinações dos diâmetros médios das fibras produzidas, utilizou-se o programa *ImageJ* (software gratuito), selecionando ao acaso 100 fibras para realizar as medições, ao final fez-se uma média dos resultados e determinou-se o diâmetro médio das fibras da manta eletrofiada. Repetiu-se para cada membrana produzida.

III. Determinação da porosidade

A medida de porosidade das mantas eletrofiadas foi realizada no método de L. Ghasemi-Mobarakeh et al.(2019). Este método visa o cálculo da porosidade por cada camada visualizada na micrografia. Para esta análise utilizou-se o programa de computador *ImageJ*, o qual foi responsável por produzir histogramas binários e identificação de três limiares utilizando-se de três equações distintas.

Equação 1	Limiar 1: $(\mu + \zeta)/255$
Equação 2	Limiar 2: $\mu / 255$
Equação 3	Limiar 3: $(\mu - \zeta)/255$

Quanto a porosidade dos *scaffolds*, esta foi calculada em porcentagem de pixels pretos que se sobrepuseram em quantidade ao de pixels brancos. A média do desvio padrão é representado por μ e o desvio padrão da matriz da imagem é ζ . Após o tratamento das imagens a fórmula abaixo foi utilizada para determinação da porosidade. O número de pixels brancos é determinado por n , o total de pixels da imagem binária é N , e por fim, P é a porcentagem de porosidade da imagem. Esse cálculo foi feito diretamente no programa *ImageJ*.

$$P = (1 - (n/N)) \times 100$$

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Rendimento quantitativo das frações de PrVA

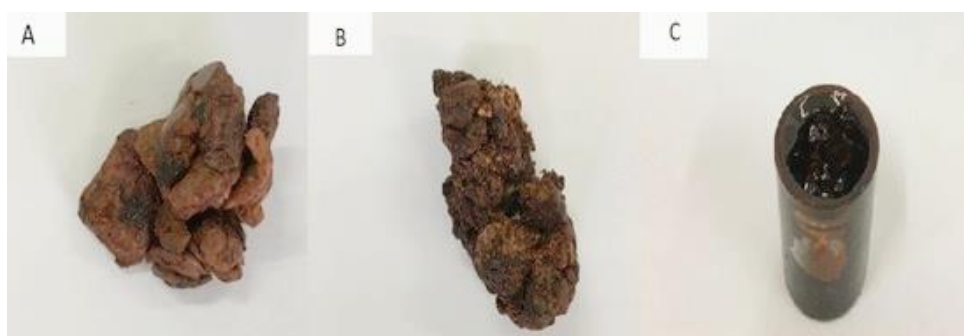
Após o processo extrativo da PrVA determinou-se a porcentagem de resíduo extrativo, sendo este o valor de 39,5% (m/m), como demonstrado na tabela 3. Este valor está de acordo com o esperado, pois segundo a Instrução Normativa número 3, de 19 de janeiro de 2001, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (BRASIL, 2001), que regulamenta a qualidade da própolis destinada ao comércio nacional ou internacional, estabelece que o valor máximo permitido para resíduo extrativo deve ser de 40% (m/m).

Tabela 3 - Valores de peso inicial e porcentagem de rendimento da PrVA e suas frações

Material	Peso inicial	Peso após extração	Porcentagem de rendimento após extração
PrVA	200g	-	-
Extrato de PrVA	-	121g	60,5%
RPrVA	-	79g	39,5%

Fonte: AUTOR, 2021.

Figura 7 - Frações de PrVA. A) PrVA, B) RPrVA, C) Extrato concentrado de PrVA



Fonte: AUTOR, 2021.

A figura 7 ilustra as frações obtidas após a extração, com uma coloração vermelha acentuada no extrato concentrado de PrVA e uma coloração enegrecida no resíduo.

5.2. Caracterização por Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

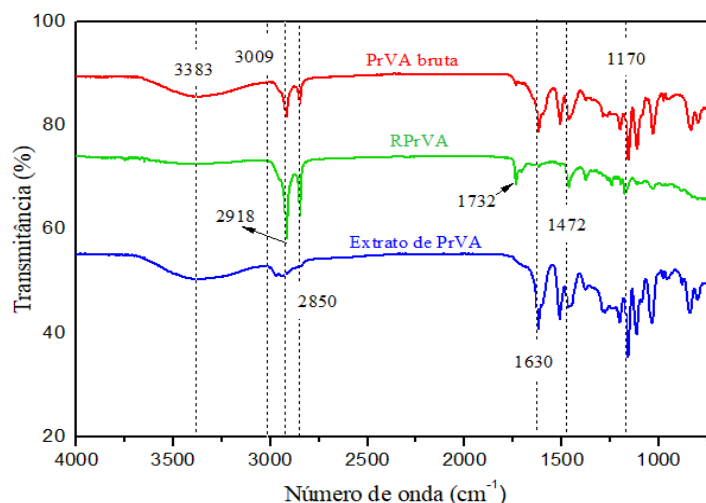
A análise de FTIR teve como objetivo primordial identificar grupamentos funcionais específicos para a própolis vermelha e seu resíduo extrativo. Como relatado por Sforcin em 2016, a própolis possui uma composição química bastante diversificada com mais de 300 substâncias, e por essa razão alguns compostos foram priorizados na análise. A região que está compreendida na faixa de 4000 a 1300 cm^{-1} apresenta vibrações características dos grupos OH e C=O (SILVERSTEIN; ROBERT M.; WEBSTER; FRANCIS X.; KIEMLE; DAVID J., 1994). A figura 8 ilustra as bandas características da PrVA bruta, extrato de PrVA e RPrVA, em que podemos observar uma banda larga e forte compreendida no intervalo de de 3500 a 3250 cm^{-1} . Essa banda é característica de compostos orgânicos como flavonóides, que são polifenóis presentes e grande quantidade na PrVA e em seu extrato, como demonstrado no trabalho de Scatolini no ano de 2017. Essa banda não foi fortemente evidenciada para com RPrVA porque, como é esperado, o processo extrativo com uma mistura hidroalcolica de etanol 70% foi capaz de extrair grande quantidade desses grupamentos com facilidade em razão da polaridade dos componentes.

A absorção na região de 3009 cm^{-1} é característica de ligação C-H de grupos aromáticos, e as vibrações em 2918 cm^{-1} e 2850 cm^{-1} na curva de RPrVA são características da ligação C-H alifática (CH_2 , CH_3), de carbonos secundários e terciários (OLIVEIRA et al., 2016). Sendo assim, há uma grande possibilidade desta vibração ser evidenciada pela maior presença de compostos cerosos, indicando que grande parte da cera da própolis ficou contida no RPrVA.

Em 1732 cm^{-1} podemos identificar na amostra de RPrVA a vibração caracterizada pela ligação C-H, o que não é visto com clareza nas demais curvas, essa vibração é característica de resinas com tratamento ou extração com solvente (1731 cm^{-1} a 1738 cm^{-1}) (MARTÍN-RAMOS et al., 2018). As bandas de PrVA bruta e Extrato em 1630 cm^{-1} identificam a vibração do grupamento C=O, especificamente de amidas associadas N,N-substituídas, cujas amidas são derivadas do ácido ferúlico – constituinte importante na própolis vermelha alagoana (CABRAL et al., 2009) - e possuem a atividade antitumoral relatadas em literatura, tendo como exemplo a 3,4-dimetoxibenzilamina ferúlica ((E)-N-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxi-3metoxifenil) acrilamida) (SHAHIDI; ZHONG, 2010). Em 1472 cm^{-1} podemos compreender que se trata de grupamentos N-H de amins e amidas secundárias e em 1170 cm^{-1} do grupamento sulfóxido.

De acordo com o gráfico de FTIR, foi possível observar que as bandas características apresentadas, tanto da própolis pura quanto do resíduo extrativo apresentam alguns pontos semelhantes. Assim, as bandas de absorção reforçam que as moléculas bioativas da própolis vermelha de Alagoas, estão presentes também em seu resíduo.

Figura 8 - Bandas de absorção da PrVA e suas frações por FTIR

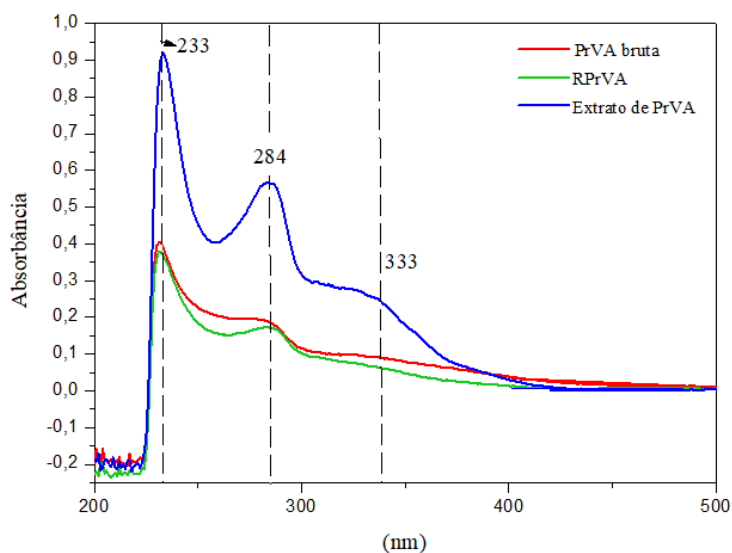


Fonte: AUTOR, 2021.

5.3. Análise de espectroscopia de ultravioleta-visível (UV-Vis) das frações de PrVA

A legislação brasileira que estabelece a identidade e os requisitos de qualidade para própolis afirma que o espectro de absorção de radiações ultravioleta e visível devem apresentar picos característicos na faixa de 200 a 400nm, correspondendo as principais classes de flavonoides. Como pode ser observado, todos os espectros apresentam duas bandas características nas regiões estabelecidas pelo MAPA, indicando que a PrVA bruta e suas frações possuem componentes fenólicos, como se é esperado.

Figura 9 - Curvas de PrVA e suas frações por UV-vis



Fonte: AUTOR, 2021.

Foi possível a identificação de regiões com características semelhantes nas curvas de PrVA bruta e RPrVA na absorvância de 233nm a 284nm.

Tabela 4 - Absorvância das frações de PrVA a 200 e 300nm

Material	Absorvância a 233nm	Absorvância a 284nm	Absorvância a 333nm
PrVA bruta	0,4059	0,1882	0,0876
RPrVA	0,3670	0,1688	0,0616
Extrato de PrVA	0,9162	0,5621	0,2434

Fonte: AUTOR, 2021.

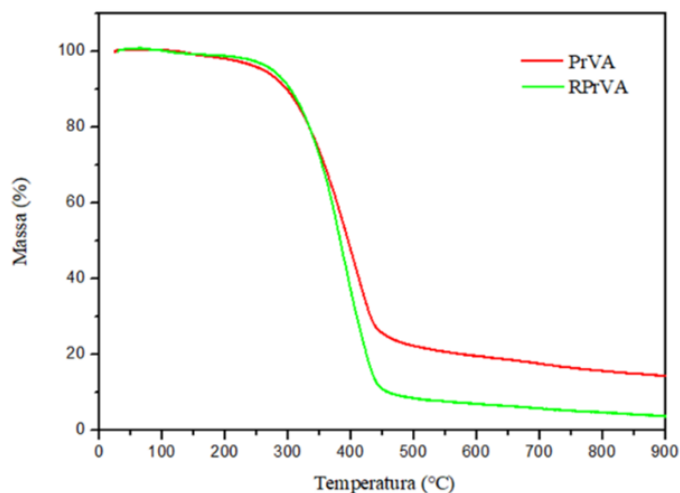
Segundo a tabela 4, foi possível observar que o comprimento de onda comum para todas as amostras foi de 233nm, o que pode ser demonstrado pelo deslocamento batocrômico de substâncias polinucleares (REZENDE, 2010). Assim, os maiores picos de absorção desses compostos estão mostrados na curva de Extrato de PrVA em razão da concentração desses elementos pelo processo extrativo. No comprimento de onda de 284 nm podemos correlacioná-lo com duplas conjugadas presentes em diversas variedades de própolis. Por fim, em 333nm esse comprimento de onda é referente ao perfil de absorção de flavonóides e compostos fenólicos que estão situados de 270nm a 335nm (JURD; GEISSMAN, 1956).

Ainda, de acordo com a figura 9 é possível intensificar a afirmativa que os compostos fenólicos estão mais presentes/concentrados no extrato da própolis, isto devido a intensa absorção em todas as faixas, quando comparado as demais amostras. No entanto, embora possuindo pouca absorção a amostra RPrVA ainda apresenta esses compostos fenólicos em sua constituição. Esses dados podem ser enfatizados quando comparados as medidas de FTIR.

5.4. Avaliação das propriedades Termogravimétricas (TGA)

De acordo com a figura 10 podemos verificar a diferença do perfil de degradação das amostras contendo RPrVA e PrVA. Foi possível determinar o pico de degradação para a amostra RPrVA em 389°C e 415°C para PrVA. A amostra de Resíduo, por se tratar de um material mais purificado, possuiu temperaturas de pico de degradação um pouco inferiores comparadas com PrVA. Porém, é interessante observar que há quantidade significativa de material inorgânico - não degradável - quando atingido a temperatura de 900°C, o que corresponde ao valor de 14,46% da massa da amostra. No entanto, para a amostra de RPrVA este valor equivale a 3,9%. O que significa que o resíduo possuiu menor quantidade de materiais inorgânicos do que a PrVA.

Figura 10 - Análise termogravimétrica da PrVA e RPrVA

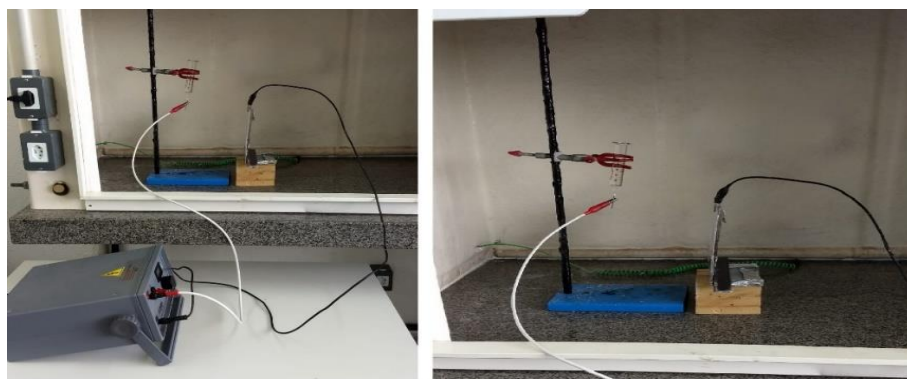


Fonte: Autor, 2021.

5.5. Montagem do sistema de eletrofição

Na figura 11 podem ser visualizadas as fotos da montagem do equipamento de eletrofição. Compreendendo de um sistema contendo uma fonte de alta tensão, com saída de dois fios, onde um é aplicado a tensão, que está ligado a agulha de uma seringa e o outro fio está conectado a placa metálica devidamente aterrada. No suporte universal foi acoplada a seringa de vidro na qual é adicionada a solução polimérica, que escoou através da agulha devido a força da gravidade. Também é adicionado ao sistema uma placa metálica recoberta com papel alumínio onde a manta de nanofibras é coletada. A distância entre o coletor metálico e a agulha é conhecido como distância de trabalho.

Figura 11 - Sistema para eletrofição desenvolvido



Fonte: AUTOR, 2021.

Após as soluções poliméricas contendo PCL e RPrVA serem processadas por eletrofição as membranas produzidas possuíam o tamanho de 15 por 15cm, com espessura de

1,5mm. Na figura 12 podemos observar a membrana eletrofiada de PCL e RPrVA na concentração de 15%. Podemos perceber a coloração rosada na membrana, sendo esta uma característica comum a todas as amostras. Outro ponto importante que merece ser destacado é a flexibilidade das membranas. Essa possibilidade de mobilização leva a uma melhor aceitação do paciente ao tratamento (TAVARES, 2015).

Figura 12 – Membrana eletrofiada de PCL e RPrVA a 15%

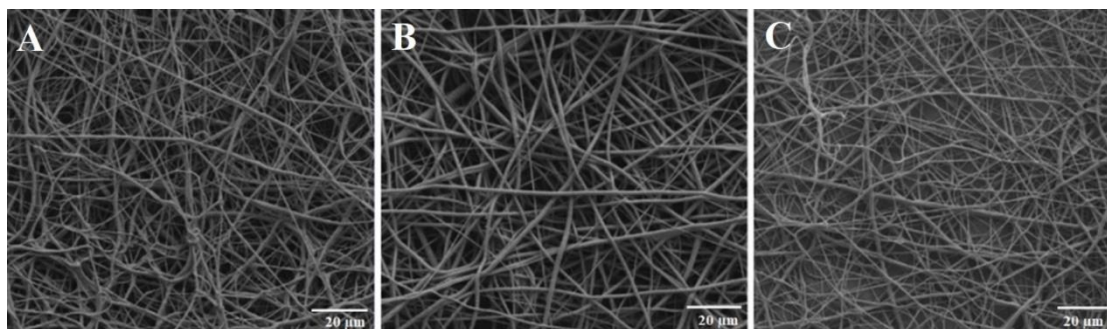


Fonte: Autor, 2021.

5.6. Resultados da Microscopia Eletrônica de Varredura

As fotomicrografias das mantas eletrofiadas de PCL, figura 13, serviram de base para a determinação dos parâmetros adequados para a confecção das mantas com resíduo de RPrVA. Os resultados, aparentemente, mostraram melhor uniformidade na tensão de 15kV (B), por esse motivo esse padrão foi o escolhido para o processamento das mantas com Resíduo de PrVA.

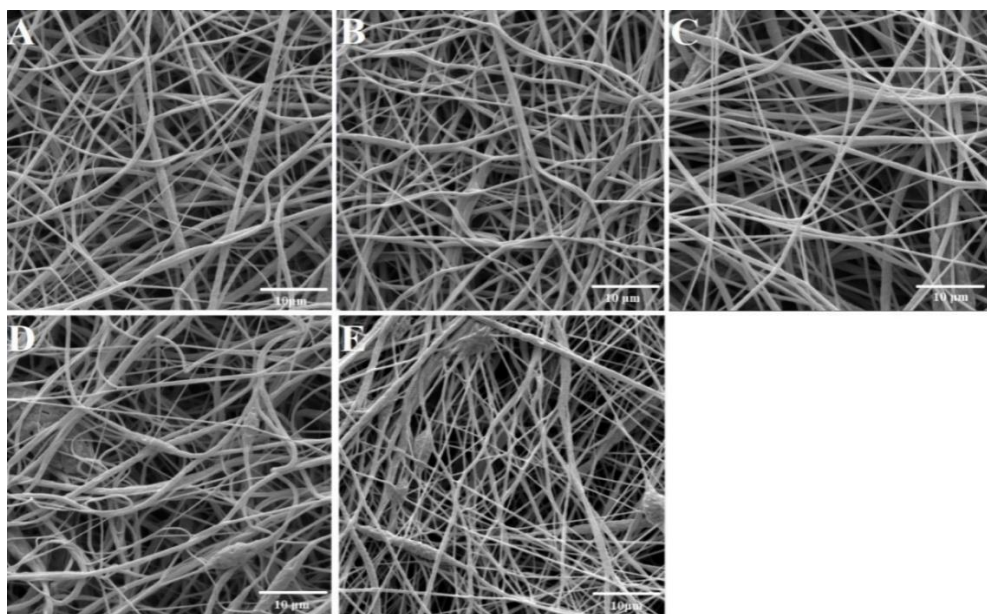
Figura 13. Fotomicrografias de nanofibras de PCL em diferentes tensões na ampliação de 20 μ m. A) 12kV, B) 15kV, C) 17kV



Fonte: Autor, 2021.

Estabelecida a tensão de 15kV, as mantas eletrofiadas com resíduo (RPrVA) apresentaram uma melhor uniformidade de nanofibras (figura 14). Aparentemente, por meio das fotomicrografias das nanofibras pode-se compreender que todas as concentrações estabelecidas para confecção das mantas eletrofiadas foram capazes de formar fibras nanométricas com o polímero PCL. Porém as amostras D e E, compostas 15% e por 25% de RPrVA apresentaram alguns defeitos de interconecção de fibras e defeitos “tipo gota”. Esses defeitos estão intimamente relacionados ao fato de a solução polimérica elaborada ter uma menor concentração de PCL em relação as demais soluções. Quando a quantidade de polímero na solução for baixa provocará um baixo grau de emaranhamento nas cadeias poliméricas, levando a uma instabilidade capilar na superfície do jato, esta instabilidade provocará partículas esféricas ou nanofibras com defeitos, como ocorreu com estas duas amostras.

Figura 14 - Fotomicrografias de nanofibras contendo resíduo de própolis em diferentes concentrações na ampliação de 10 μm . A) 1%, B) 5%, C) 10%, D) 15%, E) 25%



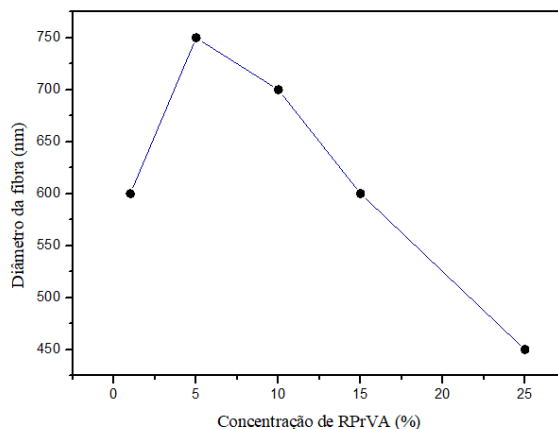
Fonte: Autor, 2021.

5.7. Determinação do diâmetro médio das fibras eletrofiadas

Foi possível ver que a concentração de 1% e 15% de resíduo tornou as fibras em um diâmetro geral de 600nm, em quanto que na concentração de 5% o diâmetro foi de 750 nm, resultado semelhante na concentração de 10%, onde o valor geral do diâmetro médio foi de 750 nm. Por outro lado, constatou-se que na concentração de 25% de resíduo de PrVA o diâmetro médio das nanofibras foi de 450 nm. O que significa que houve uma diminuição dos diâmetros

médios das fibras com a adição de maior quantidade de resíduo de própolis vermelha e remoção do polímero PCL nas formulações pré-estabelecidas, indicando que o RPrVA comportou-se como um polímero, sendo possível sua eletrofição (Figura 15).

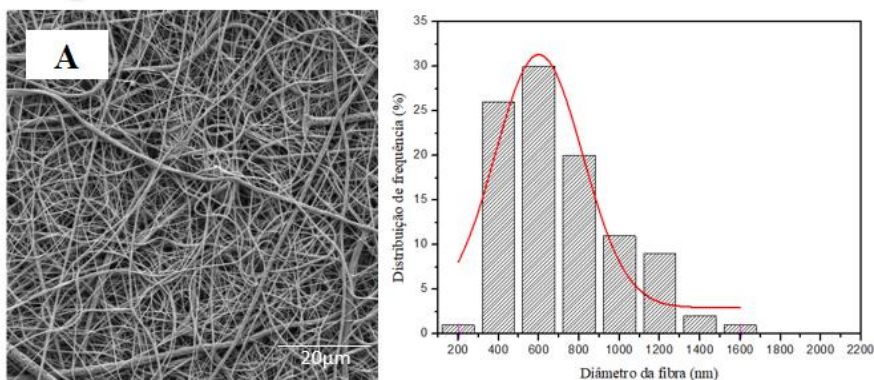
Figura 15 - Distribuição de tamanho de nanofibras

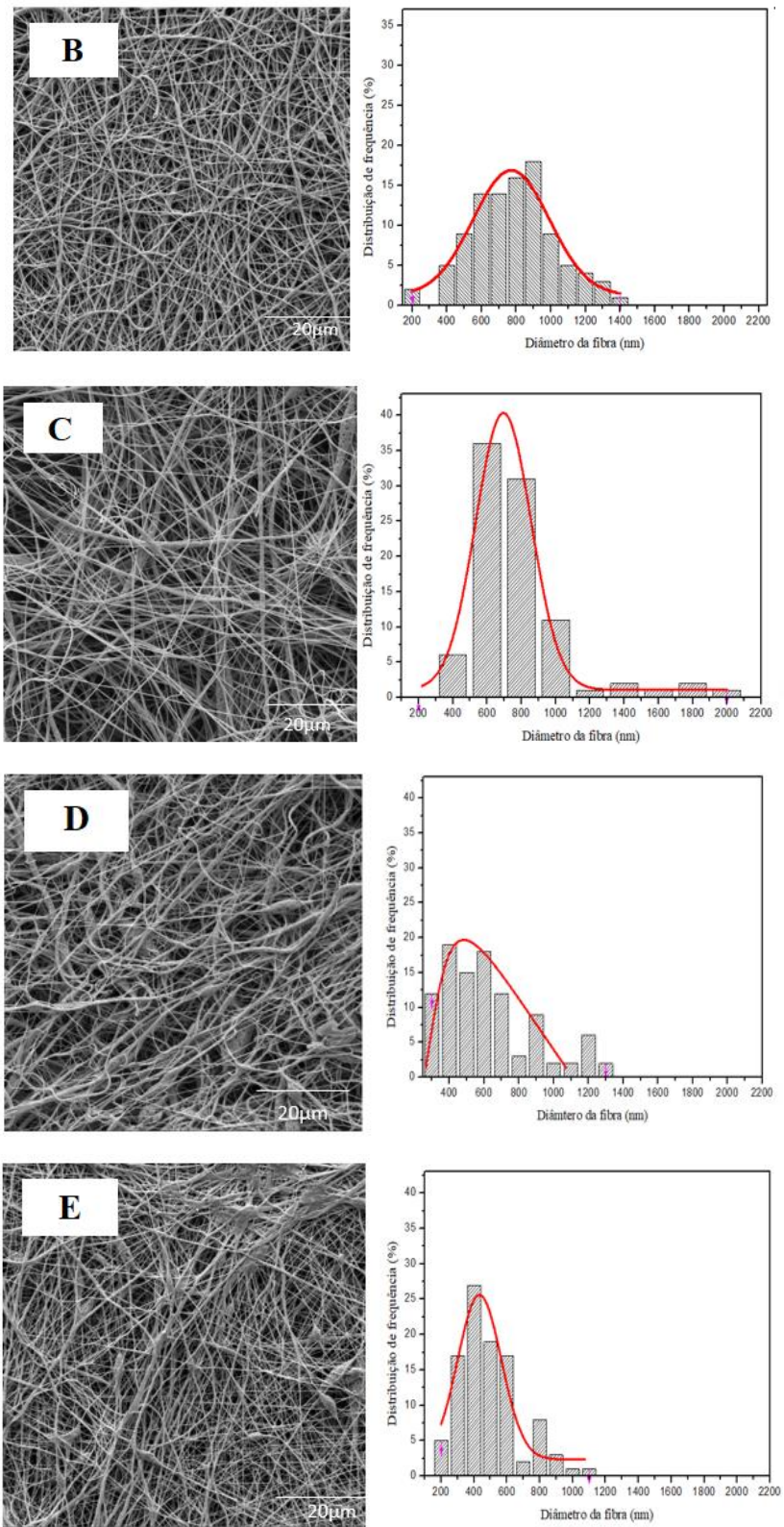


Fonte: AUTOR, 2021.

Por meio da figura 16 podemos observar as nanofibras eletrofiadas em uma ampliação de 20 μm e os histogramas referentes a distribuição de frequência por diâmetro em nm.

Figura 16 –Fotomicrografias de nanofibras contendo resíduo de própolis em diferentes concentrações na ampliação de 20 μm e histogramas de distribuição de frequência por diâmetro da fibra em curvas sólidas. A) 1%, B) 5%, C) 10%, D) 15%, E) 25%.

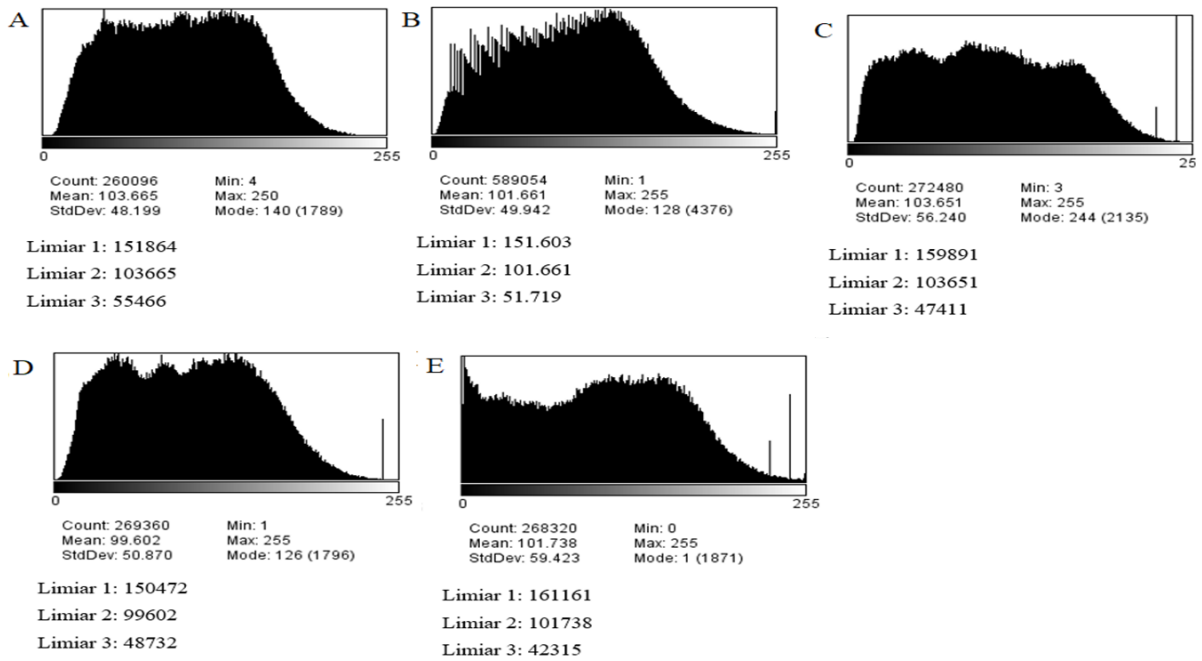




Fonte: AUTOR, 2021.

5.8. Determinação da porosidade

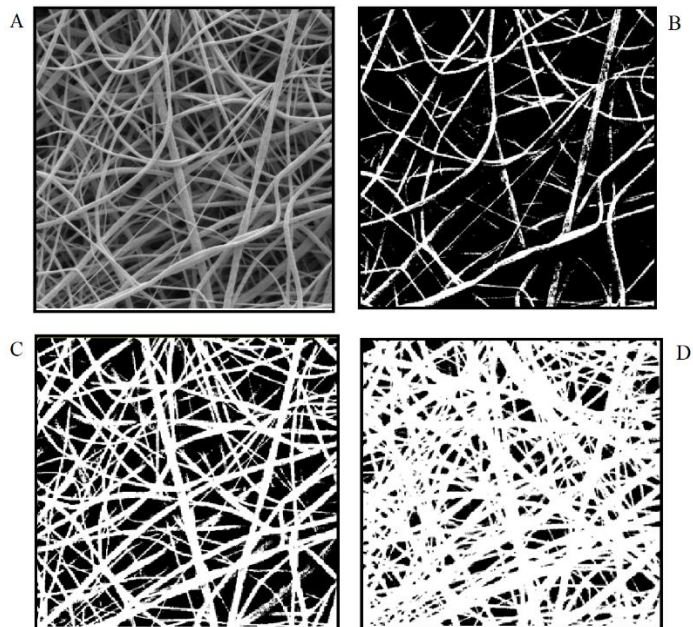
Figura 17 - Determinação dos limiares no programa Image J



Fonte: AUTOR, 2021.

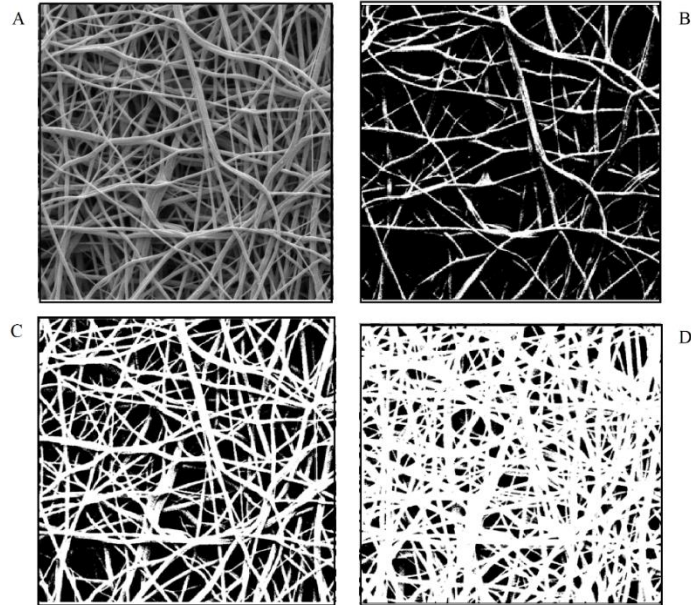
Após o cálculo de cada limiar das amostras, foram elaboradas imagens binárias das camadas das mantas eletrofiadas.

Figura 18 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 1% RPrVA. A) Imagem de MEV original da amostra; B) Amostra binária construída com limiar 1; C) Amostra binária construída com limiar 2; D) Amostra binária construída com limiar 3.



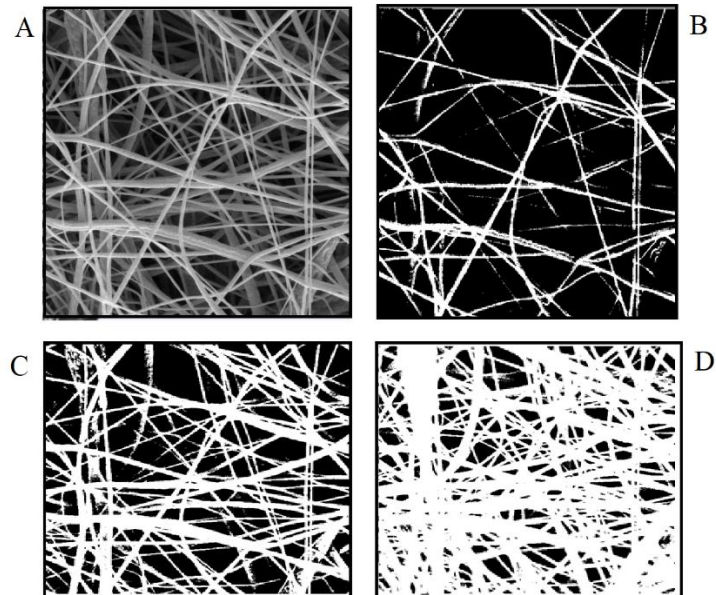
Fonte: AUTOR, 2021.

Figura 19 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 5% RPrVA. A) Imagem de MEV original da amostra; B) Amostra binária construída com limiar 1; C) Amostra binária construída com limiar 2; D) Amostra binária construída com limiar 3.



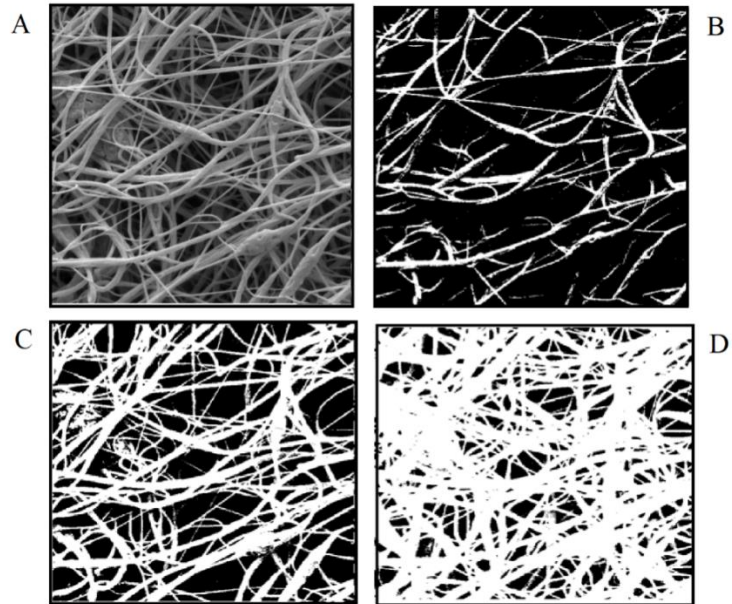
Fonte: AUTOR, 2021.

Figura 20- Fotomicrografias de membrana na concentração de 10% RPrVA. A) Imagem de MEV original da amostra; B) Amostra binária construída com limiar 1; C) Amostra binária construída com limiar 2; D) Amostra binária construída com limiar 3.



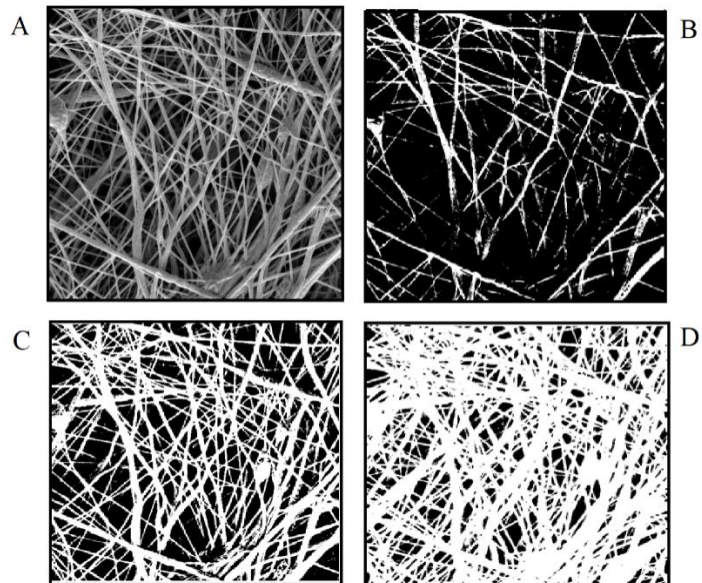
Fonte: AUTOR, 2021.

Figura 21 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 15% RPrVA. A) Imagem de MEV original da amostra; B) Amostra binária construída com limiar 1; C) Amostra binária construída com limiar 2; D) Amostra binária construída com limiar 3.



Fonte: AUTOR, 2021.

Figura 22 - Fotomicrografias de membrana na concentração de 25% RPrVA. A) Imagem de MEV original da amostra; B) Amostra binária construída com limiar 1; C) Amostra binária construída com limiar 2; D) Amostra binária construída com limiar 3.



Fonte: AUTOR, 2021.

Tabela 5 - Determinação da porosidade das mantas eletrofiadas de acordo com seus limiares.

Concentração de RPrVa na membrana	Porosidade (%) Limiar 1	Porosidade (%) Limiar 2	Porosidade (%) Limiar 3
1%	81,37	49,648	21,015
5%	82,799	49,650	20,572
10%	80,832	51,419	20,475
15%	81,841	51,273	20,931
25%	82,429	50,643	19,940

Fonte: AUTOR, 2021.

Através da análise de porosidade foi possível observar que embora houvesse variação do diâmetro médio das nanofibras estudadas esta variação não alterou significativamente a porcentagem de porosidade. Para um curativo dérmico, principalmente para pacientes acometidos com queimaduras, é interessante que haja uma troca gasosa do tecido lesionado para com o meio ambiente, pois a diminuição da oxigenação dificulta o fechamento da ferida e o crescimento de capilares. Nas queimaduras de segundo e terceiro grau, com grande acometimento epitelial, temos uma imensa quantidade de regiões necróticas, passíveis de desenvolvimento de infecções por microrganismos que necessitam de pouca quantidade de oxigênio para sua proliferação (TAVARES, 2015).

É visto que os curativos com porosidade estimulam a drenagem facilitada dos fluidos e proporcionam um maior conforto ao paciente, visto que não há necessidade de retirada do curativo. Além disso, é necessário que haja poros para o ancoramento celular e a remodelação do tecido. Assim, essa facilidade da terapia além de possibilitar uma economia monetária, por não necessitar a troca constante de curativos e recobrimento dérmico, e libera a equipe de enfermagem para atender outras demandas em serviços de saúde.

O diâmetro médio das nanofibras é algo bastante relevante a ser discutido, pois a degradação desse material será intimamente correlacionada a essa espessura. Assim, quando o diâmetro médio for inferior, como na concentração de 25% RPrVA, a taxa de degradação da membrana será mais acelerada, liberando compostos ativos do RPrVA sobre a lesão do paciente, ao passo em que há a remodelação tecidual. É interessante ressaltar que em ferimentos mais brandos as nanofibras devem ser mais finas, visto que o fechamento da ferida acontecerá de modo mais rápido e as nanofibras devem ser degradadas de maneira mais rápida. Por outro lado, as lesões mais profundas cujo tempo de cicatrização demande maior tempo devem contar com membranas com nanofibras mais robustas, visto que o tempo de degradação das mesmas será maior, e assim, haverá maior suporte na recuperação do tecido.

6. CONCLUSÃO

Após a preparação do extrato de própolis vermelha, o resíduo provindo deste processo é geralmente descartado pelas empresas que produzem o extrato comercial. De acordo com os resultados esta quantidade em relação a própolis bruta é de 39,5%, sendo essa porcentagem correspondente a terceira extração do RPrVA. A preparação do extrato de própolis vermelha de Alagoas, gera um resíduo extrativo de relevante aspecto farmacológico, o que representa perda de um material com compostos químicos relevantes na cicatrização de feridas.

Segundo as análises de FITR e UV-vis podemos aferir que as bandas características da própolis bruta, extrato e do resíduo são semelhantes em ambas análises, corroborando a ideia de que no resíduo ainda estão presentes algumas substâncias biologicamente ativas com grande potencial farmacológico, como os flavonoides que estiveram bem evidenciados. As bandas de compostos metabólicos da PrVA ainda estavam presentes no RPrVA, indicando que o processo extrativo não foi suficiente para remoção completa desses compostos. A análise termogravimétrica, por sua vez, revelou que resíduo por ser um material mais purificado que a própolis, apresentou temperaturas de degradação menores e uma maior quantidade de matérias inorgânicas.

Foi possível utilizar o resíduo da própolis vermelha em conjunto com PCL e desenvolver membranas eletrofiadas, em que a quantidade máxima incorporada no sistema sem que houvesse modificação da estrutura fibrilar foi de até 25% de resíduo no PCL, e como pode ser observada pelas fotomicrografias de MEV, são altamente porosas. As fibras produzidas possuíam diâmetros médios de aproximadamente 620 nm e pela sua composição com RPrVA de terceira extração, possivelmente, temos diversas atividades farmacológicas, como atividade cicatrizante, antiviral e antifúngica, como relatado em literatura e corroborado com as análises de FTIR e UV-vis. Houve diminuição da espessura das nanofibras ao passo em que houve maior incorporação de resíduo de própolis nas soluções poliméricas e remoção do PCL.

A análise de porosidade revelou que não houve uma grande diferença de porosidade entre todas as membranas elaboradas, indicando que a porosidade no limiar superior (1) foi de 81,85%, no limiar mediano (2) foi de 50,52% e no limiar inferior (3) foi de 20,58%. A alta porosidade nas membranas influencia diretamente no ancoramento celular para remodelação tecidual e facilitação da drenagem dos fluidos dos ferimentos sem que haja remoção do curativo, o que proporciona maior adesão terapêutica do paciente ao tratamento. Assim, essa facilidade da terapia além de possibilitar uma economia monetária, por não necessitar a troca

constante do recobrimento dérmico, libera a equipe de enfermagem para atender outras demandas em serviços de saúde.

A biodegradabilidade do polímero PCL, segundo a literatura, e a presença de substâncias ativas no RPrVA tornam as membranas eletrofiadas fortes candidatas para aplicações como curativos dérmicos para regeneração de tecidos lesados, como queimaduras. Deste modo, como perspectiva futura temos a investigação desses materiais em unidades de saúde na recuperação de pacientes internados.

7. REFERÊNCIAS

AGARWAL, S.; WENDORFF, J. H.; GREINER, A. **Use of electrospinning technique for biomedical applications.** *Polymer*, v. 49, n. 26, p. 5603–5621, 2008.

ALENCAR, Y. K. P. M. I. & S. M. DE. **Classificação das própolis brasileira a partir de suas características físico-químicas e propriedades biológicas.** *Universida*, 2000.

ALENCAR, S. M. et al. **Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: Red propolis.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 113, n. 2, p. 278–283, 2007.

ALMEIDA, E. B. DE. **Estudo morfológico e morfométrico do efeito de filmes bioativos de colágeno contendo própolis vermelha sobre o processo de reparo cicatricial de queimaduras.** *UFPE Repositorio*. 2008.

ALMEIDA, R. D. S. **Eletrofiação em Corrente Alternada / Corrente Contínua de Nanocompósitos de Poli(caprolactona) com Óxido de Grafeno e Nanotubos de Carbono Visando Aplicações como Biomateriais.** *Universidade Estadual de Campinas*, Campinas, 2014.

ASADPOUR, S; YEGANEH, H. G. **Biomaterials A novel polyurethane modified with biomacromolecules for small-diameter vascular graft applications.** *Journal of Materials Science*, 2016.

BAJI, A. et al. **Electrospinning of polymer nanofibers: Effects on oriented morphology, structures and tensile properties.** *Composites Science and Technology*, v. 70, n. 5, p. 703–718, 2010.

BANKOVA, V.; CASTRO, S. DE; MARCUCCI, M. **Propolis : recent advances in chemistry and plant origin Review article Propolis : recent advances in chemistry and plant origin.** *Apidologie*, v. 31, n. 1, p. 3–15, 2000.

BARBOSA BEZERRA, G. et al. **Hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis exerts protective effects on acetic acid-induced ulcerative colitis in a rodent model.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 85, p. 687–696, 2017.

BARBOSA, M. H. et al. **Therapeutic properties of propolis for treatment of skin lesions.** *ACTA Paulista de Enfermagem*, v. 22, n. 3, p. 318–322, 2009.

BATISTA, L. L. V. et al. **Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos.** *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, v. 39, n. 6, p. 515–520, 2012.

BAUMGARTEN, P. K. **Electrostatic spinning of acrylic microfibers.** *Journal of Colloid And Interface Science*, v. 36, n. 1, p. 71–79, 1971.

BHUVANESHWARI, S.; D.SRUTHI, V. SIVASUBRAMANIAN, NIRANJANA KALYANI, J. S. **Development and characterization of chitosan film.** *International Journal of Engineering Research and Applications*. Vol. 1, p. pp.292-299, 2010.

BEATRIZ, A. N. A.; SIQUEIRA, S. **Perfil enzimático de dermatófitos e avaliação da atividade antifúngica de própolis e lectinas.** *Repositorio UFPE*, 2008.

BEGNINI, K. R. et al. **Brazilian red propolis induces apoptosis-like cell death and decreases migration potential in bladder cancer cells.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2014, 2014.

BHARDWAJ, N.; KUNDU, S. C. **Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique.** *Biotechnology Advances*, v. 28, n. 3, p. 325–347, 2010.

BHATIA, S. **Natural Polymer Drug Delivery Systems.** *Springer*. 2016.

BISWAL, T.; BADJENA, S. K.; PRADHAN, D. **Sustainable biomaterials and their applications: A short review.** *Materials Today: Proceedings*, p. 1–9, 2020.

BOGNITZKI, M; CZADO, W; FRESE, T.; SCHAPER, A. **Nanostructured Fibers via Electrospinning.** *Applied Nanotechnology: Materials and Applications*, n. 1, p. 109–113, 2000.

BRASIL. Instrução Normativa nº3, de 19 de janeiro de 2001. Aprova os regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade de Apitoxina, Cera de Abelha, Geléia Real, Geléia Real Liofilizada, Pólen Apícola, Própolis e Extrato de Própolis, conforme consta dos Anexos dest, 2001.

BRUSCHI, M. L. et al. **Antifungal activity of brazilian propolis microparticles against yeasts isolated from vulvovaginal candidiasis.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2011.

CABRAL, I. S. R. et al. **Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira.** *Quimica Nova*, v. 32, n. 6, p. 1523–1527, 2009.

CARNEIRO, J.; JUNQUEIRA, L. C. U. **Histologia básica: texto, atlas.** 12. ed. Rio de Janeiro - RJ - Brazil: *Guanabara Koogan*, 2013.

CASALINI, T. **Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications 1st Edition.** *Woodhead Publishing*, 2017.

CASTALDO, S.; CAPASSO, F. **Propolis, an old remedy used in modern medicine.** *Fitoterapia*, v. 73, n. SUPPL. 1, p. 1–6, 2002.

CASTRO, M. L. et al. **Própolis do sudeste e nordeste do Brasil: Influência da sazonalidade na atividade antibacteriana e composição fenólica.** *Quimica Nova*, v. 30, n. 7, p. 1512–1516, 2007.

CHAN, B. P.; LEONG, K. W. **Scaffolding in tissue engineering: General approaches and tissue-specific considerations.** *European Spine Journal*, v. 17, n. SUPPL. 4, 2008.

CHURCH, D. et al. **Burn wound infections.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 19, n. 2, p. 403–434, 2006.

CONDUTA, J.; ALDUNATE, B.; FERREIRA, M. C. **Physiological wound healing.** v. 89, n. *Lim* 04, p. 125–131, 2010.

CORRÊA, F. R. S. et al. **Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 86, p. 162–171, 2017.

DAUGSCH, A. et al. **Brazilian red propolis - Chemical composition and botanical origin.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v. 5, n. 4, p. 435–441, 2008.

DE MENDONÇA, I. C. G. et al. **Brazilian red propolis: Phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells.** *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2015.

DE TOLEDO, L. A. S. et al. **Pharmaceutical films made from the waste material from the preparation of propolis extracts: Development and characterization.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 51, n. 4, p. 847–859, 2015.

DEMOOR, M. et al. **Cartilage tissue engineering: Molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction.** *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, v. 1840, n. 8, p. 2414–2440, 2014.

FRANCHI, G. C. et al. **Comparison of effects of the ethanolic extracts of brazilian propolis on human leukemic cells as assessed with the MTT assay.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.

FRANCISCO, L. DE et al. **Evaluation of radical scavenging activity, intestinal cell viability and antifungal activity of Brazilian propolis by-product.** *Food Research International*, 2017.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F. **Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado.** *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 35, n. 3, p. 203–206, 2008.

FREIRES, I. A. et al. **Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against *Candida* spp.** *Journal de Mycologie Medicale*, v. 26, n. 2, p. 122–132, 2016.

FUNARI, C. S.; FERRO, V. O. **Análise de própolis.** *Food Sci. Technol* 26 v. 26, n. 1, p. 171–178, 2006.

GAO, S. et al. **Stimuli-responsive bio-based polymeric systems and their applications.** *Journal of Materials Chemistry B*, v. 7, n. 5, p. 709–729, 2019.

GHASEMI-MOBARAKEH, L. et al. **ScienceDirect Key terminology in biomaterials and biocompatibility.** *Current Opinion in Biomedical Engineering*, v. 10, p. 45–50, 2019.

HAN, G.; CEILLEY, R. **Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments.** *Advances in Therapy*, v. 34, n. 3, p. 599–610, 2017.

HAN, T.; YARIN, A. L.; RENEKER, D. H. **Viscoelastic electrospun jets: Initial stresses and elongational rheometry.** *Polymer*, v. 49, n. 6, p. 1651–1658, 2008.

HARRIS, L. D.; KIM, B.; MOONEY, D. J. **Open pore biodegradable matrices formed with gas foaming.** *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 42, n. 3, p. 396–402, 1998.

HAY, K. D.; GREIG, D. E. **Propolis allergy: A cause of oral mucositis with ulceration.** *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, v. 70, n. 5, p. 584–586, 1990.

HAYATI, I.; BAILEY, A.; TADROS A.T.F. **Mechanism of Stable Jet Formation and Electrical Forces Acting on a Liquid Gone Jet Formation and Stability Figure 1 shows a streak photograph of the.** *Investigations into the Mechanism of Electrohydrodynamic Spraying of Liquids II*. v. 117, n. 1, 1987.

HE, J. H. **On the height of Taylor cone in electrospinning.** *Results in Physics*, v. 17, p. 103096, 2020.

HOQUE, M. E. et al. **Fabrication using a rapid prototyping system and in vitro characterization of PEG-PCL-PLA scaffolds for tissue engineering.** *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, v. 16, n. 12, p. 1595–1610, 2005.

HOSSEINKAZEMI, H. et al. **Modification of PCL Electrospun Nanofibrous Mat With Calendula officinalis Extract for Improved Interaction With Cells.** *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, v. 64, n. 9, p. 459–464, 2015.

IOIRISH, N. **As Abelhas: Farmacêuticas com Asas.** *Mir Moscovo*. 1981.

JARDINI, A. L.; GABRIEL, L. P. **Cardiac tissue engineering : current state-of-the-art materials , cells and tissue formation.** *Reviewing Basic Sciences* v. 16, n. 3, p. 1–9, 2018.

JIANG, T. et al. **Electrospinning of polymer nanofibers for tissue regeneration.** *Progress in Polymer Science*, v. 46, p. 1–24, 2015.

JON STANGER, N. T. E M. S. **Electrospinning.** *Shawbury by Smithers Rapra*, 2005.

JOSEPH, B. et al. **Recent advances in electrospun polycaprolactone based scaffolds for wound healing and skin bioengineering applications.** *Materials Today Communications*, v. 19, p. 319–335, 2019.

JUAN, P. et al. **Síntese e Caracterização do Copolímero Poli (3 - Hidroxibutirato - co - ε - Caprolactona) a Partir de Poli (3 - Hidroxibutirato) e Poli (ε - Caprolactona).** *Scientific & Technical Article*, v. 20, p. 221–226, 2010.

JURD, L.; GEISSMAN, T. A. **Absorption spectra of metal complexes of flavonoid compounds.** *Journal of Organic Chemistry*, v. 21, n. 12, p. 1395–1401, 1956.

KHOSHNEVISAN, K. et al. **Antibacterial and antioxidant assessment of cellulose acetate/polycaprolactone nanofibrous mats impregnated with propolis.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 140, p. 1260–1268, 2019.

LI, F. et al. **Cytotoxic constituents from Brazilian red propolis and their structure-activity relationship.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 10, p. 5434–5440, 2008.

- LI, W. J. et al. **Engineering controllable anisotropy in electrospun biodegradable nanofibrous scaffolds for musculoskeletal tissue engineering.** *Journal of Biomechanics*, v. 40, n. 8, p. 1686–1693, 2007.
- LIMA CAVENDISH, R. et al. **Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 173, p. 127–133, 2015.
- LIN, Y.; DENG, Q.; JIN, R. **Effects of processing variables on the morphology and diameter of electrospun poly(amino acid ester) phosphazene nanofibers.** *Journal Wuhan University of Technology, Materials Science Edition*, v. 27, n. 2, p. 207–211, 2012.
- LOPES, S.; RAMOS, F. **Membranas de Policaprolactona Obtidas por Eletrofiação para Utilização em Engenharia Tecidual.** *Repositorio Unicamp*. 2011.
- LUSTOSA, S. R. et al. **Própolis: Atualizações sobre a química e a farmacologia.** *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 18, n. 3, p. 447–454, 2008.
- MANCIPE, J. M. A.; DIAS, M. L.; THIRÉ, R. M. DA S. M. **Morphological evaluation of electrospun polycaprolactone fibers depending on the type of solvent.** *Revista Materia*, v. 24, n. 3, 2019.
- MARTÍN-RAMOS, P. et al. **Potential of ATR-FTIR Spectroscopy for the Classification of Natural Resins.** *Biology, Engineering, Medicine and Science Reports*, v. 4, n. 1, p. 03–06, 2018.
- MEGELSKI, S. et al. **Micro - and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers.** *Macromolecules*, v. 35, n. 22, p. 8456–8466, 2002.
- MIKOS, A. G. et al. **Laminated three-dimensional biodegradable foams for use in tissue engineering.** *Biomaterials*, v. 14, n. 5, p. 323–330, 1993.
- NADERI, H.; MATIN, M. M.; BAHRAMI, A. R. **Review paper: Critical issues in tissue engineering: Biomaterials, cell sources, angiogenesis, and drug delivery systems.** *Journal of Biomaterials Applications*, v. 26, n. 4, p. 383–417, 2011.
- NEPPELLI, R. et al. **Improvement of tensile properties and tuning of the biodegradation behavior of polycaprolactone by addition of electrospun fibers.** *Polymer*, v. 52, n. 18, p. 4054–4060, 2011.
- NOROUI, M. et al. **Advances in Skin Regeneration: Application of Electrospun Scaffolds.** *Advanced Healthcare Materials*, v. 4, n. 8, p. 1114–1133, 2015.
- OLIVEIRA, R. N. et al. **Análise por FTIR e quantificação de fenóis e flavonóides de cinco produtos naturais disponíveis comercialmente utilizados no tratamento de feridas.** *Revista Materia*, v. 21, n. 3, p. 767–779, 2016.
- OLSSON, D. C. et al. **Comportamento biológico de matriz scaffold acrescida de células progenitoras na reparação óssea.** *Ciencia Rural*, v. 38, n. 8, p. 2403–2412, 2008.

OPREA, E. A.; FICAI, A.; ANDRONESCU, E. **Electrospun nanofibers for tissue engineering applications.** *Elsevier Inc.*, 2019.

ORYAN, A.; ALEMZADEH, E.; MOSHIRI, A. **Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 98, n. December 2017, p. 469–483, 2018.

PARK, Y. K. et al. **Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: evidências fitoquímicas de sua origem vegetal.** *Ciência Rural*, v. 32, n. 6, p. 997–1003, 2002.

PATIST, C. M. et al. **Freeze-dried poly(D,L-lactic acid) macroporous guidance scaffolds impregnated with brain-derived neurotrophic factor in the transected adult rat thoracic spinal cord.** *Biomaterials*, v. 25, n. 9, p. 1569–1582, 2004.

PEZZIN, A. P. T.; DUEK, E. A. R. **Hydrolytic degradation of poly(para-dioxanone) films prepared by casting or phase separation.** *Polymer Degradation and Stability*, v. 78, n. 3, p. 405–411, 2002.

PILLAY, V. et al. **A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications.** *Journal of Nanomaterials*, v. 2013, 2013.

PINHEIRO, K. S. et al. **Modulatory activity of Brazilian red propolis on chemically induced dermal carcinogenesis.** *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 29, n. 2, p. 111–117, 2014.

PIPPI, B. et al. **In vitro evaluation of the acquisition of resistance, antifungal activity and synergism of Brazilian red propolis with antifungal drugs on Candida spp.** *Journal of Applied Microbiology*, v. 118, n. 4, p. 839–850, 2015.

PROCESS, E.; DOSHI, J.; RENEKER, D. H. **Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers.** *Journal of Electrostatics*, v. 35, p. 151-160, 1995.

PUPPI, D.; CHIELLINI, F. **Biodegradable Polymers for Biomedical Additive Manufacturing.** *Applied Materials Today*, v. 20, 2020.

QIN, X.; WU, D. **Effect of different solvents on poly(caprolactone) (PCL) electrospun nonwoven membranes.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 107, n. 3, p. 1007–1013, 2012.

RAFIEI, M. et al. **Construction of 3D fibrous PCL scaffolds by coaxial electrospinning for protein delivery.** *Materials Science and Engineering C*, v. 113, p. 110913, 2020.

RAMAKRISHNA, S.; FUJIHARA, K.; TEO, W.; LIM, T.; MA, Z. **An Introduction to Eletrospinning and Nanofibers.** *World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.*, 2005.

REZENDE, J. DE C. **Classificação da própolis utilizando espectrofluorimetria em conjunto com análise multivariada.** *Repositorio UFMG*, 2010.

RODOPLU, D.; MUTLU, M. **Effects of electrospinning setup and process parameters on nanofiber morphology intended for the modification of quartz crystal microbalance**

surfaces. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, v. 7, n. 2, p. 118–123, 2012.

ROSSETO, H. C. et al. **Nanostructured lipid systems modified with waste material of propolis for wound healing: Design, in vitro and in vivo evaluation.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 158, p. 441–452, 2017.

RUFATTO, L. C. et al. **Brazilian red propolis: Chemical composition and antibacterial activity determined using bioguided fractionation.** *Microbiological Research*, v. 214, p. 74–82, 2018.

S. THOMAS, BP. **Alginate dressings in surgery and wound management – part 1.** *Journal Of Wound Care*, v. 9, n. 2, p. 9–13, 2000.

SAINI, M. **Implant biomaterials: A comprehensive review.** *World Journal of Clinical Cases*, v. 3, n. 1, p. 52, 2015.

SANTOS, A. V. DOS et al. **Valor nutritivo do resíduo de própolis para frangos de corte.** *Ciência e Agrotecnologia*, v. 27, n. 5, p. 1152–1159, 2003.

SANTOS, E. L. et al. **Resíduo do processamento do extrato de própolis vermelha em ração comercial para alevinos de Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*).** *Comunicata Scientiae* v. 4, n. 2, p. 179–185, 2013.

SCATOLINI, A. M. **Estudo de hidroxiapatita contendo própolis de origem brasileira: caracterização, atividade antimicrobiana e efeito citotóxico dos materiais.** *Biblioteca digital USP*. 2017.

SFORCIN, J. M. et al. **Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 73, n. 1–2, p. 243–249, 2000.

SFORCIN, J. M. **Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis.** *Phytotherapy Research*, v. 30, n. 6, p. 894–905, 2016.

SHAHIDI, F.; ZHONG, Y. **Novel antioxidants in food quality preservation and health promotion.** *European Journal of Lipid Science and Technology*, v. 112, n. 9, p. 930–940, 2010.

SIDDIQUI, N. et al. **PCL-Based Composite Scaffold Matrices for Tissue Engineering Applications.** *Molecular Biotechnology*, v. 60, n. 7, p. 506–532, 2018.

SILVA-CARVALHO, R.; BALTAZAR, F.; ALMEIDA-AGUIAR, C. **Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.

SILVA, B. B. et al. **Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v. 5, n. 3, p. 313–316, 2008.

SILVA, C. C. F. **Análise química e atividades citotóxica e antioxidante de amostras de própolis de alecrim.** *Biblioteca digital USP*, 2008.

- SILVA, A. C. N. M. DA. **Ciências Produção de nanofibras de Pectina / PVA por electrospinning , utilizando L-Cisteína como agente antimicrobiano.** *Repositorio da UBI*, 2014.
- SILVERSTEIN; ROBERT M.; WEBSTER; FRANCIS X.; KIEMLE; DAVID J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos.** *Guanabara Koogan*, 1994.
- SILVINO, J. DO N. O. **Caracterização de iogurtes elaborados com soro de leite e própolis vermelha.** *Repositorio Universidade Federal de Alagoas (UFAL)*, 2014.
- SMANIOTTO, P. H. DE S. **Systematization of dressings for clinical treatment of wounds.** *Special Articles* v. 27, n. 4, p. 623–626, 2012.
- SOUSA, J. P. B. et al. **Perfis físico-químico e cromatográfico de amostras de própolis produzidas nas microrregiões de Franca (SP) e Passos (MG), Brasil.** *Revista brasileira de farmacognosia*, v. 17, n. 1, p. 85–93, 2007.
- SUN, H. et al. **The *in vivo* degradation, absorption and excretion of PCL-based implant.** *Biomaterials*, v. 27, n. 9, p. 1735–1740, 2006.
- SUTJARITTANGTHAM, K. et al. **Preparation of polycaprolactone/ethanolic extract propolis nanofibers films.** *Advanced Materials Research*, v. 506, p. 226–229, 2012.
- TAVARES, W. D. S. **Curativos utilizados no tratamento de queimaduras : uma revisão integrativa.** *Revista brasileira de queimaduras*. v. 14, n. 4, p. 300–306, 2015.
- TAYLOR, J. E. et al. **Extent of iron pick-up in deferoxamine-coupled polyurethane materials for therapy of chronic wounds.** *Biomaterials*, v. 26, n. 30, p. 6024–6033, 2005.
- TAZIMA, M. D. F. G. S.; DE ANDRADE VICENTE, Y. A. M. V.; MORIYA, T. **Biologia da ferida e cicatrização.** *Medicina*, v. 41, n. 3, p. 255–260, 2008.
- TEO, W. E.; INAI, R.; RAMAKRISHNA, S. **Technological advances in electrospinning of nanofibers.** *Science and Technology of Advanced Materials*, v. 12, n. 1, 2011.
- TIWARI, V. K. **Burn wound: How it differs from other wounds.** *Indian Journal of Plastic Surgery*, v. 45, n. 2, p. 364–373, 2012.
- VELEIRINHO, F.M, R. **Solvent and concentration effects on the properties of electrospun poly(ethylene terephthalate) nanofiber mats.** *Journal os Polymer Science Part B-Polymer Physics*, v. 46, n. 5, p. 460–471, 2008.
- VENTURELLI, R. B.; GRIPA, S. **Eletrofiação: Uma alternativa para a produção de não tecidos.** *Revista da UNIFEFE*, v. V1, n. ISSN 2177-742X, 2017.
- VYAS, K. S.; VASCONEZ, H. C. **Wound Healing: Biologics, Skin Substitutes, Biomembranes and Scaffolds.** *National Library of Medicine*. p. 356–400, 2014.
- WESTPHAL, G. A. et al. **Guidelines for the assessment and acceptance of potential**

brain-dead organ donors. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 28, n. 3, p. 220–255, 2016.

WOODWARD, S. C. et al. **The intracellular degradation of poly(ϵ -caprolactone).** *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 19, n. 4, p. 437–444, 1985.

WU, T. et al. **Resorbable polymer electrospun nanofibers: History, shapes and application for tissue engineering.** *Chinese Chemical Letters*, v. 31, n. 3, p. 617–625, 2020.

XU, Y. et al. **Biomaterials for stem cell engineering and biomanufacturing.** *Bioactive Materials*, v. 4, n. July, p. 366–379, 2019.

ZANCANELA, D. C. et al. **Natural rubber latex membranes incorporated with three different types of propolis: Physical-chemistry and antimicrobial behaviours.** *Materials Science and Engineering C*, v. 97, p. 576–582, 2019.

ZHANG, C. et al. **Study on morphology of electrospun poly(vinyl alcohol) mats.** *European Polymer Journal*, v. 41, n. 3, p. 423–432, 2005.

ZHANG, D. et al. **Poly(L-lactide) (PLLA)/multiwalled carbon nanotube (MWCNT) composite: Characterization and biocompatibility evaluation.** *Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, n. 26, p. 12910–12915, 2006.

ZHANG, L.; WEBSTER, T. J. **Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration.** *Nano Today*, v. 4, n. 1, p. 66–80, 2009.

ZHANG, W. et al. **Structural design and environmental applications of electrospun nanofibers.** *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, v. 137, p. 106009, 2020.

ZONG, X. et al. **Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes.** *Polymer*, v. 43, n. 16, p. 4403–4412, 2002.

ZYBUTZ, M. D. et al. **Treatment of intrabony defects with resorbable materials, non-resorbable materials and flap debridement.** *Journal of Clinical Periodontology*, v. 27, n. 3, p. 169–178, 2000.

