

---

**BASTÃO LABIAL COMPOSTO DE ACICLOVIR PARA O  
TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO HSV-1  
(*HERPES VÍRUS SIMPLEX 1*)**

**LIP STICK COMPOSED OF ACYCLOVIR FOR THE TREATMENT  
AND PREVENTION OF HSV-1 (*HERPES SIMPLEX VIRUS 1*)**

**BASTÃO LABIAL COMPOSTO DE ACICLOVIR**

Débora Juliana de Oliveira Rodrigues <sup>1</sup>  
Lisiane Lange Silva <sup>2</sup>

**RESUMO**

O aciclovir é a droga mais utilizada, atualmente, nos casos de infecção pelo HSV-1 (herpes vírus simples 1). Pode ser encontrada, comercialmente, sob a forma de comprimido, injetável ou creme. As infecções pelo HSV-1 têm distribuição mundial, sendo uma das mais prevalentes na população. O vírus penetra no hospedeiro, através de microfissuras ou escarificações da pele e mucosas. As lesões surgem em forma de vesícula bolhosa contendo um elevado número de partículas virais, sendo assim a forma mais infectante. Uma vez infectado, o hospedeiro pode manifestar a doença a qualquer ocasião. Este trabalho tem por objetivo a confecção de um bastão labial composto de aciclovir como fonte alternativa para o tratamento e prevenção da manifestação do HSV-1. Produzir uma forma farmacêutica mais usual para o dia-a-dia, incolor e inodora, não só agregaria valor comercial ao medicamento como também facilitaria o tratamento pelo paciente. Para confeccionar o bastão labial realizou-se o método clássico para preparação de bases macias opacas utilizando componentes como: cera de abelha, óleo mineral, vaselina sólida, álcool cetostearílico, aciclovir em pó, propilparabeno e base Novata®. O produto final apresentou aspecto branco, inodoro, e levemente untuoso.

---

<sup>1</sup> Farmacêutica – Rua José Loureiro, 267 – Centro – 80010-000 – Curitiba – Paraná. E-mail: [debora.jor@hotmail.com](mailto:debora.jor@hotmail.com)

<sup>2</sup> Farmacêutica Especialista. Professora do Curso de Farmácia Faculdade Integrada do Brasil – UNIBRASIL.

A base demonstrou-se compatível com a veiculação do fármaco. Para sua posterior comercialização, o produto final dependerá da realização ensaios de biodisponibilidade, estabilidade físico-químicos e microbiológicos. A eficácia do composto de aciclovir depende do uso contínuo ou da sua aplicação quando o paciente percebe as primeiras lesões herpéticas.

Descritores: herpes labial; aciclovir; tratamento; prevenção.

### ABSTRACT

Acyclovir is the drug most commonly used today in cases of infection by the HSV-1 (herpes simplex virus 1). Can be found commercially in the form of pill, injection or cream. The HSV-1 infections have worldwide distribution, and one of the most prevalent in the population. The virus enters the host through microcracks or scarification of the skin and mucous membranes. The lesions appear in the form of bullous vesicles containing a high number of viral particles and this is the most infectious. Once infected, the host, the disease can manifest at any time. This research has the objective at making a composed of acyclovir lip stick as an alternative source for the treatment and prevention of the manifestation of HSV-1. Produce a pharmaceutical form more usual for the day-to-day, colorless and odorless, not only add value to the drug trade but also facilitate the treatment by the patient. To fabricate the lip stick was held the classic method for preparation of soft opaque bases using components such as beeswax, mineral oil, vaseline solid, keto-stearyl alcohol, acyclovir powder, propylparaben and base Novata®. The final product aspect white, odorless, and slightly unctuous. The base has demonstrated to be compatible for the placement of the drug. For subsequent marketing should be the testing of bioavailability, physical, chemical and microbiological. The efficacy of stick lip consisting of acyclovir, depends on the continued use or is applied when the patient perceives the first herpetic lesions.

Descriptors: herpes labialis; acyclovir; treatment; prevention.

## INTRODUÇÃO

O vírus do herpes simples pertence à família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, gênero *Simplexvirus*. As espécies *Herpes vírus simplex 1* (HSV-1) e *Herpes vírus simplex 2* (HSV-2) são as formas infectantes em humanos, sendo os primeiros herpesvírus a serem descritos na história <sup>(1)</sup>.

Nas Tábuas sumerianas de 3.000 a.C já se encontrava menção a lesões genitais herpéticas. Na Grécia antiga o médico Hipócrates (460/377 a.C) documentou e denominou lesões em forma de vesículas como *herpes* (do grego *herpein* = rastejar, réptil). Porém, o que Hipócrates relatou poderia ser causa de qualquer infecção, por qualquer outro microorganismo, que não o herpesvírus. Celsius foi o primeiro a descrever uma patologia tão idêntica ao que acontece com na infecção por herpes zoster e posteriormente o historiador grego, Heródoto (484/425 a.C), denominou *herpes febrilis*, a doença capaz de causar febre e pequenas vesículas na boca e ulcerações nos lábios <sup>(2)</sup>.

A partir dessas observações Galeno, médico grego, fez sua análise dizendo que essas lesões eram uma maneira do corpo liberar os humores malignos em forma de bolhas, e as chamou de excretinas herpéticas <sup>(2)</sup>.

Em 1973, Vidal, comprovou que o herpes era infeccioso e transmitido de pessoa para pessoa. Simultaneamente, Gruter, realizou experimentos em coelhos mostrando o isolamento e a transmissão do vírus, que só foram publicados em 1924. Lowenstein, posteriormente, inoculou material de vesículas herpéticas humanas em coelhos, repetindo a observação de Gruter, e o publicou em 1919. Com isso, até hoje, Lowenstein é reconhecido pela comunidade científica como o responsável pelo primeiro isolamento do HHV. Andrews e Carmichael descreveram a reativação da doença em pacientes que já tinham os anticorpos neutralizantes contra o herpes no ano de 1930. Só em 1968, Nahmias e Dowdle fizeram a descoberta das duas espécies de herpes vírus, do gênero *Simplexvirus*, infectante em humanos <sup>(2)</sup>.

O International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) fez a classificação desses dois vírus como sendo: herpes vírus humano 1 (HHV-1), ou vírus herpes simplex 1 (HSV-1),

e herpesvírus humano 2 (HHV-2), ou herpes vírus simplex 2 (HSV-2). Ainda que a citação HSV seja a mais encontrada na literatura especializada, a terminologia oficial é HHV <sup>(2)</sup>.

As infecções por herpes simples têm distribuição mundial, sendo uma das mais prevalentes na população, principalmente nas áreas fotoexpostas, atingindo tanto os países desenvolvidos, quanto os em desenvolvimento. Não existem vetores animais para o vírus, sendo o homem o único reservatório da infecção. Também, não existe variação sazonal para a manifestação da doença, já que os vírus apresentam capacidade de latência e o portador pode manifestar a forma infecciosa a qualquer ocasião. Existem estímulos para o aparecimento da forma infecciosa como: imunodepressão, infecções, excesso de exposição à radiação ultravioleta, estresse e alterações hormonais <sup>(1)(3)</sup>.

Devido ao seu pequeno tamanho, os vírus podem atravessar barreiras destinadas a combater bactérias, fungos e parasitas. O vírus do herpes simples penetram no hospedeiro, através de microfissuras ou escarificações da pele e mucosas. As primeiras multiplicações ocorrem nas células epiteliais, já que os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, seguida de disseminação sistêmica através da corrente sanguínea e neurogênica <sup>(4)</sup>. As lesões surgem na pele e mucosas em forma de vesícula bolhosa contendo um elevado número de partículas virais, sendo então a forma mais infectante. Quando o vírus utiliza a via neurogênica, ele permanece em estado de latência, em equilíbrio com a célula hospedeira, se este equilíbrio é rompido, os vírus são reativados e migram de volta as células epiteliais ocasionando as lesões vesiculares labiais <sup>(3)(5)</sup>.

A célula do hospedeiro atua como uma fábrica que fornece energia e substratos para a síntese das proteínas virais <sup>(6)</sup>. O vírus possui várias fases de replicação. Na fase inicial da infecção, o vírus deve reconhecer e fixar-se numa célula alvo apropriada, penetrar na membrana plasmática e núcleo, liberando seu genoma. Dentro do núcleo o ocorre a transcrição do RNAm pela RNA polimerase e depois a translação do RNAm nas proteínas virais. Por último, os vírions são liberados por brotamento ou lise celular. O período de latência corresponde ao período onde o vírus se organiza na célula e libera novos vírus extracelulares, mas não é detectado pelo organismo humano <sup>(5)(7)</sup>.

Em 1985, George Hitchings (bioquímico estadunidense) e Gertrude Elion (bioquímica estadunidense) juntamente com Sir James Black (farmacólogo britânico) ganharam o premio Nobel pela criação de um fármaco capaz de interromper a síntese de DNA do HSV-1 <sup>(8)</sup>.

Sendo, o Aciclovir, uma das drogas mais utilizadas em casos de infecções por herpes simples na atualidade <sup>(1)</sup>. Para que seu efeito seja realmente eficiente, o aciclovir deve ser administrado quando o paciente percebe que as lesões herpéticas irão aparecer <sup>(2)</sup>. O aciclovir é convertido em monofosfato pela timidina quinase das células infectadas de forma seletiva. Após a fosforilação as quinases da célula do hospedeiro convertem o monofostato em trifosfato que é o responsável pela inibição da RNA polimerase viral, interrompendo a cadeia nucleotídica. É uma droga 30 vezes mais potente contra a enzima do herpesvírus do que contra a enzima do hospedeiro. A resistência ao antiviral é mais comum em pacientes imunocomprometidos, podendo causar pneumonia, encefalite e infecções mucocutâneas. O aciclovir está disponível comercialmente sob forma de creme, injetável ou via oral <sup>(7)</sup>.

A partir do aciclovir foi desenvolvido o fanciclovir, um fármaco de uso oral, que contém as mesmas características do primeiro, porém, ele foi modificado para ser um “triplo-pró-fármaco”, ou seja, sofre bioativação e posteriormente se transforma em penciclovir e em seguida origina o nucleotídeo trifosfatado que representa a forma ativa com propriedades antivirais <sup>(8) (9)</sup>. Este deve ser administrado em doses diárias, com finalidade de impedir a reativação do vírus <sup>(2)</sup>.

O tratamento do herpesvírus começa com uma desvantagem tática, pois os agentes antivirais são efetivos apenas enquanto o vírus está se replicando. Como as fases iniciais da infecção são comumente assintomáticas, o tratamento é retardado <sup>(7) (10)</sup>.

Os achados históricos mais antigos, outra vez, foram dos sumérios que tinham o costume de colorir os lábios de vermelho. Mais tarde, no século XIX, Rhocopis, um perfumista francês, foi o responsável pela revolução que definitivamente trouxe o batom para os dias atuais. A fórmula sólida do batom teve início na década de 1930. Ela é até hoje uma dispersão de cores em uma base consistente, permitindo a fácil aplicação de uma camada uniforme <sup>(11)</sup>.

A farmacotécnica é a ciência que permite que um ativo farmacológico seja confeccionado sob diferentes formas farmacêuticas, cabendo ao farmacêutico utilizar de seu conhecimento, experiência e criatividade na produção da melhor forma farmacêutica que corresponda à relação terapia/paciente. A escolha da forma farmacêutica deve respeitar a natureza do fármaco como biodisponibilidade, estabilidade e compatibilidade a fim de provocar sua ação ou efeito no local desejado <sup>(12) (13)</sup>.

Atualmente o bastão labial é uma forma farmacêutica de uso tópico, que confere proteção do epitélio e liberação de ativos farmacológicos, condizente com várias terapias, assim como a do HSV-1. Possui diversas vantagens como: facilidade de transporte; diferentes tamanhos e formatos; aplicação em diferentes áreas do corpo; podem ser preparados para obtenção de efeitos locais e sistêmicos.

O aciclovir é um fármaco que pode ser aplicado tópicamente na forma de creme, porém, acaba deixando uma camada branca sobre a ferida e provocando um pouco de desconforto referente ao seu aspecto. O bastão pretende corrigir este impasse, pois é confeccionado com outros componentes (matérias-primas) que proporcionarão mais praticidade e discrição do seu uso.

Este estudo teve por objetivo proporcionar o desenvolvimento de uma forma farmacêutica já conhecida pelo seu uso prático, que é o bastão labial (base consistente que proporciona proteção epidérmica) ou mais conhecido como de batom (quando contém pigmentos que conferem cor), adicionado do fármaco aciclovir e com isto melhorar o aspecto deixado sobre os lábios após sua aplicação.

## METODOLOGIA

Para incorporar o aciclovir e conferir proteção da mucosa oral a melhor base a ser empregada é a que compreende a base para preparar os bastões macios opacos. Esta base inclui as matérias primas como: manteiga de cacau, vaselina sólida, ceras, polietilenoglicóis, misturas de estearato de sódio/ glicerina e outras que amolecem ou fundem com a temperatura corporal. As substâncias ativas podem ser qualquer agente que possa ser aplicado diretamente em um local específico da pele ou ao longo de uma área maior da pele <sup>(14)</sup>.

A composição de um bastão depende de ingredientes como:

- Óleos – que conferem espalhabilidade e deslizamento, dispersam pigmentos, solubilizam ativos, proporcionam brilho, além de promover a consistência da preparação.
- Ceras - que fornecem estrutura aos bastões, mantendo-os no estado sólido, mesmo em condições ambientais mais quentes. As ceras são incluídas nas bases de bastões para proporcionar maior ponto de fusão e moldagem satisfatórias.
- Conservantes - para prevenir o crescimento microbiano na superfície do bastão <sup>(14)</sup>.

Após a verificação das matérias primas mais compatíveis para o produto, juntamente com o levantamento de dados sobre os componentes já existentes em formulações de bastão labial, deu-se início aos ensaios.

Para a escolha das matérias-primas, foram estudadas algumas fórmulas e selecionada uma que proporcionaria o bastão desejado. A formulação de escolha foi: cera de abelha 30%, óleo mineral 25%, vaselina sólida 15%, álcool ceto-estearílico 5%, aciclovir 5%, propilparabeno 0,1% e base Novata® q.s.p. 4g.

O método utilizado para elaboração do bastão labial, foi o de fusão até 40°C, seguido da incorporação de aciclovir e o propilparabeno, previamente triturados. Homogeneizou-se com movimentos suaves e circulares com auxílio de um bastão de polipropileno. Preencheu-se os moldes, previamente calibrados e aguardou-se o resfriamento. Os bastões foram retirados manualmente do molde e em seguida colocados na embalagem específica.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

O bastão labial apresentou aspecto maciço, branco, inodoro e levemente untuoso. O aspecto maciço se deve pela concentração do componente cera de abelha e a untuosidade é relativamente proporcional a concentração de óleo mineral. O produto final é inodoro em consequência dos seus componentes que também não apresentam odor. O aspecto branco provém da vaselina sólida que tem esta característica quando fundida.

Segundo a farmacopéia brasileira de 2005, os componentes desta base são compatíveis com a veiculação de fator de proteção solar, edulcorante, flavorizante e aromatizante. O que poderia ser testado posteriormente para agregar maior valor comercial ao produto <sup>(15)</sup>.

Assim como o creme, já disponível comercialmente, o bastão labial deve ser utilizado assim que o paciente percebe as primeiras manifestações da lesão herpética que podem ser de rubor, calor e dor. Quanto maior a manifestação do vírus, mais longo será o tratamento.

## CONCLUSÃO

O produto confeccionado atendeu as expectativas até o momento. Demonstrou-se estável para a veiculação do fármaco e boa viabilidade para sua utilização no tratamento do herpes labial.

Há a intenção de realizar testes de estabilidade, físico-químicos, bioequivalência e microbiológicos para que este produto venha a ser comercializado como medicamento, numa próxima etapa da pesquisa.

A infecção pelo vírus HSV-1 atinge grande parte da população e não há cura, por isso, é de grande importância para a indústria farmacêutica, desenvolver métodos alternativos para o controle das manifestações e novas infecções do HSV-1.

## REFERÊNCIAS

1. Trabulsi LR; Arterthum F. Microbiologia 4ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p. 599-606.
2. Wigg MD, Romanos MTV, Santos NOS. Introdução à Virologia Humana. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008.
3. Ypiranga S, Moraes AM. Prevalência do herpes-vírus humano tipo 1 em neoplasias cutâneas malignas. Anais Brasileiros de Dermatologia, Publicação oficial da sociedade Brasileira de Dermatologia, [S.I.], n.2, vl.84, p.137-142, 2009.
4. Lopes AC, Souza LJ, Paravidine PCL, Lima GAC, Gomes MAE, Araújo PD. Encefalite Herpética em pacientes do sexo feminino de 48 anos previamente hígida. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica: Journal of the Brazilian Society of Internal Medicine. [S.I.], n. 2, v. 6, p. 79-82, 2008.



5. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Microbiologia Médica, 4ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. p.43-59.
  
6. Simões CM, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrocick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ªed. Porto Alegre: Editora UFRGS, 2003.
  
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia 6ª ed. [tradução de Raimundo Rodrigues Santos e outros]. – Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2007. p. 684-687.
  
8. Barreiro EJ, Fraga CAM. Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos, 2ª ed. Porto Alegre: Editora Art. Med. Ltda., 2008.
  
9. Korolkovas A, Burckhelter JH. Química Farmacêutica, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1988. p. 457-459.
  
10. Milagres A. Coexistência de pêfigo vulgar e infecção pelo vírus herpes simples na mucosa oral. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, [S.I.], n. 6, v. 43, p. 451-454, 2007.
  
11. Jornal O Anápolis, Sensualidade a flor da pele, 2007. Disponível em URL: <<http://www.oanapolis.com.br/coluna.asp?name=SA%DADE&id=4802>>. Acesso em: 07 abr 2011.
  
12. Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos, 1ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2006. p.345-346
  
13. Ansel HC, Popovich NG, Allen LVJR. Farmacotécnica- Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos, 6º ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. p. 397-437
  
14. Ferreira AO. Farmacotécnica de Bastões, \_\_\_\_\_ Curitiba : 2011.

15. Farmacopéia Brasileira, Formulário Nacional, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília : 2005.