



LÁTEX DE BORRACHA NATURAL E BIOMEMBRANAS EM APLICAÇÕES BIOMÉDICAS: SEUS EFEITOS JUSTIFICAM SEU USO?

NATURAL RUBBER LATEX AND BIOMEMBRANES IN BIOMEDICAL APPLICATIONS: DO ITS EFFECTS JUSTIFY ITS USE?

Luciana Mascena Silva^{1*}, Davide Carlos Joaquim², Arthur Castro de Lima³, Ana Karine Rocha de Melo Leite⁴, Ana Caroline Rocha de Melo Leite⁵, Virgínia Cláudia Carneiro Girão-Carmona⁶

¹Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza (CE), Brasil, ²Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza (CE), Brasil, ³Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza (CE), Brasil, ⁴Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC) e professora assistente do Curso de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Estadual Universidade do Ceará (UECE), Quixeramobim (CE), Brasil, ⁵Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC), professora adjunta do Curso de Pós-Graduação em Enfermagem e Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Língua Portuguesa Afro-Brasileira (UNILAB) e docente permanente e supervisora do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem UNILAB, Redenção (CE), Brasil, ⁶Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC), professora assistente do Curso de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Ceará (UNILAB) e professora permanente e supervisor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza (CE), Brasil.

*Autor correspondente: Luciana Mascena
Email: lumascena2@gmail.com

Recebido: 03 Out. 2024
Aceito: 19 Jan. 2025

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



RESUMO: Este trabalho objetivou reunir a literatura sobre as aplicações biomédicas do látex de borracha natural (LBN). Trata-se de revisão integrativa, realizada em 2021, baseada na pergunta norteadora “Quais as aplicações biomédicas do LBN?”, elaborada a partir da estratégia PICO. A combinação de palavras “Natural Rubber” AND “Biomaterials” foi utilizada na busca nas bases de dados. Os 23 artigos inclusos abordaram, como objetivos/aplicações biomédicas, a incorporação de fármacos/produtos à membrana de LB nem fenômenos, como atuação microbiana, dor e eventos adversos. Quanto aos resultados dessa incorporação, as publicações indicaram ocorrência dependente da densidade e tamanho dos poros, além da ausência de alterações estruturais e interações significativas com a membrana. Ainda, a liberação dos fármacos/produtos era, inicialmente, rápida. Conclui-se que os trabalhos concentraram-se em pesquisas abordando incorporação de fármacos/produtos de liberação à membrana de LBN, dependente de propriedades inerentes a ela e com diversos efeitos, sem prejuízo para diferentes tipos celulares.

PALAVRAS-CHAVE: Biomateriais. Borracha. *Hevea brasiliensis*. Látex.

ABSTRACT: This study aimed to gather the literature on the biomedical applications of natural rubber latex (NRL). This integrative review, carried out in 2021, based on the guiding question “What are the biomedical applications of NRL?” was developed using the PICO strategy. The combination of the words “Natural Rubber” AND “Biomaterials” was used in the databases' search. The 23 articles addressed, as biomedical objectives/applications, the incorporation of drugs/products into the NRL membrane in phenomena such as microbial action, pain, and adverse events. Regarding the results of this incorporation, the publications indicated an occurrence dependent on the density and size of the pores, in addition to the absence of structural changes and significant interactions with the membrane. Furthermore, the release of the drugs/products was initially rapid. It is concluded that the works focused on research addressing the incorporation of drugs/release products into the NRL membrane, dependent on its inherent properties and with different effects, without harm to other cell types.

KEYWORDS: Biomaterial. *Hevea brasiliensis*. Latex. Rubber.

INTRODUÇÃO

Desde as civilizações antigas, a busca por biomateriais capazes de substituir órgãos e tecidos naturais é uma realidade.¹ Diante desse desafio e do progresso científico, a elaboração dessas substâncias tornou-se um dos focos mais relevantes de estudos em Medicina e Bioengenharia, especialmente devido à sua capacidade de restaurar tecidos humanos afetados por doenças ou lesionados por acidentes.² O alcance desse propósito é evidente em estudos que demonstram o uso de biomateriais naturais como colágeno e quitosana na regeneração da pele e aplicações antimicrobianas, respectivamente.³

Além de sua aplicabilidade na saúde, como regeneração de tecidos, implantes e sistemas de administração de medicamentos, os biomateriais foram adotados em outras áreas. Em setores ambientais, os biomateriais estão sendo explorados para soluções sustentáveis, como sistemas de envelhecimento de embalagens biodegradáveis e filtragem de água. Além disso, na fabricação, esses materiais estão sendo integrados na produção de compostos de base biológica e dispositivos inteligentes.

No Brasil, estudos recentes têm se concentrado no desenvolvimento e aplicação de biomateriais para regeneração óssea, principalmente em ortopedia e odontologia. Pesquisadores exploraram vários biomateriais degradáveis e biomateriais metálicos para criar estruturas que dão suporte à engenharia de tecido ósseo. Essas estruturas imitam o tecido nativo e restauram, mantêm ou melhoram a função do tecido combinando células, biomateriais e fatores bioativos. O impacto econômico desses biomateriais também foi avaliado, principalmente durante a pandemia, destacando a importância do conhecimento de mercado para o planejamento clínico e a tomada de decisões.

Diante dessa perspectiva, muitos polímeros naturais e sintéticos passaram a ser utilizados como biomateriais, visando restaurar, manter e melhorar o tecido e sua funcionalidade. Dentre eles, o látex de borracha natural (LRN), biopolímero obtido da seringueira *Hevea brasiliensis*, destaca-se pela sua utilização na área biomédica devido ao baixo percentual de rejeição pelo organismo humano e indução de reações alérgicas, além de alta resistência mecânica e capacidade de formar biofilme.² Somado a isso, esse látex apresenta potencial de exploração, fácil manuseio e baixo custo, associado à não transmissibilidade de agentes infecciosos.³

Obtido a partir de tecidos sangrantes de *H. brasiliensis*, particularmente lactíferos, o NRL é um sistema coloidal, polifásico e polidisperso, constituído por uma fase borracha (composta por 96% de hidrocarbonetos, 3% de lipídios e 1% de proteínas, além de potássio, magnésio, e cobre), componentes não-borracha (formados por lutoides e partículas de Frey Wyssling) e soro de leite (composto por proteínas, açúcares, ácidos graxos, álcoois e minerais).⁴ Sua biomembrana, derivada de um método não tradicional de vulcanização, é considerado fino, elástico e poroso, participa como barreira física contra agentes infecciosos, na angiogênese⁵, na adesão celular e na produção da matriz extracelular² o que levou ao seu uso como curativo e como prótese vascular.⁶

Em termos de promoção global da saúde pública, o NRL tem sido fundamental por meio de dispositivos biomédicos economicamente viáveis, melhorando o acesso a tecnologias médicas em países em desenvolvimento. Produtos derivados do látex, como preservativos, são essenciais na prevenção primária, reduzindo significativamente as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e apoiando os esforços de planejamento familiar. Sua disponibilidade tem impacto direto na redução da transmissão do HIV e na promoção da autonomia reprodutiva. Em ambientes hospitalares, dispositivos de látex como luvas e equipamentos de proteção individual (EPI) são essenciais nos protocolos de biossegurança,

protegendo profissionais de saúde e prevenindo infecções cruzadas, garantindo assim a segurança da saúde em ambientes de assistência à saúde.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada utilizando as seguintes etapas: 1 – Escolha do tema e definição da questão de pesquisa; 2 – Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos; 3 – Definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; 4 – Avaliação dos artigos incluídos na revisão; 5 – Interpretação dos resultados; 6 - Apresentação da síntese do conhecimento.

Para a formulação da questão norteadora, foi utilizada a estratégia PICO, sigla em inglês, cujo significado corresponde a “paciente/população/problema, intervenção, comparação e desfecho”. Assim, foram atribuídas à letra P as palavras látex de borracha natural, às letras I e C, estas não utilizadas na pesquisa, e à letra O, e utilizados os termos aplicações biomédicas. Com base nessa estratégia, obteve-se a seguinte questão norteadora: "Quais são as aplicações biomédicas do látex de borracha natural?"

A busca no banco de dados foi realizada em 27 de dezembro de 2021. Elas abrangeram a Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (PubMed), a Web of Science, a Scopus e o portal da Biblioteca Virtual em Saúde (VHL). Como terminologia em saúde, foram utilizadas as expressões “Borracha Natural” e “Biomateriais”, incluídas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical SubjectHeadings (MeSH). Como operador booleano, a palavra inglesa AND foi adotada.

A busca foi realizada por dois pesquisadores, que padronizaram a sequência de utilização dos descritores e cruzamentos em cada base de dados, procedendo, então, à comparação dos resultados. Para garantir uma busca ampla, as bases de dados foram acessadas por meio do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), reconhecido pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

Para a seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados nos últimos seis anos (de 2015 a 2021), cuja abordagem envolveu a utilização do NRL, obtidos da *Hevea brasiliensis*, em aplicação biomédica. Quanto aos critérios de exclusão, os estudos de revisão foram suprimidos. Para sistematizar esse processo, foi escolhida a metodologia Preferred ReportingItems for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁷ Dois revisores independentes conduziram o processo de seleção, com a participação de um terceiro pesquisador para resolver quaisquer conflitos.

Para extração e síntese das informações foi utilizado o instrumento.⁶ Assim, foram trabalhadas as seguintes variáveis: codificação do artigo, base de dados, autores, ano e país de publicação; periódico; tipo de estudo; nível de evidência; principais resultados e aplicação biomédica.

A avaliação do nível de evidência científica seguiu a classificação em sete níveis: 1 - Revisão sistemática e meta-análise, ensaios clínicos randomizados controlados ou revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; 2 - Ensaios controlados e randomizados; 3 - Estudos de coorte; 4 - Estudos de caso-controle; 5 - Relato de casos/série de casos; 6 - Pareceres/cartas de especialistas; 7 - Pesquisa animal / estudo in vitro (estudos científicos básicos).⁸

Para avaliação da aplicação biomédica, os estudos foram classificados, segundo os autores, em cinco categorias, a saber: 1 – Estudos que utilizaram o NRL como matriz para liberação de fármacos/produtos; 2 – Estudos que utilizaram NRL como curativo tópico; 3 – Estudos que utilizaram

NRL na produção de material biomédico; 4 – Estudos que utilizaram NRL na engenharia de tecidos; 5 – Estudos que utilizaram NRL como adesivo transdérmico.

RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 350 publicações, das quais 69 foram excluídas por duplicidade. Após a leitura do título e do resumo, 171 artigos foram excluídos. Dos 110 selecionados para análise completa, 87 foram excluídos porque eram revisões ou não abordavam a questão da pesquisa. Assim, 23 estudos compuseram a revisão (Figura 1).

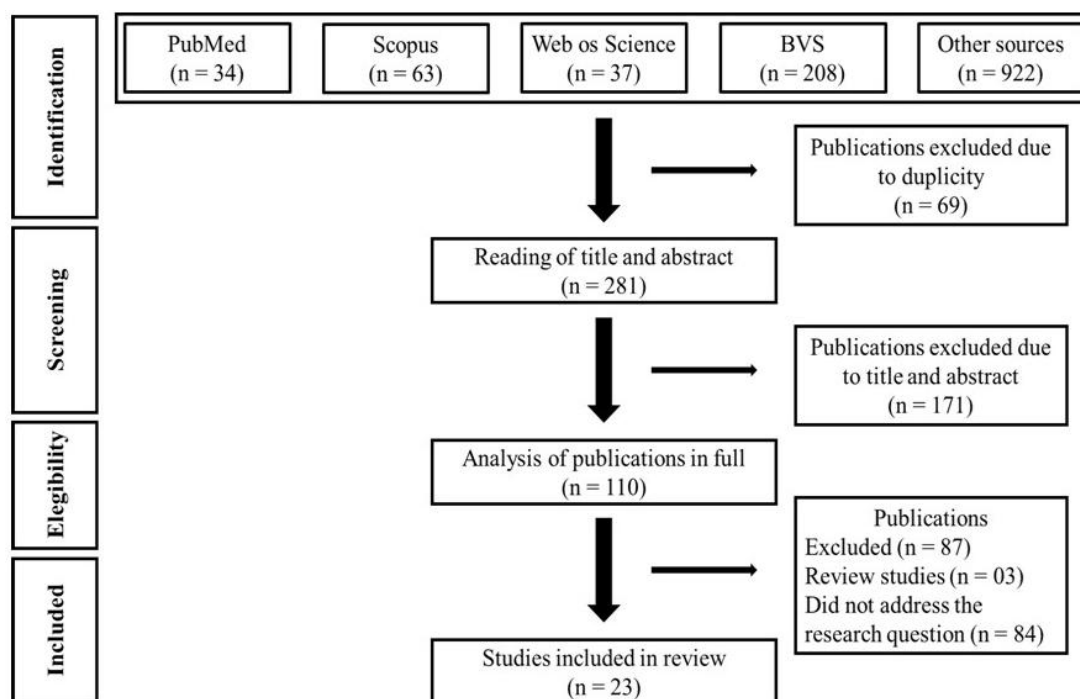


Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos em bases de dados adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).

De acordo com a Tabela 1, dos 23 estudos incluídos, 43,47% (n = 10) estavam na base de dados Scopus, 34,78% (n = 8) foram publicados em 2018 e 73,91% (n = 17) foram desenvolvidos no Brasil. Quanto ao periódico, 8,69% (n = 2) dos artigos foram publicados no periódico internacional 'Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials', igual ao do 'Journal of Biomaterials Science', Polymer Edition. Em relação ao tipo de publicação e nível de evidência, 95,65% (n = 22) dos estudos tiveram como tipo de estudo animal/in vitro, número igual àqueles com nível de evidência 7.

Tabela 1 - Caracterização das publicações incluídas na revisão, segundo base de dados, autor, ano de publicação, país, periódico, tipo de estudo e nível de evidência. Fortaleza, estado do Ceará, Brasil, 2021.

Nº	Base de dados	Autor, Ano	País	Revista	Tipo de Estudo	NE*
01	Scopus	Almeida et al., 2020 ⁹	Brasil	Applied Surface Science	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
02	Web of Science	Gemeinder et al., 2020 ¹⁰	Brasil	Journal of Biomaterials Science	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
03	BVS	Barros et al., 2019 ¹¹	Brasil	Skin Research and Technology	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
04	Scopus	Garms et al., 2019 ¹²	Brasil	Applied Microbiology and Biotechnology	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
05	BVS	Krupp et al., 2019 ¹³	Brasil	International Journal of Biological Macromolecules	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
06	Scopus	Barros et al., 2018 ¹⁴	Brasil	Biomedical Physics & Engineering Express	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
07	BVS	George et al., 2018 ¹⁵	Brasil	Scientific Reports	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
08	Web of Science	Guerra et al., 2018 ¹⁶	Brasil	Journal of Polymer Research	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
09	Pubmed	Miranda et al., 2018 ¹⁷	Brasil	Amino Acids	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
10	Scopus	Moopayuk; Tangboriboon, 2018 ¹⁸	Tailândia	Key Engineering Materials	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
11	Web of Science	Morise et al., 2018 ¹⁹	Brasil	International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials	Teste controlado e randomizado	2
12	Pubmed	Suteewong et al., 2018 ²⁰	Tailândia	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
13	Scopus	Barros et al., 2017 ²¹	Brasil	International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
14	Web of Science	Floriano et al., 2018 ²²	Brasil	Journal of Polymers and the Environment	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
15	Web of Science	Garms et al., 2017 ²³	Brasil	British Journal of Pharmaceutical Research	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
16	Pubmed	Miranda et al., 2017 ²⁴	Brasil	Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
17	Scopus	Watthanaphanit; Rujiravanit, 2017 ²⁵	Tailândia	International Journal of Biological Macromolecules	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
18	Web of Science	Barros et al., 2016 ²⁶	Brasil	International Journal of Peptide Research and Therapeutics	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
19	Scopus	Lee et al., 2016 ²⁷	Malásia	Journal of Applied Polymer Science	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
20	Scopus	Borges et al., 2015 ²⁸	Brasil	Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
21	Scopus	Macartto et al., 2021 ²⁹	Brasil	Journal of Applied Polymer Science	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
22	Scopus	Miranda et al., 2021 ³⁰	Alemanha	Polymer Bulletin	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7
23	Pubmed	Lima et al., 2021 ⁶	Brasil	Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials	Estudo animal/ <i>in vitro</i>	7

*Nível de evidência

Ao avaliar os objetivos/aplicação biomédica dos estudos, estes, em geral, envolveram a incorporação de fármacos/produtos à membrana do NRL, desde antimicrobianos (especialmente antibióticos) e anti-inflamatórios até óleos vegetais, hormônios e produtos naturais/sintéticos. (como própolis, poli(isopreno), quitosana e [W6] halina a1), que teve como objetivo avaliar o efeito dessa incorporação em fenômenos como atividade antimicrobiana, analgesia, reparação tecidual, liberação de leite materno e redução de eventos adversos (Tabela 2).

Em relação aos resultados da incorporação do fármaco/produto na membrana LBN, as publicações indicaram, de modo geral, que os fármacos/produtos eram passíveis de serem incorporados na membrana NRL, dependendo da densidade e do tamanho dos poros, sem induzir alterações estruturais e sem apresentar alterações significativas. interação com a membrana. Normalmente, a liberação ocorria inicialmente de forma rápida, seguida por um processo mais lento.

Os autores relataram ainda que a incorporação não demonstrou atividade hemolítica e tóxica, além de apresentar ação antibiótica contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Burkholderialata*. Além disso, a agregação de fármacos/produtos à membrana NRL promoveu a formação de tecido de granulação, angiogênese e síntese de colágeno.

Especificamente, os estudos também mostraram maior porosidade, alongamento, molhabilidade, hidrofiliidade e menor resistência à tração em membranas NRL carregadas com glicerol ou própolis.

Tabela 2 - Caracterização das publicações incluídas na revisão, segundo objetivo, principais resultados e aplicação biomédica. Fortaleza, estado do Ceará, Brasil, 2021

No	Objetivo	Principais Resultados	Aplicação Médica (Droga/Produto)
01	Relatar a produção de microporos em uma membrana NRL por micromaquinação a laser de femtossegundo. Para avaliar a liberação de ciprofloxacino carregado nesta membrana	O laser de femtossegundo preservou as propriedades da membrana ao mesmo tempo em que permitiu a liberação controlada do fármaco, com maior porosidade, o que levou ao aumento da administração do fármaco e da concentração final.	Matriz de liberação de fármaco/produto (Ciprofloxacino)
02	Incorporar sulfato de gentamicina em biomembranas NRL para reduzir os efeitos colaterais dos medicamentos. Avaliar as propriedades antibióticas desta biomembrana incorporada contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> presentes em úlceras cutâneas infectadas	O sulfato de gentamicina melhorou o desempenho da biomembrana, manteve a atividade antibacteriana e não mostrou toxicidade em <i>C. elegans</i> , embora tenha reduzido a mobilidade larval.	Curativos para úlceras cutâneas infectadas por bactérias (Sulfato de Gentamicina)
03	Desenvolver e caracterizar um composto de baixo custo, com propriedades reparadoras e hidratantes, para alívio da dor e cicatrização de fissuras mamilares causadas pela amamentação	A membrana NRL carregada com glicerol aumentou a porosidade, o alongamento e a molhabilidade, mas reduziu a resistência à tração. Não era tóxico quando diluído e não apresentava efeitos hemolíticos.	Curativos para fissuras mamilares (Glicerol)

No	Objetivo	Principais Resultados	Aplicação Médica (Droga/Produto)
04	Desenvolver um dispositivo polimérico para o tratamento de infecções e reparação de tecidos. Explorar a eficácia deste biomaterial em cepas de <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>E. coli</i> para o tratamento de feridas crônicas infectadas	A membrana NRL carregada com moxifloxacino não apresentou citotoxicidade e foi eficaz contra <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>E. coli</i> , ao contrário da membrana NRL descarregada, que não apresentou atividade antibiótica.	Curativos para feridas crônicas infectadas (Moxifloxacino)
05	Avaliar os efeitos da membrana NRL associada ao extrato aquoso de própolis na cicatrização em modelo de queimadura em ratos	A membrana NRL com própolis melhorou a hidrofiliabilidade, a porosidade, a retração da lesão e a organização dos queratinócitos, melhorando a granulação, a angiogênese e a síntese de colágeno. Curativos para queimaduras (Própolis).	Curativos para queimaduras (Própolis)
06	Desenvolver uma membrana NRL carregada com extrato antioxidante de <i>Sarasinula marginata</i> . Para avaliar sua atividade in vitro, comparando duas técnicas espectrométricas	A análise FTIR confirmou a incorporação bem-sucedida do extrato de <i>S. marginata</i> no NRL com liberação controlada. A avaliação do DPPH mostrou que a atividade antioxidante do extrato foi preservada após a incorporação.	Matriz de liberação de fármaco/produto (<i>Sarasinula Marginata</i>)
07	Verificar se o grafeno associado ao NRL produz nanocompósitos de filme capazes de serem resistentes à tração, extensíveis e biocompatíveis	A incorporação de grafeno ao NRL criou nanocompósitos com biocompatibilidade, baixa citotoxicidade, nenhuma irritabilidade da pele e boa resistência à tração e ao alongamento.	Produção de materiais biomédicos (luvas, cateteres e preservativos) (Grafeno)
08	Caracterizar quimicamente a mudança na estrutura do poli(isopreno) (PI) do NRL. Avaliar seu efeito na preparação de blendas de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) para melhorar a compatibilidade química com Cellprene®(e) (blend PLGA/PI) e aumentar suas aplicações em Engenharia de Tecidos	A epoxidação do PI aumentou sua polaridade em comparação ao NRL. As misturas epoxidadas de PLGA/PI eram parcialmente miscíveis, biocompatíveis e adequadas para Engenharia de Tecidos Moles. PLGA/PI epoxidado apresentou melhor proliferação e adesão celular do que PLGA/PI.	Viabilidade para aplicação em Engenharia de Tecidos [Poli(isopreno)]
09	Avaliar a incorporação e liberação de peptídeos utilizando um carreador de biomembrana de látex	A análise SEM(f) mostrou que parte do peptídeo [W6]Hylin a1 foi retida na superfície da biomembrana NRL. A degradação enzimática do peptídeo por proteases de látex também foi observada.	Matriz de liberação de fármaco/produto ([W6]Hylin a1)
10	Avaliar se a semente de mangostim, associada ao emplastro NRL, pode ser utilizada como sistema de administração de fármacos, inclusive para alívio da dor	O pó da semente de mangostim, rico em lipídios, teve uma temperatura de degradação de 41,50°C. No gesso NRL, apresentou ângulos de contato entre água e álcool de 80,8º e 0,0º, mantendo propriedades mecânicas semelhantes.	Adesivo para administração de medicamentos/produtos (pó de semente de mangostim)

No	Objetivo	Principais Resultados	Aplicação Médica (Droga/Produto)
	em pacientes com osteoartrite		
11	Desenvolver um sistema de administração transdérmica de medicamentos usando membranas NRL carregadas com butilbrometo de escopolamina para futuro tratamento transdérmico de sialorréia	O butilbrometo de escopolamina apresentou uma liberação rápida de 32% em 24h e uma liberação mais lenta de 65,3% em 72h da membrana NRL. Aumentou a intensidade da banda FTIR, melhorou a molhabilidade e não mostrou efeito hemolítico.	Matriz de liberação de fármaco/produto (butilbrometo de escopolamina)
12	Desenvolver um sistema antibacteriano duplo, contendo quitosana e nanopartículas de prata, capaz de ser utilizado com substratos rígidos (polimetilmetacrilato) em filme NRL	Nanopartículas de prata e quitosana no filme NRL apresentaram atividade antimicrobiana limitada e nenhuma alteração na rugosidade. Adicioná-los ao NRL enriquecido com polimetilmetacrilato melhorou a rugosidade e a atividade antibacteriana.	Matriz de liberação de fármaco/produto (quitosana, nanopartículas de prata e polimetilmetacrilato)
13	Desenvolver uma membrana NRL carregada com desmopressina. Caracterizar a liberação deste peptídeo in vitro, visando sua utilização no tratamento da enurese	MEV mostrou cristais de desmopressina na membrana NRL. FTIR indicou interações não covalentes. A liberação de peptídeos foi de 35% em 2 horas e 60% em 96 horas, sem atividade hemolítica observada.	Matriz de liberação de fármaco/produto (desmopressina)
14	Desenvolver um sistema de administração transdérmica de cetoprofeno incorporado na membrana NRL	SEM confirmou cetoprofeno na superfície da membrana NRL com agregados sólidos. O FTIR não mostrou interação significativa. O medicamento reduziu o alongamento, mas manteve a resistência à tração, sem efeito hemolítico.	Matriz de liberação de fármaco/produto (cetoprofeno)
15	Desenvolver uma membrana NRL carregada com ciprofloxacino para acelerar o reparo do tecido e controlar a infecção da ferida. Caracterizar o biomaterial quanto à sua estrutura, morfologia, resistência e atividade microbiológica	MEV mostrou cristais de ciprofloxacino na membrana NRL, sem cristalinidade confirmada por difração de raios X. O FTIR indicou estabilidade do medicamento e a análise termogravimétrica revelou degradação alterada. A membrana carregada com ciprofloxacino inibiu completamente Burkholderia.	Curativos para feridas infectadas (Ciprofloxacino)
16	Desenvolver um método para produção de membranas de NRL via liofilização, permitindo o controle da porosidade da membrana, através da adição de diferentes volumes de água e da liberação de albumina de soro bovino	SEM mostrou uma relação direta entre o número de poros e o volume de água na formação da membrana NRL. Poros maiores aumentam a permeabilidade ao vapor de água e a liberação de albumina sérica bovina. A membrana não apresentou atividade hemolítica ou citotoxicidade, independentemente da presença de poros.	Curativos para feridas (membrana NRL por liofilização)
17	Produzir filme de NRL associado à sericina e quitina de bigode como produto	MEV mostrou pequenas saliências na superfície do filme devido ao aumento de quitina. A membrana apresentou maior estresse na ruptura	Curativos elásticos para tratamento de feridas

No	Objetivo	Principais Resultados	Aplicação Médica (Droga/Produto)
	alternativo para o tratamento de feridas. Desenvolver novos curativos elásticos aplicáveis a feridas onde é necessária pressão para “amortecer” a ferida	com mais sericina, reduzido pela quitina. A absorção de água aumentou com sericina, mas não com quitina. Uma pequena quantidade de quitina favoreceu a liberação de sericina, e a viabilidade celular foi maior com 20% de sericina.	(Sericina e quitina de bigode)
18	Desenvolver um novo sistema de liberação de ocitocina na membrana NRL, visando sua utilização como adesivo dérmico para liberação do leite materno	A membrana NRL absorveu 1,08 g de água por grama em 16 horas. SEM mostrou agregados de ocitocina na superfície, e FTIR não revelou ligação covalente. A liberação foi inicialmente rápida, depois mais lenta, sem atividade hemolítica a 100 µg/mL.	Matriz de liberação de fármaco/produto (ocitocina)
19	Descrever a preparação e caracterização de LRN plastificados com emulsões de óleo vegetal, visando à eficácia deste filme na redução da sobrevivência de <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i>	Microemulsões de óleo vegetal (palmiste, coco e soja) aumentaram o tamanho das partículas de NRL em 13,4% a 17,0%, reduziram as propriedades mecânicas e aumentaram o inchaço. A combinação NRL-óleo mostrou atividade antimicrobiana contra <i>S. aureus</i> , mas não contra <i>E. coli</i> .	Curativo para feridas infectadas (óleo de palmiste, coco e soja)
20	Criar um composto capaz de melhorar as propriedades do fosfato de cálcio e do NRL para aplicações biomédicas	SEM(f) mostrou partículas de fosfato de cálcio na superfície da biomembrana NRL. A biomembrana não induziu atividade hemolítica até a concentração de 0,125 mg/mL, independentemente da presença de fosfato de cálcio.	Matriz de liberação de fármaco/produto (fosfato de cálcio)
21	Produzir estruturas de ácido polilático, com duas geometrias diferentes em 3D, revestidas com NRL, visando aplicações biomédicas	O ácido polilático com NRL apresentou melhor nivelamento, uniformidade e diâmetro de poro inalterado. O FTIR não indicou nenhuma reação química e não foram observadas alterações na compressão ou atividade hemolítica.	Estruturas 3D para cultivo de células
22	Avaliar o efeito do metronidazol e das nanopartículas de prata incorporadas à membrana NRL como carreadores em um sistema de liberação controlada	SEM mostrou nanopartículas de prata e cristais de metronidazol na membrana NRL. A liberação foi mais rápida na superfície e mais lenta no interior. Não foram observadas alterações químicas ou atividade hemolítica.	Curativo para feridas infectadas (Metronidazol e nanopartículas de prata)
23	Incorporar ibuprofeno à membrana NRL, visando a produção de um novo adesivo biocompatível para tratamento de processos inflamatórios, capaz de reduzir efeitos adversos	O ibuprofeno reduziu a elasticidade do NRL, aumentou a deformação em 33% e a resistência à tração em 43%. Ele foi liberado mais rapidamente em meio básico e não apresentou atividade hemolítica.	Adesivo para administração de medicamentos (Ibuprofeno)

^(a)FTIR- Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier; ^(b)ATR- Reflexão Total Atenuada; ^(c)DPPH - Ensaio espectrofotométrico; ^(d)EPR - Ensaio de Ressonância Paramagnética Eletrônica; ^(e)Cellprene® - blend patenteado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ^(f)MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura; ^(g)AFM - Microscopia de Força Atômica.

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa possibilitou reunir literatura sobre as aplicações biomédicas de NRL, derivadas de *H. brasiliensis*, seringueira nativa da floresta amazônica e principal fonte de borracha natural. Em especial, este trabalho buscou explicitar os achados gerais obtidos em estudos publicados em bases de dados cientificamente relevantes, que podem contribuir para o desenvolvimento de pesquisas voltadas à prática clínica quanto ao uso de membranas de NRL e os diferentes mecanismos físicos, químicos e biológicos desencadeados por seu uso.

Ao avaliar as bases de dados dos artigos incluídos, o maior número de publicações na Scopus pode ser um reflexo da importância do tema aqui abordado. Além disso, o Scopus representa uma das maiores bases de dados de resumos bibliográficos e citações curadas.³¹

Em relação ao ano dos trabalhos, o destaque de 2018 pode ser reflexo da priorização, no período de 2019 a 2021, de pesquisas voltadas para a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) e Doença do Coronavírus - 19 (COVID-19). Pode-se supor também que tenha decorrido do limitado apoio financeiro instituído pelo Governo Federal para pesquisa, vivenciado nos últimos anos.

Sobre o país onde a pesquisa foi realizada, a predominância de artigos oriundos do Brasil pode ser compreendida se admitirmos que *H. brasiliensis* é uma espécie botânica nativa da Amazônia, tendo como única fonte de seu produto (borracha natural) o Brasil, até meados do século XX.⁴

Em relação ao periódico, o fato de todos os estudos terem sido publicados em periódicos internacionais, especialmente no *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* (considerado a publicação oficial da *International Society of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*) e *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition* (revista que publica trabalhos relevantes no contexto das propriedades dos biomateriais poliméricos e sua interação com organismos vivos, particularmente em nível molecular e celular), foi surpreendente, tendo em vista que a maioria deles foi desenvolvida no Brasil.

Este dado pode ser um indício de que pesquisadores nacionais estão interessados em periódicos internacionais, possibilitando maior visualização e alcance das informações, colaborando com a internacionalização da ciência brasileira. Somado a isso, pode haver maior interesse internacional pela biodiversidade brasileira.

Quanto ao tipo de estudo e nível de evidência das publicações, o fato de a maioria delas envolver pesquisa animal/estudo in vitro e a força da evidência⁷ podem ser justificados pela pesquisa animal permitir a investigação do efeito de uma substância/produto em todo o organismo.⁶ Além disso, esse tipo de estudo traz esclarecimentos sobre questões relacionadas a processos fisiológicos e patológicos, com repercussões na prática clínica.

Para o estudo in vitro, sua utilização pela maioria dos artigos contidos nesta revisão pode ser baseada no fato de que esse tipo de pesquisa pode obter informações importantes para o ser humano ao fazer uso do cultivo de células, tecidos e órgãos em ambiente externo ao organismo. Vale ressaltar que, apesar da reduzida força da evidência científica, a pesquisa animal ou in vitro é reconhecida como crucial para o avanço da Medicina e suporte contínuo às Ciências Morfofuncionais.

Ao analisar a aplicabilidade objetiva e médica dos estudos incluídos, a preponderância do uso de NRL como matriz de liberação de fármacos/produtos pode estar associada ao crescente interesse do setor farmacêutico em inovar e investigar sistemas de liberação capazes de melhorar os efeitos terapêuticos, minimizar os efeitos colaterais, regular a liberação e estender a duração dos fármacos.³² Tal interesse pode ser proporcionado pela membrana de NRL ser um potente sistema carreador

associado à sua biocompatibilidade, baixo custo, facilidade de manipulação e indução de angiogênese e adesão celular.

Especificamente para a incorporação de antibióticos na membrana de NRL, conforme apontado nos artigos desta revisão, essa conduta se justifica por serem um dos grupos de fármacos mais prescritos³³ e serem importantes no controle de infecções. Além disso, é possível alterar a cinética e o tempo de liberação desses fármacos simplesmente mudando a morfologia dessa membrana.³⁴

Para os anti-inflamatórios, o interesse em integrá-los à membrana pode ser baseado em seu alto consumo mundial, associado à perspectiva de redução de seus efeitos adversos sistêmicos, inclusive graves, proporcionados pelos sistemas de administração transdérmica. Em relação aos óleos vegetais, seu estudo associado à membrana NRL pode ser compreendido se for admitido que esses materiais renováveis e sustentáveis são capazes de atuar como plastificantes da borracha natural, reduzindo sua viscosidade⁴ e custo. Além disso, podem melhorar as propriedades de processamento dessa borracha e aumentar a flexibilidade em baixas temperaturas.

Em relação à incorporação de hormônios na membrana NRL, esse propósito é compreensível se observarmos a importância da terapia de reposição hormonal em situações de menopausa e andropausa, principalmente utilizando formulações como adesivos. Estas, quando sensíveis à pressão e incorporadas à borracha natural, são amplamente adotadas devido às propriedades desta última de cristalizar sob estiramento.³⁵

Em relação aos produtos naturais/sintéticos associados à membrana NRL, o uso da própolis pode ser compreendido se considerarmos que esta substância natural se destaca como material adicional para curativos, apresentando efeitos antibacterianos, não hepatotóxicos e imunogênicos. Além disso, é regenerativa e anti-inflamatória.

A saber, a incorporação da própolis à membrana NRL proporciona esta flexibilidade, porosidade e hidrofiliabilidade, propriedades que podem favorecer a angiogênese, a formação de tecido de granulação e a organização de uma barreira protetora para facilitar a drenagem do exsudato e maior aderência da membrana à lesão e aceleração da multiplicação celular.

Para a quitosana, sua associação à membrana NRL pode estar relacionada ao seu uso como biopolímero no tratamento de feridas e na administração de fármacos. Essa aplicabilidade se baseia em suas propriedades de biocompatibilidade, biodegradabilidade e similaridade com a matriz extracelular, além de promover a cicatrização.⁶

Especificamente, no artigo aqui incluído, a quitosana foi empregada para estabilizar partículas de látex de poli(metilmetacrilato) carregadas negativamente.³⁶ Além disso, como o objetivo do estudo era desenvolver um sistema antibacteriano dual, capaz de ser utilizado com substratos rígidos (polimetilmetacrilato) em filme de NRL, a quitosana também foi adotada por apresentar atividade antimicrobiana.³⁷

Em relação ao poli(isopreno), sua aplicabilidade em estudos se justifica pelo fato de a borracha natural ser um polímero isopreno, o que lhe confere simplicidade em sua composição e elasticidade, apesar de uma alta massa molecular média.⁴ Sobre o [W6] hilina a1, um composto peptídico modificado a partir da hilina a1, um peptídeo antimicrobiano derivado do sapo *Hypsiboas Albopunctatus*, sua incorporação na membrana de NRL se baseia no fato de que esse composto possui atividade antimicrobiana, favorecendo esse efeito nessa associação. De fato, esse sistema pode atuar como uma matriz de liberação para diferentes moléculas³⁸ além de contribuir para o reparo tecidual.

Ao investigar os resultados apresentados pelas publicações abordadas neste trabalho, o fato de terem se concentrado na incorporação de fármacos/produtos na membrana NRL evidencia o desejo de utilizar esse látex como matriz para um sistema de liberação controlada de fármacos. Em especial, esse

tipo de sistema permite uma ação mais duradoura do princípio ativo, maior segurança, adesão e eficácia, além de menor frequência de administração e efeitos tóxicos.

Nesse contexto, vale destacar que a presença do fármaco/produto na superfície da membrana está associada a uma liberação mais acelerada para o ambiente, fenômeno conhecido como liberação rápida. Isso envolve uma disponibilidade quase espontânea de uma parte da substância para o ambiente externo.⁶ A fase de liberação mais lenta é caracterizada pela localização do fármaco/produto dentro da membrana.

Em relação à interferência da porosidade na incorporação e liberação de fármacos/produtos retratada nas publicações desta revisão, foi perceptível no artigo que afirmou que ocorreu maior liberação de ciprofloxacino na membrana NRL com maior densidade de poros.³¹

Embora esse fenômeno tenha ocorrido na membrana de NRL submetida à micromaquinação a laser de femtossegundo, esse aumento de porosidade e, conseqüentemente, uma maior liberação do fármaco/produto³⁹ poderia decorrer da adição de água durante o processo de produção dessa membrana, incluindo um aumento da permeabilidade ao vapor dessa molécula. Especificamente, essa estratégia é necessária para aliviar reações alérgicas e citotoxicidade desencadeadas pela membrana de NRL, obtidas por métodos convencionais.

Em relação à ausência de alterações estruturais e interação significativa entre os fármacos/produtos e a membrana, independentemente da técnica utilizada para incorporar esses fármacos/produtos a ela, esses achados confirmam seu uso como sistema de liberação de fármacos, proporcionando sua disponibilidade para o meio, sem interferir em sua composição.

Esse resultado é particularmente surpreendente se considerarmos que o NRL é constituído de isopreno, um composto muito reativo. Entretanto, essa ausência de alteração estrutural e considerável conexão entre os fármacos/produtos e a membrana do NRL pode ser compreendida ao observar que, além da presença de água, poli(cis-1,4-isopreno) e poli(trans-1,4-isopreno) e grupos terminais de cadeia α e ω , esse tipo de látex contém carboidratos, proteínas e lipídios 2,32 sendo os dois últimos responsáveis pela estabilidade coloidal.

Ainda, em termos organizacionais, embora controverso, admite-se que o NRL seja formado por um núcleo hidrofóbico envolto por uma camada mista, composta por 84% de proteínas e 16% de fosfolipídios.³² Nessa estrutura, espera-se que atuem forças eletrostáticas repulsivas, forças repulsivas estéricas, forças de solvatação e forças atrativas de Van der Waals.⁴⁰

Quanto à ausência de atividade hemolítica quando fármacos/produtos são incorporados à membrana do NRL, esses dados evidenciam a segurança do uso desse sistema, inclusive em humanos, principalmente considerando que esse tipo de teste está diretamente relacionado à toxicidade das substâncias.⁴¹ Notadamente, esse tipo de análise se baseia na similaridade da membrana do eritrócito com a membrana de outras células, além da facilidade de acesso ao sangue e isolamento desse tipo celular.

Semelhante à avaliação da atividade hemolítica, a ausência de toxicidade ao associar fármacos/produtos à membrana reforça a segurança do processo, principalmente por ser uma etapa obrigatória na investigação de novas moléculas/fármacos. Além disso, por meio desse tipo de análise, o escopo da ação terapêutica pode ser definido.

Em relação à ação antibiótica apresentada pelos fármacos/produtos incorporados à membrana do NRL, esses dados corroboram o fato de que os antimicrobianos associados à membrana são liberados no ambiente e exercem seu efeito, que pode ser amplificado pelos componentes do H brasiliensis, representados por proteínas como heveína, quitinase, β -1,3-glucanase e glicosidase, e amônia.³²

Em relação à propriedade angiogênica dos fármacos/produtos incorporados à membrana, essa ação pode ser percebida se admitirmos que essa membrana é capaz de liberar uma substância semelhante ao Fator de Crescimento Endotelial Vascular, induzindo a restituição de artérias e veias.³²

Para a formação de tecido de granulação e síntese de colágeno relatada pelos artigos desta revisão, pode ser justificada pela membrana do NRL estimular a produção do Fator de Crescimento Transformador- β 1 (TGF- β 1) 42, citocina responsável pela migração celular e síntese da matriz extracelular no processo de reparo, bem como pela proliferação de fibroblastos.

Em relação à maior porosidade, hidrofiliabilidade e molhabilidade exibidas pela própolis associada à membrana NRL, esse resultado já havia sido observado.⁴³ O aumento da porosidade pode ser devido à presença de poros na membrana, uma vez que o filme de própolis é liso e suave. Em relação à maior hidrofiliabilidade e molhabilidade, esses fenômenos podem decorrer do fato da própolis ser hidrofílica, diminuindo o ângulo de contato entre o líquido e a superfície.⁴³

Para o glicerol, utilizado com a membrana para favorecer a hidratação na região do mamilo³⁹ o alongamento proporcionado pela sua incorporação na membrana NRL pode estar relacionado à ação deste plastificante entre as cadeias poliméricas, reduzindo as interações e aumentando a mobilidade.⁴⁴ Quanto à menor resistência à tração, ela pode estar associada à concentração de glicerol utilizada, o que pode ser corroborado com o observado.⁴⁵ Segundo os autores, o filme biodegradável de quitosana incorporado ao glicerol suportou maior tensão de tração quando em menor concentração de glicerol.

Em termos de implicações práticas, este estudo demonstrou que a incorporação de vários fármacos e produtos, como antibióticos, anti-inflamatórios e compostos naturais/sintéticos, na varredura da membrana NRL efetivamente melhora suas aplicações biomédicas, incluindo atividade antimicrobiana, reparo tecidual e redução de eventos adversos. As substâncias foram integradas com sucesso sem causar alterações estruturais ou interações significativas com a membrana NRL, com perfis de liberação mostrando uma liberação rápida inicial seguida por uma fase mais lenta. A incorporação não apresentou atividade hemolítica ou tóxica e apresentou efeitos antibacterianos contra múltiplas cepas. Além disso, promoveu a formação de tecido de granulação, angiogênese e síntese de colágeno, embora membranas com glicerol ou própolis tenham aumentado a porosidade, alongamento, molhabilidade e hidrofiliabilidade, mas menor resistência à tração.

Como limitações desta revisão, mencionamos, como as mais relevantes, a ausência de publicações nacionais e internacionais capazes de embasar a discussão de determinados resultados aqui relatados, especialmente quanto à interação física, química e molecular entre fármacos/produtos de liberação de NRL e membrana, bem como os mecanismos envolvidos na não toxicidade desta membrana e seus efeitos biológicos.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, pode-se concluir que a NRL demonstra potencial significativo para aplicações biomédicas, particularmente no que diz respeito à incorporação e liberação controlada de fármacos e produtos. A revisão integrativa mostrou que a eficácia dessa incorporação está intrinsecamente relacionada às características estruturais da membrana, como densidade e tamanho dos poros, mantendo sua integridade estrutural durante o processo. Também é digno de nota que, apesar da rápida liberação inicial dos componentes incorporados, o material demonstrou biocompatibilidade com diferentes tipos de células, não apresentando efeitos adversos significativos, o que reforça seu potencial como um biomaterial promissor para diversas aplicações terapêuticas.

Com base no trabalho apresentado, várias lacunas de pesquisa e direções futuras podem ser identificadas. As principais limitações incluem o período de busca restrito e o foco principalmente em estudos de incorporação de fármacos, enquanto lacunas notáveis abrangem a falta de estudos longitudinais, comparações insuficientes com outros biomateriais e investigação limitada de custo-efetividade. Pesquisas futuras devem se concentrar na condução de ensaios clínicos randomizados, explorando novas técnicas para modificação da estrutura do NRL, investigando combinações com outros biomateriais e expandindo para aplicações de medicina regenerativa, ao mesmo tempo em que abordam a viabilidade econômica da produção em larga escala.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap) pelo apoio e fomento à condução dessa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Finch J. The ancient origins of prosthetic medicine. *The Lancet*. 2011 Feb; 377(9765):548–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60190-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60190-6)
2. Cesar MB, Borges FA, Bilck AP, Yamashita F, Paulino CG, Herculano RD. Development and characterization of natural rubber latex and polylactic acid membranes for biomedical application. *Journal of Polymers and the Environment*. 2020 Oct; 28(1), 220–30. <https://doi.org/10.1007/s10924-019-01596-8>
3. Oliveir LSS, Paz ESL, Santana KR, Júnior FBP, Gerbi MEMM, Cardoso MSO, et al. Análise da contaminação microbiológica de luvas de procedimentos utilizadas em odontologia na universidade de Pernambuco. *Brazilian Journal of Implantology and Health*. 2024 Mar; 6(3):2686–2707. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2686-2707>
4. Prodóssimo V. Polímero de interesse industrial: um estudo sobre a borracha. *Scientia Naturalis*. 2021 Sep; 3(2):852–88. <https://doi.org/10.29327/269504.3.2-35>
5. Garcia CSC, Maddalozzo AED, Garcia PMC, Fontoura CP, Rodrigues MM, Giovanela M, et al. Natural rubber films incorporated with red propolis and silver nanoparticles aimed for occlusive dressing application. *Materials Research*. 2021 Jan; 24(2):1–16. <https://doi.org/10.1590/1980-5373-MR-2020-0415>
6. Lima AF, Pegorin GS, Miranda MCR, Cachaneski-Lopes JP, Silva WM, Borges FA, et al. Ibuprofen loaded biocompatible latex membrane for drug release: Characterization and molecular modeling. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*. 2021 Mar; 19:1–13. <https://doi.org/10.1177/22808000211005383>
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar; 372:1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
8. Moraes FB, Arantes TEF, Melo GB, Muccioli C. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know? *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2019 Nov-Dec; 78(6): 413–7. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20190173>
9. Almeida GFB, Cardoso MR, Zancanela DC, Bernardes LL, Norberto AMQ, Barros NR, et al. Controlled drug delivery system by fs-laser micromachined biocompatible rubber latex membranes. *Applied Surface Science*. 2020 Mar; 506:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.144762>
10. Gemeinder, JLP, Barros, NR, Pegorin GS, Singulani JL, Borges, FA, Arco MCG, et al. Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia*

- coli* infected skinulcers. Journal of Biomaterials Science Polymer Edition. 2021 Jan; 32(1):93-111. <https://doi.org/10.1080/09205063.2020.1817667>
11. Barros, NR, Santos RS, Miranda MCR, Bolognesi LFC, Borges FA, Schiavon JV. Natural latex-glycerol dressing to reduce nipple pain and healing the skin in breastfeeding women. Skin Research and Technology. 2019 Jul; 25(4):461-68. <https://doi.org/10.1111/srt.12674>
 12. Garms BC, Borges FA, Barros NR, Marcelino MY, Leite MN, del Arco MC, et al. Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. Applied Microbiology and Biotechnology. 2019 May; 103(12):4767–78. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09699-x>
 13. Krupp T, Santos BD, Gama LA, Silva JR, Arrais-Silva WW, Souza NC, et al. Natural rubber - propolis membrane improves wound healing in second-degree burning model. International Journal of Biological Macromolecules. 2019 Jun; 131:980–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.147>
 14. Barros NR, [Heredia-Vieira](#) SC, Borges FA, Benites NM, Reis CE, Miranda MCR, et al. Natural rubber latex biodevice as controlled release system for chronic wounds healing. Biomedical Physics and Engineering Express. 2018 Apr; 4(3):1-10. <http://dx.doi.org/10.1088/2057-1976/aab33a>
 15. George G, Sisupal SB, Tomy T, Kumaran A, Vadivelu P, Suvekbala V, et al. Facile, environmentally benign and scalable approach to produce pristine few layers graphene suitable for preparing biocompatible polymer nanocomposites. Scientific Reports. 2018 Jul; 8(1):1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28560-1>
 16. Guerra NB, Cassel JB, Henckes NAC, Oliveira FS, Cirne-Lima EO, Santos LAL. Chemical and in vitro characterization of epoxidized natural rubber blends for biomedical applications. Journal of Polymer Research. 2018 Jul; 25(172):1-9. <https://doi.org/10.1007/s10965-018-1542-2>
 17. Miranda MCR, Borges FA, Barros NR, Santos Filho NA, Mendonça RJ, Herculano RD, et al. Evaluation of peptides release using a natural rubber latex biomembrane as a carrier. Amino Acids. 2018 Jan; 50(5):503–11. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2534-y>
 18. Moopayuk W, Tangboriboon N. Drug delivery of adding mangosteen seed oil into natural rubber latex patch. Key Engineering Materials. 2018 Agu; 777:612–16. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.777.612>
 19. Morise BT, Chagas ALD, Barros NR, Miranda MCR, Borges FA, Gemeinder JL, et al. Scopolamine loaded in natural rubber latex as a future transdermal patch for sialorrhea treatment. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2019 Oct; 68(13):788-95. <http://dx.doi.org/10.1080/00914037.2018.1506984>
 20. Suteewong T, Wongpreecha J, Polpanich D, Jangpatarapongsa K, Kaewsaneha, C, Tangboriboonrat P. PMMA particles coated with chitosan-silver nanoparticles as a dual antibacterial modifier for natural rubber latex films. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2019 Feb; 174:544–552. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.11.037>
 21. Barros NR, Miranda MCR, Borges FA, Gemeinder JLP, Mendonça RJ, Cilli EM, et al. Natural rubber latex: Development and in vitro characterization of a future transdermal patch for enuresis treatment. 2017 Aug; 66(17):871-76. <https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1280795>
 22. Floriano JF, Barros NR, Cinman JLF, Silva RG, Loffredo AV, Borges FA, et al. Ketoprofen loaded in natural rubber latex transdermal patch for pendinitis treatment. Journal of Polymers and the Environment. 2018 Oct; 26(6):2281-89. <https://doi.org/10.1007/s10924-017-1127-x>
 23. Garms BC, Borges FA, Barros NR, Marcelino MY, Leite MN, del Arco MC, et al. Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. Applied Microbiology and Biotechnology. 2019 May; 103(12):4767–78. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09699-x>
 24. Miranda MCR, Prezotti FG, Borges FA, Barros NR, Cury BSF, Herculano RD, et al. Porosity effect of natural latex (*Hevea brasiliensis*) on release of compounds for biomedical applications. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 2017 Sep; 28(18):2117–30. <https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1377024>

25. Watthanaphanit A, Rujiravanit R. Sericin-binded-deprotenized natural rubber film containing chitinwhiskers as elasto-gel dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017 Aug;101:417–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.094>
26. Barros NR, Miranda MCR, Borges FA, Mendonça RJ, Cilli E. M. Herculano RD. Oxytocin sustained release using natural rubber latex membranes. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2016 Mar; 22(4):435–44. <https://doi.org/10.1007/s10989-016-9523-y>
27. Lee SY, Ng A, Singh MSJ, Liew YK, Gan SN, Koh RY. Physicochemical and antimicrobial properties of natural rubber latex films in the presence of vegetable oil microemulsions. *Journal of Applied Polymer Science*. 2017 Jan; 1-8. <https://doi.org/10.1002/app.44788>
28. Borges FA, Filho EA, Miranda MCR, Santos ML. Herculano RD, Guastaldi AC. Natural rubber latex coated with calcium phosphate for biomedical application. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2015 Sep; 1256-68. <https://doi.org/10.1080/09205063.2015.1086945>
29. Macartto VS, Pegorin GS, Barbosa GF, Herculano RD, Guerra NB. 3D printed-poly(lactic acid) scaffolds coated with natural rubber latex for biomedical application. *Journal of Applied Polymer Science*. 2022 Oct; 139(9):1-10. <https://doi.org/10.1002/app.51728>
30. Miranda MCR, Sato NC, Brasil GSP, Piazza RD, Jafelici Jr M, Barros NR, et al. Silver nanoparticles effect on drug release of metronidazole in natural rubber latex dressing. *Polymer Bulletin*. 2021 Dec; 79:9957-73. <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03983-5>
31. Baas J, Schotten M, Plume A, Côté G, Karimi R. Scopus as a curated, high-quality bibliometric data source for academic research in quantitative science studies *Quantitative Science Studies*. 2020 Feb; 1(1):377–86. https://doi.org/10.1162/qss_a_00019
32. Guerra NB, Sant'Ana PG, Boratto MH, Barros NR, Graeff CFO, Herculano, RD. Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Materials Science and Engineering:C*. 2021 Jul; 126:1-18. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112126>
33. Teixeira AR, Figueiredo AFC, França RF. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. *Revista Saúde em Foco*. 2019; 11:853-75.
34. Gemeinder JLP, Barros NR, Pegorin GS, Singulani JL, Borges FA, Arco MCG, et al. Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infected skin ulcers. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*. 2021 Jan; 32(1):93-111. <https://doi.org/10.1080/09205063.2020.1817667>
35. Mapari S, Mestry S, Mhaske ST. Developments in pressure-sensitive adhesives: a review. *Polymer Bulletin*. 2021 Jul; 78(7):4075–4108. <https://doi.org/10.1007/s00289-020-03305-1>
36. Suteewong T, Wongpreecha J, Polpanich D, Jangpatarapongsa K, Kaewsaneha, C, Tangboriboonrat P. PMMA particles coated with chitosan-silver nanoparticles as a dual antibacterial modifier for natural rubber latex films. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019 Feb; 174:544–552. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.11.037>
37. Galindo MV, Paglione IS, Balan GC, Sakanaka LS, Shirai, MA. Atividade antimicrobiana e antioxidante de filmes comestíveis de gelatina e quitosana adicionados de óleos essenciais. *Segurança Alimentar e Nutricional*. 2019 Mar; 26:1-9. <https://doi.org/10.20396/san.v26i0.8653865>
38. Miranda MCR, Borges FA, Barros NR, Santos Filho NA, Mendonça RJ, Herculano RD, et al. Evaluation of peptides release using a natural rubber latex biomembrane as a carrier. *Amino Acids*. 2018 May; 50(5):503-511. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2534-y>
39. Barros NR, Santos RS, Miranda MCR, Bolognesi LFC, Borges FA, Schiavon JV. Natural latex-glycerol dressing to reduce nipple pain and healing the skin in breastfeeding women. *Skin Research and Technology*. 2019 Jul; 25(4):461-68. <https://doi.org/10.1111/srt.12674>
40. Cattinari G, Steenkeste K, leBris C, Canette A, Gallopin M, Couty M, et al. Natural rubber-carbon black coagulation: Following the nano structure evolution from a colloidal suspension to a composite. *Journal of Applied Polymer Science*. 2020 Nov; 138(8): 1-17. <https://doi.org/10.1002/app.50221>

41. Dalarmi L, Sarto EB, Anjos CA, Fladzinski KA, Fernandes IC, Montrucchio DP, et al. Toxicidade preliminar dos extratos e frações obtidas das folhas e das cascas do caule da *Dalbergia brasiliensis*. Revista JRG de Estudos Acadêmicos. 2024 Jan; 7(14):1-8.
<https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.896>
42. Leite CRM, Parisi MCR, Rosa MFF. Interdisciplinaridade no contexto das doenças dos pés no diabetes [recurso eletrônico]: tratamentos clínicos, políticas públicas e tecnologia em saúde. Mossoró, RN: EDUERN, 2021.
43. Silva AJ, Silva JR, Souza NC, Souto PCS. Membranes from latex with propolis for biomedical applications. Materials Letters. 2014 Feb; 116:235-38.
<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.11.045>
44. Gonçalves SS, Antunes LB, Silveira MFA, Souza ARM, Carvalho DM. Efeito do glicerol nas propriedades mecânicas de filmes a base de quitosana. Desafios- Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins. 2019 Jun; 6:110–17.
<https://doi.org/10.20873/uft.2359365220196especialp110>
45. Antunes JLF, Barros AJD, Minayo MCS. Caminhos da internacionalização dos periódicos de saúde coletiva. Saúde em Debate. 2019 Jul-Sep; 43(122),875–82. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912217>