



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica à base de  
extratos vegetais e avaliação da atividade cicatrizante  
em modelo de pele humana *ex vivo***

**Cynthia Nara Pereira de Oliveira**

Ribeirão Preto  
2020

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**CYNTHIA NARA PEREIRA DE OLIVEIRA**

**Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica à base de  
extratos vegetais e avaliação da atividade cicatrizante  
em modelo de pele humana *ex vivo***

Ribeirão Preto  
2020

CYNTHIA NARA PEREIRA DE OLIVEIRA

**Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica à base de extratos vegetais e avaliação da atividade cicatrizante em modelo de pele humana *ex vivo***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

**Orientador(a):**

Profa. Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez

Ribeirão Preto  
2020

OLIVEIRA,  
C. N. P

**Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica à base de  
extratos vegetais e avaliação da atividade cicatrizante em  
modelo de pele humana *ex vivo***

MESTRADO  
FCFRPUSP  
2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Oliveira, Cynthia Nara Pereira

Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica à base de extratos vegetais e avaliação da atividade cicatrizante em modelo de pele humana *ex vivo*,  
Ribeirão Preto, 2020.

98 p. : il. ; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração:  
Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Profª Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez

1. Nanoemulsão lipídica 2. Cicatrização. 3. Extratos naturais. 4. Modelo  
*ex vivo* de pele humana.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Cynthia Nara Pereira de Oliveira

Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica à base de extratos vegetais e avaliação da atividade cicatrizante em modelo de pele humana *ex vivo*

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Aprovado em:

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

# Dedicatória

Aos guias etéreos que, às ordens de Deus, traçaram encontros de entusiastas do altruísmo por intermédio da ciência. À Profa. Dra. Raquel Virgínia Rocha Vilela, que jamais imaginou onde chegaria seu ato de solidariedade para ajudar pacientes carentes com feridas abertas e queimaduras de pele. Ao Gustavo Cadurin de Oliveira, por permitir que sua intuição vibrasse na frequência elevada que envolve esse projeto e acreditar em todo seu potencial. À Profa. Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez por me confiar a comprovação do quão frutífero é o equilíbrio entre mentalidade empreendedora e o rigor acadêmico. Ao Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade pela avalanche de motivação que gerava à mim ao utilizar o produto na sua prática clínica, me confiando o seu nome e a idoneidade de sua carreira.

Aos meus pais Ângela e Rômulo, pelo incentivo incondicional aos estudos. Aos meus irmãos Císsia e Renan, por me lembrarem, diariamente, a importância da personalidade empreendedora como forma de assumir integralmente a responsabilidade pelo nosso sucesso ou fracasso, pelo nosso autoconhecimento e pela contribuição do mundo ao nosso redor.

À Bruna Paula Amaral Ceolin pela parceria, companheirismo, amor, zelo incondicional e, principalmente, pela compreensão da minha ausência em tantos momentos importantes. Sem dúvidas essa trajetória foi mais amena porque você se fez presente.

À Pabline Santos e José Marçal Oliveira que endossaram minha responsabilidade de criar um mundo melhor para as próximas gerações. Nosso organismo é efêmero, mas nossas contribuições ficam para eternidade.

# Agradecimento

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pelo apoio e suporte durante a etapa do mestrado.

À minha orientadora Profa. Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez pelo exemplo de mulher da forma mais íntegra; aquela que não permite que a competência e presença profissional prejudicasse a dedicação aos filhos e aos pais.

Aos colegas do laboratório NanoTop e Shaiane Gil pelas discussões científicas e trocas de experiências, pela solicitude e disponibilidade.

A Yugo Martins pela amizade para toda vida, que, para mim, tem muito mais valor que qualquer título.

Aos técnicos de laboratório, Eduardo, José Orestes, Henrique, Roberta, Cici e Marina pela ajuda e ensinamentos, em especial à Patrícia pela amizade.

Aos servidores Henrique e Eleni pela presteza e profissionalismo nas atividades da secretaria.

Ao Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade que deixou à minha total disposição toda estrutura sob sua responsabilidade, pelos ensinamentos técnicos e discussões e, sobretudo, por sempre renovar em mim o propósito da nossa profissão: a ajuda ao próximo.

Aos colegas da FMRP Marcel, Natália, Gislaine, Danielly, Marcinha e Soninha pela amizade, momentos de descontração e por todas discussões científicas e ajuda nos experimentos.

À empresa Lipid Ingredients & Technology pelo apoio financeiro e aos colegas Gustavo, Daniela Bernardi e Roger por toda ajuda no início do projeto, solicitude e disponibilidade.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro por meio de projetos regulares de auxílio à pesquisa (Processo 2014/22451-7).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio técnico e financeiro à pesquisa brasileira. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Às amigas de BD pela fraternidade, alegria e companheirismo durante todos esses anos em todos âmbitos da vida e por comemorarem todas minhas conquistas como se fossem suas.

Aos meus familiares por serem minha base, por sempre acreditarem em meu potencial e por me lembrar que estamos nessa passagem para servir e gerar valor.



*“Somente você pode tornar o sonho grande  
o bastante até que ele seja sua própria  
realidade”*

*Raquel Vilela*

## RESUMO

Oliveira, C. N. P. **Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica a base de extratos vegetais e avaliação da atividade cicatrizante em modelo de pele humana *ex vivo***. 2020. 98 F. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Acometimentos cutâneos que requerem estímulos pró-cicatrizantes para seu tratamento, tais como dermatite atópica, queimaduras e úlceras de decúbito, representam um alto potencial de perdas econômicas e de qualidade de vida do paciente. Além disso, o tratamento de lesões cutâneas enfrenta outro sério problema: a falta de produto acessível e de eficácia cientificamente comprovada. A incorporação de óleos vegetais com atividade cicatrizante em nanoemulsões é uma estratégia promissora para diminuir a toxicidade, possibilitar a administração de óleos no leito hidrofílico das feridas, aumentar a biodisponibilidade dos componentes bioativos desses óleos e, dessa forma, aumentar a eficácia do tratamento de tais acometimentos cutâneos. Desta forma, o objetivo desse trabalho foi desenvolver nanoemulsões contendo óleos de girassol e de rosa mosqueta, ambos com aclamada atividade cicatrizante, e avaliar sua atividade em úlceras induzidas em modelo *ex vivo* de pele humana. Ademais, a influência da combinação de fosfolipídios extraídos do girassol e da soja nas características e atividade das nanoemulsões também foi avaliada. Duas nanoemulsões foram obtidas: uma utilizando uma mistura de fosfolipídios e emulsificantes sintéticos (Nano 1) e outra utilizando apenas fosfolipídios (Nano 2). Os emulsificantes sintéticos investigados para obtenção de Nano 1 estável foram o polissorbato 80 e 60 e o polietilenoglicol 40, na presença e ausência de estabilizantes, como álcool cetosteárilico e álcool cetílico. Já a formulação Nano 2 foi desenvolvida e otimizada com base em um delineamento experimental do tipo Box-Behnken 3<sup>3</sup>. As variáveis independentes foram a combinação em diferentes proporções de três fosfolipídios de origem natural: S75, fosfolipídio extraído da soja com 75% de fosfatidilcolina, H100, fosfatidilcolina purificada extraída do girassol, e H20, mistura de fosfolipídios extraídos do girassol, contendo 20% de fosfatidilcolina. As variáveis dependentes foram tamanho de partículas e índice de polidispersão (PDI), avaliados por espalhamento de luz dinâmico; porcentagem de emulsificação, avaliada por centrifugação; viscosidade, utilizando um reômetro de geometria do tipo Couette (cilindro concêntrico); pH e custo. A morfologia, o número médio de partículas e a presença de estruturas líquido-cristalinas nas nanoemulsões otimizadas também foram avaliados por microscopia eletrônica de transmissão, análise de rastreamento de nanopartículas e microscopia de luz polarizada, respectivamente. Nano 1 e Nano 2 foram investigadas quanto a sua citotoxicidade em células de queratinócitos e fibroblastos, capacidade de alteração da expressão de moléculas de adesão, por ensaio *Scratch*, potencial inflamatório, por ensaios de imunoabsorção enzimática, e capacidade em se distribuir e penetrar na pele humana, por estudos de penetração cutânea *in vitro*. A atividade cicatrizante das nanoemulsões foi avaliada em feridas induzidas em cultura de explante de pele organotípica humana (hOSEC), a partir da análise histológica e imuno-histoquímica de cortes de fragmentos de pele tratados. As nanoemulsões apresentaram gotículas com dimensões nanométricas (de 130 a 370 nm), PDI menor do que 0,3 e concentração na ordem de 10<sup>13</sup> partículas/mL. O diâmetro das gotículas da Nano 2 foi em torno de 3 vezes maior do que o da Nano 1, com custo estimado também 2,5 vezes maior. Entretanto, a Nano 2 apresentou-se menos citotóxica para fibroblastos e queratinócitos quando comparada à Nano 1 e com capacidade de direcionar a penetração dos óleos para a epiderme. Em contrapartida, a Nano 1 foi capaz de permear a pele íntegra até a derme e apresentou um efeito cicatrizante mais proeminente do que a Nano 2 nas avaliações no modelo hOSEC. Ambas nanoemulsões apresentaram-se estáveis, com baixo potencial de induzir processos inflamatórios e de interferir na expressão de moléculas de adesão. Nos estudos de cicatrização no modelo hOSEC verificou-se, pela primeira vez, a importância em se determinar a concentração de nanopartículas depositadas no leito da ferida para possibilitar a mobilidade celular e permitir a resposta adequada do modelo ao tratamento. Por fim, as nanoemulsões a base de óleos vegetais estimularam de maneira mais evidente o fechamento de feridas induzidas no modelo hOSEC do que nanoemulsões controles a base de óleo mineral. Em resumo, foi possível estabilizar nanoemulsões de óleo vegetal com combinações adequadas de fosfolipídios de origem natural. Alterações nessas combinações resultaram em nanoemulsões com características de tamanho e custo distintas, com impacto na penetração cutânea e celular dos óleos, citotoxicidade e cinética de cicatrização. As nanoemulsões à base de óleos vegetais obtidas nesse trabalho são, portanto, sistemas de liberação versáteis com potencial para serem utilizadas tanto no tratamento da pele íntegra como em lesões ulceradas.

Palavras-chave: Nanoemulsão lipídica, cicatrização, extratos naturais, modelo *ex vivo* de pele humana.

## ABSTRACT

Oliveira, C. N. P. **Development of lipid nanoemulsion based on plant extracts and evaluation of healing activity in *ex vivo* human skin model**. 2020. 98 F. Dissertation (Master's degree). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

Skin disorders that require pro-healing stimuli for treatment, such as atopic dermatitis, burns and decubitus ulcers, represent a high potential for economic losses and quality of life for the patient. In addition, the treatment of skin lesions faces another serious problem: the lack of accessible product and scientifically proven effectiveness. The incorporation of vegetable oils that presents healing activity in nanoemulsions is a promising strategy to reduce toxicity, enable the administration of oils in the hydrophilic environment of wounds, increase the bioavailability of the bioactive components of these oils and, thus, increase the effectiveness of the treatment of these cutaneous disorders. Thus, the objective of this work was to develop nanoemulsions containing sunflower and rosehip oils, both with acclaimed healing activity, and to evaluate their activity in ulcers induced in an *ex vivo* model of human skin. In addition, the influence of the combination of phospholipids extracted from sunflower and soy on the characteristics and activity of nanoemulsions was also evaluated. Two nanoemulsions were obtained: one using a mixture of phospholipids and synthetic emulsifiers (Nano 1) and the other using only phospholipids (Nano 2). The synthetic emulsifiers investigated to obtain stable Nano 1 were polysorbate 80 and 60 and polyethylene glycol 40, in the presence and absence of stabilizers, such as ceto-stearyl alcohol and cetyl alcohol. The Nano 2 formulation was developed and optimized based on a Box-Behnken 3<sup>3</sup> experimental design. The independent variables were the combination in different proportions of three phospholipids from natural origin: S75, phospholipid extracted from soy with 75% phosphatidylcholine; H100, purified phosphatidylcholine extracted from sunflower; and H20, mixture of phospholipids extracted from sunflower, containing 20% phosphatidylcholine. The dependent variables were particle size and polydispersity index (PDI), assessed by dynamic light scattering; percentage of emulsification, assessed by centrifugation; viscosity, using a Couette type geometry rheometer (concentric cylinder); pH and cost. The morphology, the average number of particles and the presence of liquid-crystalline structures in the optimized nanoemulsions were also evaluated by transmission electron microscopy, nanoparticle tracking analysis and polarized light microscopy, respectively. Nano 1 and Nano 2 were investigated for their cytotoxicity in keratinocyte and fibroblast cells, ability to influence the expression of adhesion molecules, by Scratch assay, inflammatory potential, by enzyme-linked immunosorbent assays, and ability to distribute and penetrate the skin by *in vitro* skin penetration studies. The healing activity of nanoemulsions was evaluated in wounds induced in human organotypic skin explant culture (hOSEC), based on histological and immunohistochemical analysis of cuts of treated skin fragments. The nanoemulsions presented droplets with nanometric dimensions (from 130 to 370 nm), PDI less than 0.3 and concentration in the order of 10<sup>13</sup> particles / mL. The droplet diameter of Nano 2 was around 3 times greater than that of Nano 1, with an estimated cost also 2.5 times greater. However, Nano 2 was less cytotoxic to fibroblasts and keratinocytes than Nano 1 and with the ability to drive the oils penetration into and to the epidermis. In contrast, Nano 1 was able to permeate intact skin to the dermis and had a more prominent healing effect than Nano 2 in the hOSEC model evaluations. Both nanoemulsions were stable, with a low potential to induce inflammatory processes and to interfere in the expression of adhesion molecules. In the healing studies in hOSEC model, the importance of determining concentration of nanoparticles placed in contact with the wound was verified for the first time to enable cell mobility and allow the model to respond appropriately to treatment. Finally, nanoemulsions based on vegetable oils stimulated the closure of wounds induced in the hOSEC model more clearly than control nanoemulsions based on mineral oil. In summary, it was possible to stabilize vegetable oil nanoemulsions with suitable combinations of phospholipids of natural origin. Changes in these combinations resulted in nanoemulsions with different size and cost characteristics, with an impact on skin and cellular penetration of oils, cytotoxicity and healing kinetics. The nanoemulsions based on vegetable oils obtained in this work are, therefore, versatile release systems with the potential to be used both in the treatment of intact skin and in ulcerated lesions.

Keywords: Lipid nanoemulsion, healing, natural extracts, *ex vivo* model of human skin.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Gráficos 3D (A) e de superfície de resposta (B) para a viscosidade em função da concentração em (%) dos fatores H20 e H100 .....	42
<b>Figura 2.</b> Gráficos 3D (A) e de superfície (B) de resposta para o custo em função da concentração em (%) dos fatores H20, H100 e S75 .....	43
<b>Figura 3.</b> Rampas de otimização numérica para formulação otimizada a partir da minimização da resposta custo e viscosidade dentro do intervalo entre 61 e 253 cP .....	44
<b>Figura 4.</b> Representação gráfica do comportamento dos valores de tamanho de gotículas obtidos por DLS em diferentes diluições .....	46
<b>Figura 5.</b> Perfil de intensidade de luz espalhada em função do tamanho de partícula para as nanoemulsões Nano 1 (A) e Nano 2 (B) .....	47
<b>Figura 6.</b> Comportamento reológico das preparações .....	48
<b>Figura 7:</b> Imagens obtidas por microscopia de luz polarizada de Nano 1 (A) e Nano 2 (B) sem diluição da amostra .....	48
<b>Figura 8.</b> Imagens obtidas por microscopia eletrônica de transmissão das amostras diluídas 100 vezes em água destilada. Nano 1 (A) e Nano 2 (B) .....	49
<b>Figura 9.</b> Valores de viabilidade celular, avaliada utilizando MTT, para cultura de fibroblastos NIH-3T3 (A) e queratinócitos HaCat (B) tratadas com $10^{12}$ partículas/mL das formulações após 24 e 48 horas de incubação .....	50
<b>Figura 10.</b> Valores de taxa de internalização celular (% de <i>uptake</i> ) encontrados para Nano 1 e Nano 2, na concentração de $10^{12}$ partículas/mL, após 5 e 15 minutos de contato com monocamada de fibroblastos e queratinócitos.....	51
<b>Figura 11.</b> Valores de taxa de internalização celular (% de <i>uptake</i> ) encontrados para Nano 1 (220 nm), Nano 2 (369 nm) e Nano 2.2 (227 nm) após 5 minutos de contato com monocamada de fibroblastos e queratinócitos. ....	52
<b>Figura 12.</b> Imagens representativas obtidas por microscopia confocal do ensaio de <i>uptake</i> das formulações Nano 1 (painel esquerdo) e Nano 2 (painel direito) após 15 minutos de contato com as células queratinócitos HaCat (A) e fibroblastos NIH-3T3 (B). $\lambda$ exc/em = 477/512 nm para visualização do Bodipy em verde, $\lambda$ exc/em = 405/413-472 nm para visualização do núcleo das células - DAPI em azul .....	53
<b>Figura 13.</b> Imagens representativas do ensaio <i>Scratch</i> em cultura de fibroblastos NIH-3T3 para avaliação da migração celular em função do tempo .....	54

- Figura 14.** Proliferação das células, tratadas com diferentes concentrações das nanoemulsões, representada pela diminuição da distância entre as extremidades do arranhão, após 24 h. (A) queratinócitos (HaCat) e (B) fibroblastos (3T3) ..... 54
- Figura 15.** Expressão de IL-6 e de TNF- $\alpha$  induzidas pelo tratamento de macrófagos humanos com LPS (controle positivos) e nanoemulsões e Dersani® ..... 55
- Figura 16.** Imagens representativas obtidas por microscopia confocal de cortes transversais de pele humana tratada por 1 hora com Dersani® (A), Nano 1 (B) e Nano 2 (C) ..... 56
- Figura 17.** Cortes histológicos dos fragmentos de pele humana imediatamente (D0) após indução da úlcera (A), após 7 dias (D7) mantidos no meio de cultura DMEM (B) e após D7 tratados com aplicação diária de Nano 1 na ferida (C) ..... 57
- Figura 18:** Avaliação imuno-histoquímica das bordas esquerdas das úlceras provocadas nos fragmentos de pele humana imediatamente (D0) após instalação da úlcera (A) e após 7 dias (D7) tratados diariamente com a Nano 1 (B e C) ..... 59
- Figura 19:** Imagens histológicas dos fragmentos de pele humana imediatamente após indução da úlcera (D0), e após 14 dias mantidos em meio de cultura DMEM com aplicação diária de Nano 1, NC e Dersani® ..... 60
- Figura 20.** Representação gráfica das taxas de cicatrização encontrados para os fragmentos de pele humana tratados diariamente por 7 dias com meio de cultura (Basal), formulação Nano Controle (NC), produto Dersani® (Dersani), Nano 1 e Nano 2 ..... 60

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Tensoativos sintéticos testados para preparo da Nano 1 .....	30
<b>Tabela 2.</b> Delineamento experimental do tipo Box-Behken para preparo de Nano 2 .....	31
<b>Tabela 3:</b> Características físico-químicas e custo de nanoemulsões preparadas durante o desenvolvimento de Nano 1 .....	39
<b>Tabela 4:</b> Características físico-químicas e custo de nanoemulsões preparada no desenvolvimento da Nano 2 .....	40
<b>Tabela 5:</b> Resultados da significância dos modelos matemáticos mais adequados encontrados após ANOVA para cada variável dependente .....	41
<b>Tabela 6:</b> Análise estatística do efeito estimado de preditores na viscosidade (Log) e custo (modelo linear) na nanoemulsão .....	41
<b>Tabela 7:</b> Composição de Nano 2 para se obter as respostas desejadas .....	44
<b>Tabela 8:</b> Dados experimentais obtidos após preparo de Nano 2 com composição .....	45
<b>Tabela 9:</b> Caracterização físico-química das nanoemulsões lipídicas 24 h após o preparo e seguida do teste de estabilidade preliminar .....	45
<b>Tabela 10.</b> Características das nanoemulsões resultantes das análises por DLS e NTA .....	47
<b>Tabela 11.</b> Porcentagem de fechamento da ferida em função da concentração de formulação aplicada e do tempo de tratamento .....	58

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANOVA - Análise Estatística de Variância  
ATP - Adenosina Trifosfato  
BSA - Albumina Sérica Bovina  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
Ck10 - Citoqueratina 10  
cp - Centipóise  
DA Dermatite Atópica  
DAPI - 4',6'-diamino-2-fenil-indol  
DLS - Espectroscopia de Autocorrelação de Fótons  
DMEM - Dulbecco's Modified Eagle Medium  
DMSO - Dimetilsulfóxido  
EFG - Fator de Crescimento Epidermal  
FGF - Fator de Crescimento dos Fibroblastos  
GAGs - Glicosaminoglicanas  
GP IIb/ IIIa - Glicoproteína IIb/IIIa  
H100 - Lipoid H100  
H20 - Lipoid H20  
HAP - Homogeneizadores à Alta Pressão  
HIF-1a - Fator Induzido por Hipóxia 1a  
hOSEC - Cultura de Explante de Pele Organotípica Humana  
IL-1 - Interleucina 1  
IL-6 - Interleucina 6  
IL-8 - Interleucina 8  
IP - Iodeto de Propídeo  
LPS - Lipopolissacarídeo Bacteriano  
LTP - Proteína de Transferência Lipídica  
MEC - Matriz Extracelular  
MET - Microscopia Eletrônica de Transmissão  
MMPs - Metaloproteinases de Matriz  
MPO - Mieloperoxidase  
MTT - 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenilbrometo de tetrazólio  
NADPH - Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

NC - Nano Controle  
NK - Natural killer  
NO - Óxido Nítrico  
NOX2 - NADPH oxidase  
NTA - Análise de Rastreamento de Nanopartículas  
PAF - Fator de Ativação Plaquetária  
PBS - Tampão fosfato-salino  
PDGF - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas  
PDI - Índice de Polidispersão  
PEG 40 - Polietilenoglicol 40  
PGE2 - Prostaglandinas E2  
PGI2 - Prostaglandinas I2  
PPAR $\alpha$  - Proliferador de Peroxissoma do Tipo Alfa  
ROS - Espécies Reativas de Oxigênio  
S75 - Lipoid S75  
SUS - Sistema Único de Saúde  
TGF- $\beta$  - Fator de Transformação do Crescimento Beta  
TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral  
TPA - 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato  
VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular



## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>iii</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Morfofisiologia cutânea</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Epidemiologia das lesões cutâneas</b> .....	<b>5</b>
2.2.1 <i>Queimadura</i> .....	5
2.2.2 <i>Riodermatite</i> .....	6
2.2.3 <i>Dermatite atópica</i> .....	7
2.2.4 <i>Lesão por pressão</i> .....	7
2.2.5 <i>Pé diabético</i> .....	7
2.2.6 <i>Incisões Cirúrgicas</i> .....	8
<b>2.3 Cicatrização</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 <i>Fase inflamatória</i> .....	9
2.3.2 <i>Fase Proliferativa</i> .....	14
2.3.3 <i>Fase de remodelação</i> .....	15
<b>2.4 Extratos vegetais com propriedades cicatrizantes em potencial</b> .....	<b>17</b>
2.4.1 <i>Óleo de Girassol</i> .....	18
2.4.2 <i>Óleo de Rosa Mosqueta</i> .....	21
<b>2.5. Cultura de explante de pele organotípica humana (hOSEC)</b> .....	<b>23</b>
<b>2.6. Nanoemulsões</b> .....	<b>25</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1. Objetivos específicos</b> .....	<b>29</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1. Material</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2. Preparo das nanoemulsões</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3. Caracterização e estabilidade das nanoemulsões lipídicas</b> .....	<b>31</b>
<b>4.3.1. Teste de Estabilidade Preliminar</b> .....	<b>32</b>
4.3.2. <i>Centrifugação</i> .....	32
4.3.3. <i>Tamanho de gotícula, índice de polidispersão (PDI) e análise do número de partículas</i> .....	32
4.3.4. <i>pH</i> .....	32
4.3.5. <i>Determinação da viscosidade aparente</i> .....	32
4.3.6. <i>Presença de estruturas anisotrópicas</i> .....	33

4.3.7 Morfologia .....	33
<b>4.4. Estudos <i>in vitro</i> em cultura de células .....</b>	<b>33</b>
4.4.1. Citotoxicidade .....	33
4.4.2. Avaliação do uptake celular das formulações em função do tempo de incubação.....	34
4.4.2.1 Citometria de fluxo .....	34
4.4.2.2 Microscopia confocal de varredura a laser .....	34
4.4.3. Avaliação da migração / proliferação celular – Ensaio Scratch .....	35
4.4.4. Expressão de citocinas e mediadores do processo de inflamação.....	36
<b>4.5. Estudos <i>in vitro</i> de penetração utilizando pele humana .....</b>	<b>36</b>
<b>4.6. Estudos <i>ex vivo</i> em cultura de explante de pele organotípica humana (hOSEC) ...</b>	<b>37</b>
4.6.1. Avaliação histológica .....	38
4.6.2. Avaliação imunohistoquímica .....	38
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
<b>5.1 Preparo das nanoemulsões .....</b>	<b>39</b>
5.1.1 Triagem de emulsificantes sintéticos para obtenção de sistema emulsionante em conjunto com fosfolipídios - Nano 1 .....	39
5.1.2 Delineamento experimental para obtenção de nanoemulsão otimizada composta apenas da combinação de fosfolipídios como sistema emulsionante - Nano 2 .....	40
5.1.3. Otimização da Nano 2 e validação do método .....	43
<b>5.2. Caracterização e estabilidade das nanoemulsões selecionadas .....</b>	<b>45</b>
5.2.1 Teste de centrífuga, pH, viscosidade aparente e características físico-químicas pré e pós testes de estabilidade preliminar .....	45
5.2.2 Tamanho de gotícula, índice de polidispersão (PDI) e análise do número de partículas .....	45
5.2.3 Determinação da viscosidade aparente .....	47
5.2.4 Presença de estruturas anisotrópicas .....	48
5.2.5 Morfologia .....	49
<b>5.3 Estudos <i>in vitro</i> em cultura de células .....</b>	<b>49</b>
5.3.1 Citotoxicidade .....	49
5.3.2 Avaliação do uptake celular das formulações em função do tempo de incubação .....	50
5.3.3 Avaliação da migração / proliferação celular – Ensaio do Arranhão (Scratch Assay) .....	53
5.3.4 Expressão de citocinas e mediadores do processo de inflamação .....	55
<b>5.4 Estudos <i>in vitro</i> de penetração utilizando pele humana .....</b>	<b>55</b>
<b>5.5 Estudos <i>ex vivo</i> em cultura de explante de pele organotípica humana (hOSEC) ....</b>	<b>57</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>84</b>
<b>8. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO .....</b>	<b>85</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A pele tem dentre suas principais funções a proteção dos tecidos subjacentes e a reserva de nutrientes (Baroli, 2010). Qualquer evento que acarrete em perda de sua integridade resulta no estímulo de mediadores celulares, bioquímicos e imunológicos que precisam agir harmoniosamente para restaurar o tecido lesionado (Masson, 2011). Nos casos em que o acometimento cutâneo requer estímulos pró-cicatrizantes para seu tratamento, como na dermatite atópica, queimaduras, úlceras de decúbito, radiodermite, pé diabético e lesões provenientes de traumatismos físicos, químicos, infecções e vasculites, a qualidade de vida do paciente decai consideravelmente e o potencial de perdas econômicas é alto (Okuma et al, 2013). Por exemplo, dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária afirmam que o custo anual decorrente de complicações no manejo de pacientes, como infecções no sítio cirúrgico, pode chegar até US\$ 1,6 bilhões de dólares (ANVISA, 2017).

A falta de produto acessível e de eficácia cientificamente comprovada é, em grande parte, responsável pelos problemas recorrentes no processo de tratamento de feridas (McQuestion et al., 2011). Muitos produtos disponíveis são falhos quanto à sua eficácia por não compreenderem nas suas ações terapêuticas o aspecto multifatorial do processo de cicatrização, que, independente da etiologia, se constitui de um processo biológico complexo com interação simultânea de eventos celulares, bioquímicos e imunológicos (Alison et al., 2006).

Além da tentativa de recuperação dos constituintes da pele e do controle de infecções bacterianas e fúngicas, as estratégias pró-cicatrizantes devem considerar a modulação da inflamação tecidual e a interrupção da geração de radicais livres decorrentes dos processos inflamatórios (Masson, 2011) ou do ambiente externo, como a radiação ionizante na radiodermite. Nesse contexto, a etapa racional para o desenvolvimento de um produto de ação cicatrizante deve considerar compostos com conhecida propriedade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e com potencial de reestabelecer os constituintes originais da pele.

Existem na natureza várias plantas cujos extratos apresentam muitas dessas propriedades. Elas variam em função da diversidade de componentes ativos encontrados em cada espécie vegetal, uma vez que, majoritariamente, os constituintes agem sinergicamente e, assim, aumentam o potencial terapêutico da composição (Musthaba et al., 2009). A partir da compreensão da cicatrização na sua complexidade multifatorial, aliada ao entendimento da capacidade dos extratos vegetais em exercer atividade simultânea em diferentes etapas do processo de cicatrização, a escolha dos extratos que compõem uma formulação voltada para a cicatrização deve se pautar nos achados bibliográficos daqueles extratos que reúnam maior influência nos eventos da cicatrização de forma concomitante e sinérgica.

O óleo de girassol é um composto lipídico extraído da semente de espécies do gênero *Helianthus* (Aboki et al., 2012). Quando aplicado topicamente, os ácidos graxos presentes no óleo reduzem a perda transepidermal de água de 33 a 50% (Eichienfield et al., 2009). O óleo de girassol também apresenta substâncias antioxidantes (Pereira et al., 2016), antimicrobianas (Aboki et al., 2012) e anti-inflamatórias (Eichienfield et al., 2009). A efetividade do óleo de girassol na preservação do tecido cutâneo está relacionada à semelhança dos lipídios que o constitui com

aqueles presentes no estrato córneo (Eichenfield et al., 2009). O principal componente lipídico do óleo de girassol é o ácido linoleico na forma de triglicerídeo (61,5%), mas ele também possui em sua composição o ácido oleico (24,3%), o palmítico (9,3%), o esteárico (3,7%) e o linolênico (1%) (Eichenfield et al., 2009). Além desses ácidos graxos essenciais, o óleo de girassol destilado ainda apresenta 5% de fitoesteróis e 1% de vitamina E, substâncias de elevada atividade antioxidante (Belilovsky et al, 2015). Alguns estudos relatam que a semelhança do conteúdo lipídico do óleo de girassol e matriz lipídica cutânea estimula a produção de ceramidas epidérmicas, síntese de colesterol e ativação dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma do tipo alfa (PPAR $\alpha$ ), que desempenham um papel essencial na regulação da diferenciação celular e estão envolvidos na homeostase da barreira cutânea e no processo inflamatório (Belilovsky et al., 2015).

O óleo de rosa mosqueta é outro óleo extraído de semente de planta com pronunciada atividade antioxidante, anti-inflamatória e repositora de constituintes lipídicos da pele. Seus constituintes aromáticos responsáveis pela ação antioxidante e, portanto, protetora das células em processo de reepitelização, são ricos em fenóis (glicosídeos flavonóides e proantocianidinas), vitaminas E e C, carotenóides (Salminen et al, 2005). Já seus constituintes graxos variam de acordo com a espécie e seus valores de concentração nos extratos estão compreendidos entre 43 e 49% de ácido linoléico, 32 e 38% de ácido linolênico, 14 e 16% de ácido oléico, 3 e 5% de ácido palmítico, 0,1 e 5% de ácido palmitoléico, 1 e 2% de ácido esteárico, além de outros ácidos graxos presentes em concentrações menores de 1%, como o láurico, mirístico, araquidônico, gadoléico e behênico (Ozcan et al., 2004). Esses ácidos graxos são capazes de aumentar a permeabilidade da membrana celular e facilitar a entrada de fatores de crescimento, estimulando a proliferação, migração celular e neoangiogênese, atuando, assim, diretamente na fase proliferativa da cicatrização. De forma simultânea, altas concentrações de ácido ascórbico encontradas no óleo da semente de rosa mosqueta têm importante papel na regeneração tecidual, sendo um importante elemento para a formação e deposição das fibras colágenas sobre a cicatriz, além de estimular, também, a proliferação celular (Santos et al., 2009).

Pela expressão dessas atividades desejadas de forma sinérgica e concomitante, o uso de fitoterápicos no mercado mundial tem aumentado a cada ano. De 2005 para 2011, por exemplo, este mercado aumentou de US\$ 18 bilhões de dólares para US\$ 26 bilhões (Musthaba et al., 2009). Essa popularidade crescente de preparações contendo ervas medicinais fortalece a necessidade de desenvolver composições fitoterápicas seguras. Neste contexto, as nanoemulsões surgem como uma alternativa interessante para formulação de fitoterápicos, pois além de elevarem a solubilidade dos compostos ativos lipofílicos, possuem boa estabilidade termodinâmica, facilidade de fabricação, clareza óptica e excelente estabilidade cinética (Musthaba et al., 2009). Podem ainda sustentar a liberação das substâncias ativas, evitando sua degradação imediata no leito da ferida e, assim, aumentar sua biodisponibilidade. Consequentemente, é possível reduzir a dose administrada, os efeitos adversos e o custo do tratamento (Uchechi et al., 2014).

As nanoemulsões podem ser definidas como sistemas de liberação metaestáveis heterogêneos, nos quais um líquido (fase interna) é disperso em outro líquido (fase externa ou contínua) na forma de gotículas de dimensões nanométricas estabilizadas por um sistema

emulsificante (Oliveira, 2014) e dependentes do método de preparação (Salleh et al., 2012). Fosfolipídios podem ser utilizados como emulsionantes desses sistemas e ainda funcionarem como repositores dos conteúdos graxos da pele. Além disso, podem ser extraídos de fontes naturais, como do próprio girassol, que, como descrito anteriormente, tem várias potencialidades como agente cicatrizante. Além da função estrutural, é descrito que os fosfolipídios têm capacidade de intervir em diversos processos metabólicos, tais como o processo ativo de fosforilação, mitose, organização celular, intercâmbios iônicos e síntese de compostos biologicamente ativos, como prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidônico (McClements et al, 2017).

Métodos de produção específicos, no entanto, são necessários para a obtenção de nanoemulsões. A homogeneização a alta pressão é o método usado na obtenção de nanoemulsões com maior potencial para a produção em larga escala. Em um homogeneizador de alta pressão, a mistura de óleo e água é submetida a intensos campos de fluxo turbulento e de cisalhamento causados pela ação de dois fenômenos: cavitação hidrodinâmica e homogeneização (Floury et al., 2000). A taxa de ruptura no fluxo dos líquidos durante a formação da nanoemulsão é determinante para uma maior superfície de contato entre eles e estabelece a distribuição do tamanho da gotícula, influenciando, assim, na estabilidade e textura da formulação. O controle dessa taxa requer, no entanto, o conhecimento do efeito dos parâmetros operacionais e da composição da nanoemulsão (Floury et al., 2000).

Este trabalho visa o desenvolvimento de nanoemulsões utilizando a homogeneização à alta pressão como um método de preparo escalonável. As diferentes variáveis operacionais do processo, que incluem a escolha dos equipamentos e concentração dos insumos, a pressão e número de ciclos produtivos necessários foram, portanto, estudados. Mais ainda, as nanoemulsões foram desenvolvidas utilizando como base os próprios extratos e óleos que contêm os componentes bioativos necessários para a cicatrização de feridas cutâneas. Tanto o sistema de liberação nanoemulsionado, como os componentes bioativos dos extratos que compõe as formulações promoveram aumento da eficácia e redução na toxicidade do produto final, contribuindo, desta forma, para o tratamento de feridas cutâneas.

### **3. OBJETIVOS:**

Desenvolver nanoemulsões lipídicas baseadas em óleos vegetais, utilizando processo escalonável, e avaliar sua atividade cicatrizante visando o tratamento de lesões cutâneas.

#### **3.1. Objetivos específicos**

- Obter nanoemulsões lipídicas utilizando como fase interna óleos vegetais e como agentes emulsionantes fosfolipídios extraídos do girassol e da soja;
- Caracterizar as nanoemulsões e avaliar sua estabilidade físico-química;
- Avaliar a citotoxicidade das nanoemulsões em cultura de fibroblastos NIH-3T3 e queratinócitos humanos, além de sua influência na migração, adesão e proliferação celular;
- Quantificar, em cultura de células de macrófagos humanos, a expressão de citocinas inflamatórias participantes do processo de cicatrização, na presença e ausência das nanoemulsões;
- Avaliar o potencial cicatrizante das nanoemulsões em modelo *ex vivo* de cultura de explante de pele organotípica humana (hOSEC).

## 7. CONCLUSÃO

Em suma, óleos vegetais foram emulsificados com sucesso em nanoemulsões estáveis, com viscosidade adequada para administração na forma de spray, utilizando-se como agentes emulsionantes fosfolipídios extraídos do girassol e da soja. A adição de pequena porcentagem de um tensoativo sintético resultou em nanoemulsões com gotículas oleosas com menores diâmetros, maior *uptake* celular e permeação cutânea, além de maior potencial cicatrizante. Nanoemulsões compostas somente por fosfolipídios de origem natural como emulsificantes e estabilizantes foram capazes de direcionar a penetração dos óleos vegetais para a epiderme viável e apresentaram menor potencial citotóxico do que as nanoemulsões que continham o tensoativo sintético.

Ainda, mostrou-se pela primeira vez nesse trabalho a importância da padronização da concentração de nanopartículas para garantir respostas fiáveis em ensaios de cicatrização utilizando-se modelo *ex vivo* de cultura de explante de pele organotípica humana (hOSEC).

Conclui-se, assim, que a combinação adequada de fosfolipídios de origem natural possibilita a obtenção de nanoemulsões de óleos vegetais com características específicas e versáteis, com potencial aplicação para o tratamento de distúrbios cutâneos.

## 8. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ABOKI, M. A.; MOHAMMED, M.; MUSA, S. H.; ZURU, H. M.; ALIYU, G. M.; ALIBE, I. M.; INUWA, B. Physicochemical and Anti-Microbial Properties of Sunflower (*HELIANTHUS ANNUUS L.*) Seed Oil. **International Journal of Science and Technology**, v. 2, n. 4, p. 151–194, 2012. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Ibrahim\\_Alibe3/publication/311081213\\_Physicochemical\\_and\\_anti-microbial\\_properties\\_of\\_sunflower\\_HELIANTHUS\\_ANNUUS\\_L\\_seed\\_oil/links/583d4e2908aeb3987e30fcf0/Physicochemical-and-anti-microbial-properties-of-sunflower-HEL](https://www.researchgate.net/profile/Ibrahim_Alibe3/publication/311081213_Physicochemical_and_anti-microbial_properties_of_sunflower_HELIANTHUS_ANNUUS_L_seed_oil/links/583d4e2908aeb3987e30fcf0/Physicochemical-and-anti-microbial-properties-of-sunflower-HEL)>.

ALI, J.; AKHTAR, N.; SULTANA, Y.; BABOOTA, S.; AHUJA, A. Antipsoriatic microemulsion gel formulations for topical drug delivery of Babchi oil (*Psoralea corylifolia*). **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 30, n. 4, p. 277, 2008. Disponível em: <[http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk\\_journals.xml\\_summary\\_pr?p\\_JournalId=6&p\\_RefId=1185802&p\\_IsPs=N](http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=6&p_RefId=1185802&p_IsPs=N)>.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 42, n. January, p. 204, 2019.

ANDRADE, T. A. M. de. **Modificações teciduais e mecanismos de ação da fração F1 do látex da seringueira *Hevea brasiliensis* na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos diabéticos**. 2012. Universidade de São Paulo, 2012.

ANSEMI, M. L.; PEDUZZI, M.; FRANÇA JUNIOR, I. Incidência de úlcera por pressão e ações de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 3, p. 257–264, jun. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002009000300004&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002009000300004&lng=pt&tlng=pt)>.

ANTUNES, A. A.; SOLÉ, D.; CARVALHO, V. O.; BAU, A. E. K.; KUSCHNIR, F. C.; MALLOZI, M. C.; MARKUS, J. R.; SILVA, M. G. N. E.; PIRES, M. C.; MELLO, M. E. E. A.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; SARINHO, E. S. C.; CHONGNETO, H. J.; RUBINI, N. P. M.; SILVA, L. R. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Alergia, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 131–156, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170019>>.

ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde 4. **Anvisa**, v. 2ª EDIÇÃO, n. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Medidas, p. 122, 2017.



ATIYEH, B. S.; COSTAGLIOLA, M.; HAYEK, S. N.; DIBO, S. A. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. **Burns**, v. 33, n. 2, p. 139–148, 2007.

BAGE, T.; EDYMANN, T.; METCALFE, A. D.; DHEANSA, B.; MBUNDI, L. Ex vivo culture of keratinocytes on papillary and reticular dermal layers remodels skin explants differently: towards improved wound care. **Archives of Dermatological Research**, v. 311, n. 8, p. 647–652, 5 out. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00403-019-01941-w>>.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 27–51, mar. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322005000100004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000100004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

BANSAL, C.; SCOTT, R.; STEWART, D.; COCKERELL, C. J. Decubitus ulcers: A review of the literature. **International Journal of Dermatology**, v. 44, n. 10, p. 805–810, 2005.

BARBOSA, M. T. A.; LIMA, Y. A. **ANÁLISE TEMPORAL DA MORBIDADE HOSPITALAR DE LESÕES DE PELE NO BRASIL**. 2019. Universidade Tiradentes, 2019.

BAROLI, BIANCAMARIA. **Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality?** **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 1, p. 21-50, 2010.

BELILOVSKY, C. de; CHADOUTAUD, B.; BAUDOUIN, C.; MSIKA, P. Sunflower oleodistillate: A topical PPAR- $\alpha$  agonist developed for atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p. AB58, 2011.

BOATENG, J. S.; MATTHEWS, K. H.; STEVENS, H. N. E.; ECCLESTON, G. M. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 8, p. 2892–2923, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.21210>>.

BRASIL. **Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica**. [s.l: s.n.]

BRUZI, L. M.; MENDES, D. C. Importância da assistência de enfermagem no manejo de complicação relacionada ao cateter totalmente implantável. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 2, p. 522–526, abr. 2011. Disponível

e m : <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342011000200031&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000200031&lng=pt&tlng=pt)>.

CABEZAS, D. M.; MADDOERY, R.; DIEHL, B. W. K.; TOMÁS, M. C. Emulsifying properties of different modified sunflower lecithins. **JAACS, Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 89, n. 2, p. 355–361, 2012.

CHEN, H.; CHANG, X.; WENG, T.; ZHAO, X.; GAO, Z.; YANG, Y.; XU, H.; YANG, X. A study of microemulsion systems for transdermal delivery of triptolide. **Journal of Controlled Release**, v. 98, n. 3, p. 427–436, 2004.

COOPER, L.; JOHNSON, C.; BURSLEM, F.; MARTIN, P. Wound healing and inflammation genes revealed by array analysis of “macrophageless” PU.1 null mice. **Genome biology**, v. 6, n. 1, p. 1–17, 2005.

COSTA, M. P.; GUSTAVO, S.; FABIO, P.; MARCUS, C.; TARCISIO, B. O. Riginal a Rticle Epidemiological Profile and Treatment of Pressure Sores : Experience With 77 Cases. v. 13, n. 3, p. 124–132, 2005.

DĄBROWSKA, M.; MACIEJCZYK, E.; KALEMBA, D. Rose Hip Seed Oil: Methods of Extraction and Chemical Composition. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 121, n. 8, p. 1800440, 27 ago. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejlt.201800440>>.

DALMOLIN, L. **Iontoforese de nanodispersões visando a imunoterapia associada a terapia fotodinâmica tópica do melanoma**. 2019. Universidade de São Paulo, 2019.

DANBY, S. G.; ALENEZI, T.; SULTAN, A.; LAVENDER, T.; CHITTOCK, J.; BROWN, K.; CORK, M. J. Effect of Olive and Sunflower Seed Oil on the Adult Skin Barrier: Implications for Neonatal Skin Care. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 1, p. 42–50, 3 jan. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.02.017>>.

DE, B.; CRUZ, F.; CORDOVIL, P. B. L.; DE, K.; BATISTA, N. M.; CRUZ, F. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. v. 11, n. 4, p. 246–250, 2012.

DELBON, M. F.; MANIN, T. M.; ANDRÉO, B. G. C.; PILON, T. P. F. Avaliação da estabilidade física de sistemas nanoestruturados contendo o óleo de rosa mosqueta e o miristato. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 38, n. Agosto, p. 4532, 2017.

DESAI, D.; SINGH, P.; VAN DE WATER, L.; LAFLAMME, S. E. Dynamic Regulation of Integrin  $\alpha 6 \beta 4$  During Angiogenesis: Potential Implications for

Pathogenic Wound Healing. **Advances in Wound Care**, v. 2, n. 8, p. 401–409, out. 2013. Disponível em: <<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/wound.2013.0455>>.

DIAS, L. D. F.; OLIVEIRA, A. F.; JULIANO, Y.; FERREIRA, L. M. Burn Care Unit of São Paulo Federal University: an epidemiological profile. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery**, v. 30, n. 1, 2015.

DJEKIC, L.; KRAJISNIK, D.; MICIC, Z. Polyphenolics-phospholipid complexes as natural cosmetic ingredients: Properties and application. **Tenside, Surfactants, Detergents**, v. 52, n. 3, p. 186–192, 2015.

DOBROVOLSKAIA, M. A.; AGGARWAL, P.; HALL, J. B.; MCNEIL, S. E. Preclinical Studies To Understand Nanoparticle Interaction with the Immune System and Its Potential Effects on Nanoparticle Biodistribution. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 4, p. 487–495, 30 ago. 2008. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp800032f>>.

DUNNILL, C.; PATTON, T.; BRENNAN, J.; BARRETT, J.; DRYDEN, M.; COOKE, J.; LEAPER, D.; GEORGOPOULOS, N. T. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. **International Wound Journal**, v. 14, n. 1, p. 89–96, fev. 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/iwj.12557>>.

EICHENFIELD, L. F.; MCCOLLUM, A.; MSIKA, P. The benefits of sunflower oleodistillate (SOD) in pediatric dermatology. **Pediatric Dermatology**, v. 26, n. 6, p. 669–675, 2009.

ELVIN-LEWIS, M. Should we be concerned about herbal remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 75, n. 2–3, p. 141–164, 2001.

EMING, S. A.; MARTIN, P.; TOMIC-CANIC, M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. **Science Translational Medicine**, v. 6, n. 265, 2014.

EURIDES, D.; DA SILVA, L. A. F.; DALECK, C. R.; FREITAS, P. M. C.; ALVES, L. B. Efecto del extracto de óleo de rosa mosqueda (*Rosa aff. Rubiginosa*) en la cicatrización de heridas cutánea. **Revista Electronica de Veterinaria**, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2011.

FEIGHT, D.; BANEY, T.; BRUCE, S.; MCQUESTION, M. Putting Evidence Into Practice. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 15, n. 5, p. 481–492, 1

out. 2011. Disponível em: <<http://cjon.ons.org/cjon/15/5/putting-evidence-practice-evidence-based-interventions-radiation-dermatitis>>.

FEINGOLD, K. R. The Importance of Lipids in Cutaneous Function. **Journal of Lipid Research**, v. 48, n. 12, p. 2529–2530, dez. 2007. Disponível em: <<http://www.jlr.org/lookup/doi/10.1194/jlr.E700004-JLR200>>.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; MATHERS, C.; PARKIN, D. M.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; BRAY, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 15 abr. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>>.

FILIPOVIĆ, M.; LUKIĆ, M.; KRSTONOŠIĆ, V.; ĐORĐEVIĆ, S.; PANTELIĆ, I.; GLEDOVIĆ, A.; VULETA, G.; SAVIĆ, S. Feasibility of a Natural Surfactant as a Stabilizer for Cosmetics with Liposome-Encapsulated Plant Stem Cells: Pre-Formulation and Formulation Through Stability Studies. **Tenside Surfactants Detergents**, v. 53, n. 3, p. 214–226, 17 maio 2016. Disponível em: <<http://www.hanser-elibrary.com/doi/10.3139/113.110426>>.

FIUME, M. Z. Final report on the safety assessment of Lecithin and Hydrogenated Lecithin. **International Journal of Toxicology**, v. 20, n. SUPPL. 1, p. 21–45, 2001.

FLOURY, J.; DESRUMAUX, A.; LARDIÈRES, J. Effect of high-pressure homogenization on droplet size distributions and rheological properties of model oil-in-water emulsions. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 1, n. 2, p. 127–134, 2000.

FRADE, M. A. C.; ANDRADE, T. A. M. de; AGUIAR, A. F. C. L.; GUEDES, F. A.; LEITE, M. N.; PASSOS, W. R.; COELHO, E. B.; DAS, P. K. Prolonged viability of human organotypic skin explant in culture method (hOSEC). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 3, p. 347–350, jun. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962015000300347&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000300347&lng=en&tlng=en)>.

GLENN, K. M.; MOROZE, S.; BHATTACHARYA, S. C.; PALEPU, R. M. Effect of Ethylene Glycol on the Thermodynamic and Micellar Properties of Tween 40, 60, and 80. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 26, n. 1, p. 79–86, jan. 2005. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/DIS-200040137>>.

GONZALEZ, A. C. D. O.; COSTA, T. F.; ANDRADE, Z. D. A.; MEDRADO, A. R. A. P. Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 5, p. 614–620, out. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962016000500614&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962016000500614&lng=en&tlng=en)>.

GRAPENTIN, C.; BARNERT, S.; SCHUBERT, R. Monitoring the stability of perfluorocarbon nanoemulsions by Cryo-TEM image analysis and dynamic light scattering. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–12, 2015.

GUGLIELMINI, G. Nanostructured novel carrier for topical application. **Clinics in Dermatology**, v. 26, n. 4, p. 341–346, 2008.

GUO, S.; GE, Y.; NA JOM, K. A review of phytochemistry, metabolite changes, and medicinal uses of the common sunflower seed and sprouts (*Helianthus annuus* L.). **Chemistry Central Journal**, v. 11, n. 1, p. 95, 29 dez. 2017. Disponível em: <<https://bmccchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13065-017-0328-7>>.

HEGEDUS, F.; MATHEW, L. M.; SCHWARTZ, R. A. Radiation dermatitis: an overview. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 9, p. 909–914, 2017.

HUANG, W. W.; AHN, C. S. **Clinical Manual of Dermatology**. Cham: Springer International Publishing, 2020.

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. [s.l.] Ministério da Saúde, 2018. v. 33

ISAAC, C.; LADEIRA, P. R. S. de; RÊGO, F. M. P. do; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. C. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3/4, p. 125–131, 2010.

JESCHKE, M. G.; WOLF, S. E. **Handbook of Burns Volume 1**. [s.l.: s.n.]v. 1

KAUR, I.; GEETHA, T. Screening Methods for Antioxidants-A Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 305–312, 1 mar. 2006. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-5575&volume=6&issue=3&spage=305>>.

KHANDAVILLI, S.; PANCHAGNULA, R. Nanoemulsions as versatile formulations for paclitaxel delivery: Peroral and dermal delivery studies in rats. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n. 1, p. 154–162, 2007.

KLANG, V.; MATSKO, N. B.; VALENTA, C.; HOFER, F. Electron microscopy of nanoemulsions: An essential tool for characterisation and stability

assessment. **Micron**, v. 43, n. 2–3, p. 85–103, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.micron.2011.07.014>>.

KNOWLEDGE, I.; SEN, S.; CHAKRABORTY, R. **Herbal Medicine in India**. Singapore: Springer Singapore, 2020.

KODIYAN, J.; AMBER, K. T. Topical antioxidants in radiodermatitis: a clinical review. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 21, n. 9, p. 446–452, 2 set. 2015. Disponível em: <<http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/ijpn.2015.21.9.446>>.

KOMAIKO, J.; MCCLEMENTS, D. J. Low-energy formation of edible nanoemulsions by spontaneous emulsification: Factors influencing particle size. **Journal of Food Engineering**, v. 146, p. 122–128, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2014.09.003>>.

KOMI, D. E. A.; KHOMTCHOUK, K.; SANTA MARIA, P. L. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 7, n. Fevereiro, p. 1–15, 7 fev. 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12016-019-08729-w>>.

KRISHNAN K, A.; THOMAS, S. Recent advances on herb-derived constituents-incorporated wound-dressing materials: A review. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 30, n. 4, p. 823–838, abr. 2019. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pat.4540>>.

KUHN, D. A.; VANHECKE, D.; MICHEN, B.; BLANK, F.; GEHR, P.; PETRI-FINK, A.; ROTHEN-RUTISHAUSER, B. Different endocytotic uptake mechanisms for nanoparticles in epithelial cells and macrophages. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 5, n. 1, p. 1625–1636, 24 set. 2014. Disponível em: <<https://www.beilstein-journals.org/bjnano/articles/5/174>>.

KURAHASHI, T.; FUJII, J. Roles of Antioxidative Enzymes in Wound Healing. **Journal of Developmental Biology**, v. 3, n. 2, p. 57–70, 27 abr. 2015. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2221-3759/3/2/57>>.

LAWSON, L. B.; PAPADOPOULOS, K. D. Effects of a phospholipid cosurfactant on external coalescence in water-in-oil-in-water double-emulsion globules. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 250, n. 1–3, p. 337–342, dez. 2004. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927775704004935>>.

LEBONVALLET, N.; JEANMAIRE, C.; DANOUX, L.; SIBILLE, P.; PAULY, G.; MISERY, L. The evolution and use of skin explants: Potential and limitations for dermatological research. **European Journal of Dermatology**, v. 20, n. 6, p. 671–684, 2010.

LECITHIN, N. **PRODUCT CATALOG Natural Lecithin and Phospholipids We make beauty natural** . [s.l.] Lipoid Kosmetik, 2017.

LEE, S. J.; CHOI, S. J.; LI, Y.; DECKER, E. A.; MCCLEMENTS, D. J. Protein-stabilized nanoemulsions and emulsions: Comparison of physicochemical stability, lipid oxidation, and lipase digestibility. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 1, p. 415–427, 2011.

LEITE, M. N. **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO MARCEL NANI LEITE Eficácia do soro do látex natural da seringueira**. 2016. Universidade de São Paulo, 2016.

LI, Y.; ZHAO, X.; ZU, Y.; ZHANG, Y. Preparation and characterization of paclitaxel nanosuspension using novel emulsification method by combining high speed homogenizer and high pressure homogenization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 490, n. 1–2, p. 324–333, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.070>>.

LIN, C. C.; LIN, H. Y.; CHI, M. H.; SHEN, C. M.; CHEN, H. W.; YANG, W. J.; LEE, M. H. Preparation of curcumin microemulsions with food-grade soybean oil/lecithin and their cytotoxicity on the HepG2 cell line. **Food Chemistry**, v. 154, p. 282–290, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.012>>.

LONGMATE, W. M.; LYONS, S. P.; DEFREEST, L.; VAN DE WATER, L.; DIPERSIO, C. M. Opposing Roles of Epidermal Integrins  $\alpha 3\beta 1$  and  $\alpha 9\beta 1$  in Regulation of mTLD/BMP-1–Mediated Laminin- $\gamma 2$  Processing during Wound Healing. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 2, p. 444–451, fev. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.004>>.

MAGALHÃES, M. S. F. **AVALIAÇÃO DO EFEITO DO DERSANI® E DA ÁGUA DE COCO LIOFILIZADA NO MODELO CUTÂNEO DE CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO EM RATOS WISTAR**. 2007. UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, 2007.

MARTIN, P.; NUNAN, R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. **British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 2, p. 370–378, 2015.

MASSON, D. dos S. **Atividades cicatrizante e antimicrobiana do óleo-resina de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) em úlceras cutâneas**. 2011. Universidade de São Paulo, 2011.

MATTHAUS, B.; ÖZCAN, M. M. Fatty acid, tocopherol and squalene contents of rosaceae seed oils. **Botanical Studies**, v. 55, n. 1, p. 1–6, 2014.

MCCLEMENTS, D. J.; BAI, L.; CHUNG, C. Recent Advances in the Utilization of Natural Emulsifiers to Form and Stabilize Emulsions. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 8, n. 1, p. 205–236, 2017.

MCQUESTION, M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy: Clinical Update. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 27, n. 2, p. e1–e17, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2011.02.009>>.

MENÉNDEZ, S.; FALCÓN, L.; MAQUEIRA, Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis. **Mycoses**, v. 54, n. 5, p. 272–277, set. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x>>.

MENON, G. K.; CLEARY, G. W.; LANE, M. E. The structure and function of the stratum corneum. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 435, n. 1, p. 3–9, out. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.005>>.

METCALF, D.; BOWLER, P. Biofilm delays wound healing: A review of the evidence. **Burns & Trauma**, v. 1, n. 1, p. 5, 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/burnstrauma/article/1/1/5-12/5649311>>.

MONTEIRO E SILVA, S. A. et al. Estudo de estabilidade, análise de comportamento reológico e investigação de Cristais-Líquidos de formulações contendo pó-de-pérola. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 94, n. 14, p. 199–210, 2013.

MONTES, F. O.; VÁZQUEZ-HERNÁNDEZ, A.; FENTON-NAVARRO, B. Active compounds of medicinal plants, mechanism for antioxidant and beneficial effects. **INTERNATIONAL JOURNAL OF EXPERIMENTAL BOTANY**, v. 88, p. 1–10, 2019.

MORESKI, D. B.; GIACOMINI BUENO, F.; VIEIRA DE SOUZA LEITE-MELLO, E. AÇÃO CICATRIZANTE DE PLANTAS MEDICINAIS: UM ESTUDO DE REVISÃO. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 22, n. 1, p. 63–69, 28 mar. 2018. Disponível em: <<http://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/6300>>.



MÜLLER, R. H.; RÜHL, D.; RUNGE, S.; SCHULZE-FORSTER, K.; MEHNERT, W. **Cytotoxicity of solid lipid nanoparticles as a function of the lipid matrix and the surfactant** *Pharmaceutical Research*, 1997. .

MUSTHABA, S. M.; BABOOTA, S.; AHMED, S.; AHUJA, A.; ALI, J. Status of novel drug delivery technology for phytotherapeutics. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 6, n. 6, p. 625–637, 8 jun. 2009. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425240902980154>>.

OKUMA, C. H.; ANDRADE, T. A. M.; CAETANO, G. F.; FINCI, L. I.; MACIEL, N. R.; TOPAN, J. F.; CEFALI, L. C.; POLIZELLO, A. C. M.; CARLO, T.; ROGERIO, A. P.; SPADARO, A. C. C.; ISAAC, V. L. B.; FRADE, M. A. C.; ROCHA-FILHO, P. A. Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 71, n. February, p. 62–72, 2015.

OLIVEIRA, C. N. P. de. **AVALIAÇÃO DO MODELO DE UM NOVO REATOR DE CAVITAÇÃO HIDRODINÂMICA PARA PRODUÇÃO DE EMULSÕES EM ESCALA SUB-MICROMÉTRICA**. 2014. Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

PAL, D. Sunflower (*Helianthus annuus* L.) Seeds in Health and Nutrition. In: **Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention**. [s.l.] Elsevier, 2011. p. 1097–1105.

PANDIT, J.; AQIL, M.; SULTANA, Y. Nanoencapsulation technology to control release and enhance bioactivity of essential oils. In: **Encapsulations**. [s.l.] Elsevier, 2016. 49p. 597–640.

PEDROSO, ANA CAROLINA B. R., SOUZA, JOEL P. C., JÚNIOR MARCOS L., MOURA, VERIDIANA MARIA B. D., BRANDESTETTER, LUCIANA R. G.. Plasma rico em plaquetas e cicatrização. **Investigação**, v. 18, n. 1, p. 35-44, 2019.

PEREIRA, TATIANA A., GUERREIRO, CAROLINA M., MARUNO, MÔNICA, FERRARI, MARCIO, ROCHA-FILHO PEDRO A. Exotic Vegetable Oils for Cosmetic O/W Nanoemulsions: In Vivo Evaluation. **Molecules**, v. 21, n. 248, p. 1-16, 2016.

PICHONELLI, A.; PIRONI, A. M.; SANTOS, D. de C.; XAVIER, H. C.; ANDRÉO, B. G. C.; PILON, T. P. F. Desenvolvimento e caracterização de nanocosmético contendo óleo de rosa mosqueta e ácido ascórbico como alternativa no tratamento de estrias. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica**

e **Aplicada**, v. 37, n. Agosto, p. 4532, 2016. Disponível em: <[https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT\\_Globalization\\_Report\\_2018.pdf%0Ahttp://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India\\_globalisation%2C\\_society\\_and\\_inequalities%28lsero%29.pdf%0Ahttps://www.quora.com/What-is-the](https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT_Globalization_Report_2018.pdf%0Ahttp://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India_globalisation%2C_society_and_inequalities%28lsero%29.pdf%0Ahttps://www.quora.com/What-is-the)>.

PIOCHON, M.; LEGAULT, J.; GAUTHIER, C.; PICHETTE, A. Synthesis and cytotoxicity evaluation of natural  $\alpha$ -bisabolol  $\beta$ -d-fucopyranoside and analogues. **Phytochemistry**, v. 70, n. 2, p. 228–236, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.11.013>>.

PROTTEY, C.; HARTOP, P. J.; PRESS, M. Correction of the cutaneous manifestations of essential fatty acid deficiency in man by application of sunflower-seed oil to the skin. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 64, n. 4, p. 228–234, 1975.

RAHMAN, P. K. S. M.; MAYAT, A.; RANDHAWA, K. S.; RELPH, L. E.; ARMSTRONG, M. C. Biosurfactants and Bio-Emulsifiers from Algae. v. 53, p. 2–5, 2017.

REGENTE, M. C.; DE LA CANAL, L. Purification, characterization and antifungal properties of a lipid-transfer protein from sunflower (*Helianthus annuus*) seeds. **Physiologia Plantarum**, v. 110, n. 2, p. 158–163, out. 2000. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-3054.2000.110203.x>>.

SALLEH, S. H. A.; HAMID, K. A.; EFFENDI, T. J. B.; JAMIL, N. Characterization and stability evaluation of olive oil nanoemulsion-based hydrogel formulation by nanophase emulsification technique. **ISBEIA 2012 - IEEE Symposium on Business, Engineering and Industrial Applications**, p. 824–828, 2012.

SALMINEN, J. P.; KARONEN, M.; LEMPA, K.; LIIMATAINEN, J.; SINKKONEN, J.; LUKKARINEN, M.; PIHLAJA, K. Characterisation of proanthocyanidin aglycones and glycosides from rose hips by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry, and their rapid quantification together with Vitamin C. **Journal of Chromatography A**, v. 1077, n. 2, p. 170–180, 2005.

SAMI, D. G.; HEIBA, H. H.; ABDELLATIF, A. Wound healing models: A systematic review of animal and non-animal models. **Wound Medicine**, v. 24, n. 1, p. 8–17, mar. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.wndm.2018.12.001>>.

SANTOS, J. S. dos; VIEIRA, A. B. D.; KAMADA, I. A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. **Revista Brasileira de Enfermagem**,

v. 62, n. 3, p. 457–462, jun. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672009000300020&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672009000300020&lng=pt&tlng=pt)>.

SCHAFFER, S.; HALLIWELL, B. Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations. **Genes and Nutrition**, v. 7, n. 2, p. 99–109, 2012.

SCHREML, S.; SZEIMIES, R. M.; PRANTL, L.; KARRER, S.; LANDTHALER, M.; BABILAS, P. Oxygen in acute and chronic wound healing. **British Journal of Dermatology**, v. 163, n. 2, p. 257–268, 15 abr. 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2010.09804.x>>.

SEIFRIED, H. E.; ANDERSON, D. E.; FISHER, E. I.; MILNER, J. A. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 18, n. 9, p. 567–579, set. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095528630600266X>>.

SHARP, L.; FINNILÄ, K.; JOHANSSON, H.; ABRAHAMSSON, M.; HATSCHEK, T.; BERGENMAR, M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions - Results from a randomised blinded trial. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 17, n. 4, p. 429–435, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2012.11.003>>.

SILVA, R. D. R.; MELO, É. M. de. A ATUAL TEORIADACOAGULAÇÃO BASEADA EM SUPERFÍCIES CELULARES. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 2, n. 1, p. 79–92, 2016.

SIMPSON, E. L. Atopic dermatitis: A review of topical treatment options. **Current Medical Research and Opinion**, v. 26, n. 3, p. 633–640, 2010.

SINDHI, V.; GUPTA, V.; SHARMA, K.; BHATNAGAR, S.; KUMARI, R.; DHAKA, N. Potential applications of antioxidants – A review. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 9, p. 828–835, set. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jopr.2013.10.001>>.

SOMMERLING, J. H.; DE MATOS, M. B. C.; HILDEBRANDT, E.; DESSY, A.; KOK, R. J.; NIRSCHL, H.; LENEWEIT, G. Instability Mechanisms of Water-in-Oil Nanoemulsions with Phospholipids: Temporal and Morphological Structures. **Langmuir**, v. 34, n. 2, p. 572–584, 2018.

SØNSTEVOLD, T.; JOHANNESSEN, C. A.; STUHR, L. A rat model of radiation injury in the mandibular area. **Radiation Oncology**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0432-6>>.

SPANHOLTZ, T. A.; THEODOROU, P.; AMINI, P.; SPILKER, G. Severe Burn Injuries. **Deutsches Arzteblatt**, v. 106, n. 38, p. 607–613, 2009.

STAMM, A.; REIMERS, K.; STRAUSS, S.; VOGT, P.; SCHEPER, T.; PEPELANOVA, I. In vitro wound healing assays – state of the art. **BioNanoMaterials**, v. 17, n. 1–2, p. 79–87, 1 jan. 2016. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/j/biomat.2016.17.issue-1-2/bnm-2016-0002/bnm-2016-0002.xml>>.

SZYMCZYK, K.; ZDZIENNICKA, A.; JAŃCZUK, B. Adsorption and Aggregation Properties of Some Polysorbates at Different Temperatures. **Journal of Solution Chemistry**, v. 47, n. 11, p. 1824–1840, 26 nov. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10953-018-0823-z>>.

THIELEMAN A. M.; I, O.; SANDOVAL, M. A.; H., C. Determinación de la eficacia de una crema con aceite de Rosa Mosqueta en la atenuación de arrugas Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas Santiago Universidad de Chile, , 1993.

TALLIMA, H.; EL RIDI, R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits – A review. **Journal of Advanced Research**, v. 11, p. 33–41, maio 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.11.004>>.

TEIXEIRA, G. F. D.; VIEIRA-NETO, A. E.; DA COSTA, F. N.; E SILVA, A. R. A.; CAMPOS, A. R. Antinociceptive effect of (-)- $\alpha$ -bisabolol in nanocapsules. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 91, p. 946–950, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.024>>.

UCHECHI, O.; OGBONNA, J. D. N.; ATTAMA, A. A. Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. In: **Application of Nanotechnology in Drug Delivery**. [s.l.] InTech, 2014. p. 193–235.

UEDA, C. T.; SHAH, V. P.; DERDZINSKI, K.; EWING, G.; FLYNN, G.; MAIBACH, H.; MARQUES, M.; RYTTING, H.; SHAW, S.; THAKKER, K.; YACOBI, A. Topical and TransdeUEDA, Clarence T. et al. Topical and Transdermal Drug Products. **Pharmacopeial Forum**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 750–764, 2009. rmal Drug Products. **Pharmacopeial Forum**, v. 35, n. 3, p. 750–764, 2009.

VAN HOOGEVEST, P.; FAHR, A. Phospholipids in Cosmetic Carriers. In: **Nanocosmetics**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 95–140.

WAGNER, H.; KOSTKAB, K.-H.; LEHRA, C.-M.; SCHAEFER, U. F. pH profiles in human skin: influence of two in vitro test systems for drug delivery testing. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, n. 1, p. 57–65, jan. 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093964110200125X>>.

WANG, J.; WAN, W. Experimental design methods for fermentative hydrogen production: A review. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 34, n. 1, p. 235–244, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijhydene.2008.10.008>>.

WANG, X.; JIANG, Y.; WANG, Y. W.; HUANG, M. T.; HO, C. T.; HUANG, Q. Enhancing anti-inflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions. **Food Chemistry**, v. 108, n. 2, p. 419–424, 2008.

XU, W.; JONG HONG, S.; JIA, S.; ZHAO, Y.; GALIANO, R. D.; MUSTOE, T. A. Application of a partial-thickness human ex vivo skin culture model in cutaneous wound healing study. **Laboratory Investigation**, v. 92, n. 4, p. 584–599, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2011.184>>.

YUKUYAMA, M. N.; GHISLENI, D. D. M.; PINTO, T. J. A.; BOU-CHACRA, N. A. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics - a review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 38, n. 1, p. 13–24, fev. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/ics.12260>>.

ZHAO, R.; LIANG, H.; CLARKE, E.; JACKSON, C.; XUE, M. Inflammation in Chronic Wounds. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 2085, 11 dez. 2016. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2085>>.