



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**Design de formulação: Curativo a base de hidrogel
contendo extratos naturais de *Aloe vera* e *Allium sativum*
para o tratamento de feridas diabéticas**

NILTON FERNANDO DE SOUSA OLIVEIRA

**CUITÉ - PB
2021**

NILTON FERNANDO DE SOUSA OLIVEIRA

**Design de formulação: Curativo a base de hidrogel
contendo extratos naturais de *Aloe vera* e *Allium sativum*
para o tratamento de feridas diabéticas**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Juliana de Souza Alencar Falcão

**CUITÉ – PB
2021**

O48d Oliveira, Nilton Fernandes de Sousa.

Design de formulação: curativo a base de hidrogel contendo extratos naturais de *Aloe vera* e *Allium sativum* para o tratamento de feridas diabéticas. / Nilton Fernandes de Sousa Oliveira. - Cuité, 2021.

79 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021.

"Orientação: Profa. Dra. Juliana de Souza Alencar Falcão".

Referências.

1. Ferimento e lesões. 2. Curativo - ferida. 3. Ferida diabética. 4. *Aloe vera*. 5. *Allium sativum*. 6. Ferida diabética - tratamento. I. Falcão, Juliana de Souza Alencar. II. Título.

CDU 616-001.4(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES

Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

Telefone: (83) 3372-1900

Site: <http://ces.ufcg.edu.br>

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

FOLHA DE ASSINATURA PARA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

NILTON FERNANDO DE SOUSA OLIVEIRA

DESIGN DE FORMULAÇÃO: CURATIVO A BASE DE HIDROGEL CONTENDO EXTRATOS NATURAIS DE ALOE VERA E ALLIUM SATIVUM PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS DIABÉTICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 04/10/2021

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a Dr^a Juliana de Souza Alencar Falcão (Presidente e Orientadora) - Titular/UFCEG

Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes (Examinador interno) – Titular/UFCEG

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior (Examinador interno) – Titular/UFCEG



Documento assinado eletronicamente por **JULIANA DE SOUZA ALENCAR FALCAO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 07/10/2021, às 09:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 11/10/2021, às 09:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **TOSHIYUKI NAGASHIMA JUNIOR, PROFESSOR 3 GRAU**, em 14/10/2021, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **1826394** e o código CRC **3331DB86**.

Referência: Processo nº 23096.058205/2021-09

SEI nº 1826394

A minha companheira de longas datas, a mulher da minha vida, Parízia Raiane, que esteve comigo desde o início do curso, me dando apoio e sendo a minha base para tudo. Toda a minha honra e todas as minhas conquistas, a você eu dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder sempre saúde e paz em minha vida, por me manter sempre com vontade de alcançar meus objetivos. Muito obrigado Deus, por ser meu alicerce e me sustentar firme e forte mesmo com todas as situações difíceis que tive que enfrentar até chegar nesta última etapa. Por tudo, sou grato ao senhor.

A minha mãe, Francisca Alves de Sousa Oliveira (côca da feira), que mesmo morando em outra cidade, faz parte desta conquista. Um dia iremos nos reencontrar novamente e você sentirá muito orgulho da pessoa que me tornei.

Ao meu pai, José Nilton dos Santos Oliveira (Peroba da feira), que desde cedo me ensinou o caminho certo a seguir. Você supriu a falta da criação de uma mãe e me fez tornar a pessoa que sou hoje. Hoje eu entendo o quanto o senhor foi e será importante na minha vida.

A minha irmã, Nádia Francielle de Sousa Oliveira, e o meu cunhado, Moisés Pereira da Silva. Obrigado por serem presentes em minha vida e por sempre vibrarem com as minhas conquistas.

Em um parágrafo mais que especial, agradeço a pessoa mais importante para mim, minha companheira Parízia Raiane Araújo Dantas. Por trás de toda conquista, sempre temos alguém que foi presente em todos os momentos, que torceu a cada passo dado, e que nos ajudou, seja qual foi a situação, e essa pessoa foi você. Obrigado por ser essa pessoa de um coração incrível. Você faz parte desta conquista e fará de todas as que estão por vir.

Agradeço a todos os meus professores, por todo conhecimento compartilhado, e por toda dedicação, para que possamos nos tornar excelentes profissionais. A professora Dra. Maria Emília da Silva Menezes, a quem tenho muita admiração e muito respeito. Uma profissional ímpar e um ser humano com uma presença de palco única. Ao meu professor Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior, meu total respeito ao senhor e toda minha admiração professor. Obrigado por fazer parte desta história.

Agradeço imensamente a minha professora e orientadora Dra. Juliana de Souza Alencar Falcão. Muito obrigado por ser esse ser de luz não só nesta fase, mas em todo o curso professora. Desde os tempos dos cordéis, que eu tinha certeza que a

senhora era a professora em que eu deveria trabalhar em conjunto na universidade. Muito obrigado por toda paciência e todos os ensinamentos. Não tenho palavras para descrever minha admiração e respeito pela senhora. Muito obrigado. A senhora faz parte desta caminhada.

E por fim, agradecer a feira livre. Me orgulho de ser feirante por mais de 14 anos. É da feira livre que eu consigo retirar o meu sustento e me mantenho vivo na universidade. Meu sonho de terminar um curso de farmácia não seria possível se eu não trabalhasse neste âmbito. A feira livre me tornou a pessoa que sou hoje. Não poderei deixar de agradecer a todos os meus amigos e clientes das feiras de Barra de Santa Rosa, Santa Cruz, Sossêgo e da minha cidade Cuité. Todos eles ficavam muito felizes em saber que o filho de peroba da feira, um dia iria terminar uma graduação. Muito obrigado a todos.

O Sucesso depende de querer, não de sorte. A sorte nada mais é que o trabalho duro praticado todo dia de forma contínua e em busca de se tornar melhor.

(Douglas Melo)

RESUMO

Lesões da estrutura anatômica da pele de pacientes diabéticos causam feridas crônicas que podem levar a deficiência física e psicológica, amputação de membros e até mesmo a morte. Pacientes com diabetes mellitus apresentam mecanismo de cicatrização de feridas retardado, e as infecções nestas lesões aumentam ainda mais as chances de amputações de membros e de óbito desses indivíduos. Os tratamentos utilizados para este público são frequentemente caros, mostram eficácia variável e não estão disponíveis para todos. A necessidade de encontrar promotores de cicatrização de feridas seguros, precisos e econômicos fez com que as plantas medicinais e seus produtos naturais sejam utilizados para tratar essas comorbidades. Diante disso, este trabalho objetivou propor um design de formulação contendo extratos naturais de *Aloe vera* e *Allium sativum* incorporados em base hidrogel para o tratamento de feridas diabéticas infectadas, a partir das características funcionais encontradas nesses extratos e das vantagens que esta forma farmacêutica proporciona para o ambiente da lesão. O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, voltada para extração de informações que auxiliem na definição da especificidade da pesquisa e no embasamento teórico para construção do design da formulação. Os resultados adquiridos através da revisão bibliográfica colaboram para a possível aplicação da formulação, visto que diversos estudos obtiveram resultados significantes ao utilizarem esses componentes para o tratamento de feridas diabéticas. A proposta de design de formulação apresenta diversas vantagens, como: utilização de extratos naturais com efeitos funcionais desejáveis para cicatrização de feridas, com simples processos de obtenção, uma forma farmacêutica segura que pode proporcionar maior efetividade na cicatrização e a utilização de componentes de baixo custo.

PALAVRAS-CHAVE: Feridas crônicas, Produto tópico natural, Proposta de formulação.

ABSTRACT

Injuries to the anatomical structure of the skin of diabetic patients can cause chronic wounds that can lead to physical and psychological impairment, limb amputation and even death. Patients with diabetes mellitus have a delayed wound healing mechanism, the infections in these lesions further increase the chances of limb amputations and death in these individuals. The treatments used for this patients are often expensive, show variable efficacy and are not available to everyone. The need to find safe, accurate and economical wound healing promoters has led medicinal plants and their natural products to be used to treat these comorbidities. Therefore, this work aimed to propose a formulation design containing natural extracts of Aloe vera and Allium sativum incorporated in a hydrogel base for the treatment of infected diabetic wounds, based on the functional characteristics found in these extracts and the advantages that this pharmaceutical form provides for the environment of the injury. This study is a systematic literature review, aimed at extracting information to help define the specificity of the research and provide a theoretical basis for constructing the design of the formulation. The results obtained through the literature review collaborate for the possible application of the formulation, since several studies have obtained significant results when using these components for the treatment of diabetic wounds. The proposed formulation design has several advantages, such as: use of natural extracts with desirable functional effects for wound healing, with simple processes for obtaining, a safe pharmaceutical form that can provide greater effectiveness in healing and the use of low-cost components.

KEY WORDS: Chronic Wounds, Natural Topical Product, Formulation Proposal.

LISTA DE DIAGRAMAS

Diagrama 1: Metodologia para a seleção do tipo de ferida a ser tratada pela formulação design de hidrogel contendo <i>Aloe vera</i> e <i>Allium sativum</i>	31
Diagrama 2: Metodologia para seleção dos materiais.....	32
Diagrama 3: Pesquisa em bases de patentes de formulações similares aos hidrógeis cicatrizantes.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Lesões de úlceras de pé diabético.....	20
Figura 2: Etapas do processo fisiológico de cicatrização de feridas.....	21
Figura 3: Fisiopatologia das feridas crônicas.....	23
Figura 4: Propriedades dos extratos <i>Aloe vera</i> e <i>Allium sativum</i> para cicatrização de feridas.....	51
Figura 5: Representação esquemática do funcionamento da proposta de design de formulação na cicatrização de úlceras de pé diabético.....	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Medicamentos de uso tópico disponíveis no Brasil para o tratamento de feridas crônicas.....	25
Quadro 2 - Triagem da literatura entre os anos 2016 e 2021 quanto ao tipo de ferida classificada pelo tempo de cicatrização: busca simples nas línguas portuguesa e inglesa	36
Quadro 3 - Triagem de descritores quanto à ferida crônica classificada pelo caso clínico do paciente entre os anos 2016 e 2021: busca simples nas línguas portuguesa e inglesa.....	39
Quadro 4 - Revisão sistemática da literatura entre os anos 2016 e 2021 quanto à cicatrização de feridas crônicas, incluindo como descritor “ produto natural de uso tópico”: busca avançada com o operador booleano “and” (todos os termos) nas línguas portuguesa e inglesa.....	40
Quadro 5: Artigos científicos analisados e incluídos no estudo.....	42
Quadro 6: Pedidos de patentes nacionais publicados no INPI e Google patentes entre os anos de 2016 e 2021.....	47
Quadro 7: Design da formulação curativo a base de hidrogel contendo <i>Aloe vera</i> e <i>Allium sativum</i> para o tratamento de feridas diabéticas.....	53
Quadro 8: Estimativa de preço das matérias-primas utilizadas no design de formulação.....	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AV – *Aloe vera*

A. sativum – *Allium sativum*

Covid-19 – Coronavírus

CMC – Carboximetilcelulose

DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis

DM – Diabetes mellitus

E. coli – *Escherichia coli*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

FF – Forma farmacêutica

FHN – Fator de hidratação natural

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

MEC – Matriz extracelular

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial

LI – Lipídeos intercelulares

Na-CMC Carboximetilcelulose de sódio.

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*.

PG – Propilenoglicol

pH – potencial hidrogeniônico

S. aureus – *Staphylococcus aerus*

S. epidermides – *Staphylococcus epidermides*

UPD – Úlcera de pé diabético

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
3.1 A pele do paciente diabético.....	18
3.2 Feridas diabéticas da pele	18
3.3 Feridas crônicas diabéticas: Úlcera de pé diabético e infecção.....	19
3.4 Processo fisiológico de cicatrização de feridas	21
3.4.1 Fase de hemostasia	22
3.4.2 Fase de inflamação	22
3.4.3 Fase proliferativa	22
3.4.4 Fase de remodelação.....	22
3.5 Fisiopatologia das feridas crônicas diabéticas.....	22
3.6 Tratamento das feridas crônicas diabéticas	23
3.7 Medicamentos utilizados para tratamento de feridas crônicas	25
3.8 Papel do profissional farmacêutico frente às terapias tópicas utilizadas para tratamento de feridas crônicas	26
3.9 Estratégias terapêuticas com a utilização de produtos naturais para o tratamento de feridas diabéticas	27
3.10 Forma farmacêutica hidrogel e sua utilização no tratamento de feridas diabéticas	27
4 METODOLOGIA.....	30
4.1 Local da pesquisa.....	30
4.2 Definição da especificidade da pesquisa	30
4.2.1 Metodologia para seleção da revisão sistemática dos produtos naturais de uso tópico com maior número de publicações utilizadas na cicatrização	31
4.2.1.1 Critério de inclusão dos materiais	32
4.2.1.2 Critério para exclusão dos materiais.....	32
4.3 Pesquisa em bases de patentes de formulações similares aos hidrogéis cicatrizantes.....	32
4.3.1 Critérios para inclusão das patentes.....	33
4.3.2 Critérios para exclusão das patentes	34
4.4 Metodologia utilizada para escolha dos materiais presentes no design do curativo a base de hidrogel contendo extratos naturais de <i>Aloe vera</i> e <i>Allium sativum</i> para o tratamento de feridas diabéticas.	34
4.4.1 Seleção dos extratos de <i>Aloe vera</i> e <i>Allium sativum</i>	34
4.4.2 Seleção dos componentes da base hidrogel.....	34
4.5 Metodologia para estimativa de custo	34

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
5.1 Definição da especificidade da pesquisa	36
5.2 Formulações similares utilizadas no tratamento e na cicatrização de feridas da pele	47
5.3 Composição da formulação	51
5.4 Técnica de preparo da formulação.....	57
5.4.1 Formulação da base de hidrogel	57
5.5 Estimativa de custos das matérias-primas utilizadas no design da formulação	58
5.6 Vantagens da formulação proposta como design de formulação para tratamento de feridas diabéticas	60
6 CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo, correspondendo cerca de 8-20% da massa corporal, sendo considerada a barreira física primária de proteção dos tecidos internos e responsável por várias funções essenciais ao organismo (YAZARLU *et al.*, 2021).

A pele do paciente diabético se apresenta como uma pele seca, associada a descamação, aspereza e vermelhidão e ao surgimento de fissuras, que, pela característica de hiperglicemia nesses pacientes, a pele tornasse mais rígida e altamente fragilizada, devido a alterações das propriedades do colágeno, na qual, os danos ambientais e as lesões provocadas nessa região ocasionam feridas de difícil cicatrização (LI *et al.*, 2020).

As lesões da pele em pacientes diabéticos proporcionam a formação de um microambiente inflamatório de longo prazo, levando ao comprometimento de funções ideais para uma cicatrização normal (ZHENG *et al.*, 2021b).

As feridas crônicas de indivíduos com diabetes mellitus (DM), são as principais causas de amputações não traumáticas do mundo, acarretando sérios problemas clínicos para os sistemas de saúde, custando cerca de 19 bilhões de dólares por ano voltados para o tratamento e manejo dessas lesões (SHIEKH; SINGH; KUMAR, 2020; HU *et al.*, 2021).

As feridas diabéticas se agravam ainda mais quando associadas a infecção do local, e a busca por tratamentos de úlceras infectadas diabéticas continua sendo um grande desafio para o campo da pesquisa devido à alta complexidade que essas estruturas apresentam (LAI *et al.*, 2016).

O desbridamento do local, a terapia de pressão negativa, a utilização de oxigênio hiperbárico, produtos de engenharia de tecido, curativos e autoenxertos e fatores de crescimento, são alternativas utilizadas para alcançar a cicatrização eficiente. (SARI; PURNAWAN; SUTRISNA, 2018). Porém, são tratamentos caros, não estão disponíveis para todos os pacientes e apresentam eficácia variável, além da possibilidade de causar complicações e apresentarem tempo de cicatrização prolongada (KHODAIE *et al.*, 2020).

A necessidade de medicamentos seguros, precisos e econômicos para o uso clínico, tem despertado no campo da pesquisa, a utilização de plantas

medicinais e seus produtos naturais para a resolução desta lacuna existente no tocante ao tratamento de feridas crônicas.

Para tanto, o presente estudo objetiva-se desenvolver um design de formulação a partir de revisão da literatura em bases de pesquisa e bases de patentes, com uma proposta inovadora de um produto tópico contendo fontes naturais com possíveis efeitos desejáveis para a cicatrização de feridas em indivíduos acometidos pela Diabetes mellitus.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Propor um design de formulação para desenvolver um curativo a base de hidrogel contendo extratos naturais de *Aloe vera* e *Allium sativum* para o tratamento de feridas diabéticas após o levantamento de dados em artigos científicos e bases de patentes.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão da literatura sobre feridas de pele e a utilização de formulações de uso tópico contendo produtos naturais para aplicação em pacientes diabéticos;
- Pesquisar e classificar em bases de patentes, as formulações similares contendo ativos naturais desenvolvidos para o tratamento de feridas diabéticas;
- Elaborar um design de formulação para desenvolver um curativo a base de hidrogel voltado para o tratamento de feridas em pacientes diabéticos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 A pele do paciente diabético

A pele é o maior órgão do corpo, correspondendo a cerca de 8-20% da massa corporal, e é considerada a barreira física primária entre o corpo e o meio externo na qual está em contato, sendo responsável pela proteção dos tecidos internos, termorregulação, retenção de fluidos, manutenção do equilíbrio humoral, melhoramento das funções metabólicas, promoção da síntese de vitamina D, além da proteção contra invasão de patógenos exógenos. Todas estas funções da pele são mantidas devido à existência de vários tipos de células organizadas em três camadas: Epiderme, derme e hipoderme (COALSON *et al.*, 2019; ABDON; SOPKO; MILNER, 2020; MA; ZHONG; JIANG, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; YAZARLU *et al.*, 2021).

A pele do paciente diabético exibe funções alteradas, apresentando como uma pele seca, podendo estar associada a descamação, aspereza, vermelhidão e ao surgimento de fissuras, que podem facilitar a entrada de germes e substâncias estranhas na pele, levando a maiores riscos de infecção e ulceração. Alguns fatores como o desequilíbrio de fatores de hidratação natural (FHN) e de lipídeos intercelulares (LI) podem explicar esta pele seca. A hiperglicemia prejudica a proliferação e migração de queratinócitos e a longo prazo, em pacientes diabéticos leva a glicação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. Os produtos desta glicação avançada provoca alterações cutâneas e podem alterar as propriedades do colágeno, tornando a pele mais rígida (LECHNER *et al.*, 2019). A pele do paciente com Diabetes mellitus é altamente fragilizada e os insultos ambientais e danos causados nessa região, causa problemas graves nesses indivíduos, devido as propriedades de não cicatrização das feridas cutâneas (LI *et al.*, 2020).

3.2 Feridas diabéticas da pele

O termo "ferida" refere-se a uma ruptura ou lesão da epiderme, derme ou ambas, ou seja, são rupturas ou lesões da estrutura anatômica e da função ocasionadas em órgãos como a pele (OKUR *et al.*, 2020). Essa ruptura da pele ocorre devido a lesões de causas externas, como algumas infecções, lacerações,

cortes significativos, que dependendo do dano causado, essa lesão pode se estender a outras estruturas do corpo como tecido subcutâneo, músculos e tendões, podendo acometer nervos, vasos e ossos (PRASATHKUMAR; SADHASIVAM, 2021). As feridas causam deficiência física e psicológica e até mesmo a morte, sendo necessário recursos públicos para minimizar esses ocorridos (GETAHUN *et al.*, 2021).

Globalmente as feridas crônicas impõem um fardo notável aos pacientes e aos sistemas de saúde, sendo essas mais frequentemente geradas por mecanismos endógenos devido a uma condição predisponente, comprometendo a integridade dos tecidos dérmicos e epidérmicos em decorrência de síndromes metabólicas, doença vascular periférica, diabetes e até mesmo infecções, que são induzidas por bactérias, impedindo a reepitelização e a síndrome de colágeno, desafiando assim, o processo de cicatrização (HOMAEIGO HAR, BOCCACCINI, 2020; SHEFA *et al.*, 2020;).

O Diabetes mellitus, geralmente acompanha várias complicações a saúde humana e é considerada uma das epidemias mais desafiadoras atualmente (CUI *et al.*, 2021). As feridas diabéticas representam uma preocupação atual de saúde e qualidade de vida, pois data-se que haja a existência de 340 milhões de pessoas com diabetes em todo o mundo, podendo chegar em 2030, a 440 milhões, e ultrapassar 700 milhões em 2045, e podendo causar mais de 1% de mortes deste número a cada ano (LI *et al.*, 2021).

Pessoas com diabetes apresentam o mecanismo de cicatrização de feridas retardado, e esses pacientes diabéticos são mais susceptíveis a desenvolver lesões cutâneas graves, que são acompanhadas de infecções e amputações de membros dependendo da gravidade da complicação (CHEN *et al.*, 2021).

3.3 Feridas crônicas diabéticas: Úlcera de pé diabético e infecção

A úlcera de pé diabético (UPD), frequentemente resulta de neuropatia, e redução da sensação protetora do pé (neuropatia sensorial), levando a lesões repetitivas do tecido traumático. Em segunda instância, essa neuropatia se desenvolve ao estado hipermetabólico induzido por hiperglicemia, hiperlipidemia e formação de espécies reativas de oxigênio e é nesses pacientes que se tem

maior incidência de doença vascular periférica, contribuindo para patogênese e cronicidade dessas úlceras (CHANG *et al.*, 2021).

Estudos epidemiológicos analisaram que 15% das pessoas com Diabetes mellitus podem desenvolver úlcera do pé diabético (YUAN *et al.*, 2021). As feridas diabéticas crônicas são a principal causa de amputações não traumáticas do mundo e como uma das complicações mais prevalentes do Diabetes mellitus, a ulcera do pé diabético, tem o potencial de causar alta morbidade e mortalidade, e é responsável por 85% do número dessas amputações não traumáticas do membro (SHIEKH; SINGH; KUMAR, 2020; SYAUTA *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021a). Na Europa, como consequência do tratamento ineficiente de tais úlceras, anualmente ocorrem até 450.000 amputações de membros inferiores que podem custar até € 2–2,5 bilhões. A estatística para os Estados Unidos da América (EUA), indica 6,5 milhões de pacientes cujo custo anual de tratamento é de até \$ 25 bilhões (HOMAEIGO HAR; BOCCACCINI, 2020).

As feridas diabéticas infectadas por bactérias também são problemas clínicos que custam ao sistema de saúde US \$ 19 bilhões por ano (HU *et al.*, 2021), onde ocorre inibição e retardamento da cicatrização de úlceras de pé diabético (Figura 1), pela presença desses patógenos (HUANG *et al.*, 2020). A infecção bacteriana resulta em oxigenação insuficiente e redução de nutrientes da ferida e torna-se ainda mais acentuada em microambiente com hiperglicemia (ZHAO *et al.*, 2020).

Figura 1: Lesões de úlceras de pé diabético



Fonte: WANG et al., 2021.

No Brasil, apenas os gastos relacionados com amputações de dedos e pés, não contando com os gastos dos procedimentos de amputação devido pequenas lesões infectadas e não tratadas adequadamente, custaram 18,2 milhões de reais

ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo 70% dessas amputações, de pés diabéticos (OTAVIANO *et al.*, 2021).

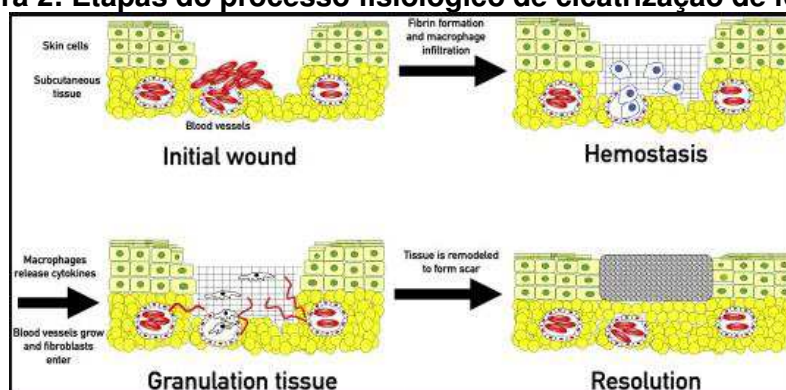
3.4 Processo fisiológico de cicatrização de feridas

A pele quando lesionada, necessita de um reparo rápido do defeito, a fim de promover o fechamento da ferida por meio de fibrose e contração, evitando assim, a perda de sangue e uma possível infecção do local (BUTZELAAR, 2016).

A cicatrização de feridas é um processo biológico crucial, que envolve uma alta complexidade para garantir a regeneração e restauração de tecidos rompidos ou danificados após obter lesões na pele, ou outras regiões do corpo, como os tecidos moles (PRASATHKUMAR; SADHASIVAN, 2021). A cicatrização envolve atividades celulares, moleculares, fisiológicas e bioquímicas e é considerado um processo multifásico, que através de interações coordenadas entre fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, e diversas células buscam a epitelização do tecido (ZHONG *et al.*, 2021). A matriz extracelular (MEC) detém um importante papel na cicatrização de feridas, atuando como um suporte arquitetônico e desempenhando diversas atividades relacionadas a diferenciação e proliferação celular (TEOCHARIS *et al.*, 2016).

Hemostasia, inflamação, replicação e remodelação ou resolução de tecidos (Figura 2), são os quatro estágios simultâneos e fortemente interconectados da cicatrização de feridas.

Figura 2: Etapas do processo fisiológico de cicatrização de feridas



Fonte: COALSON *et al.*, 2019.

Embora algo cronológico, as diferentes fases se sobrepõem, e cada fase tem implicações importantes para as outras. Pequenos distúrbios podem ter consequências importantes (COALSON *et al.*, 2019).

3.4.1 Fase de hemostasia

É considerado o primeiro estágio da cicatrização da ferida, ocorrendo imediatamente a lesão, que tem como finalidade, minimizar os danos através de vasoconstricção, redução do fluxo sanguíneo e aglomeração de plaquetas, limitando o sangramento e iniciando a sinalização de citocinas (YAZARLU *et al.*, 2021).

3.4.2 Fase de inflamação

Após lesão dos vasos sanguíneos, o processo inflamatório se dá pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, peptídeos catiônicos, proteases, espécies reativas de oxigênio e fatores de crescimento, possibilitando a limpeza da ferida. Após o controle do sangramento, ocorre infiltração das células inflamatórias para a ferida como macrófagos e neutrófilos, que irá controlar o sangramento e a prevenção de infecção bacteriana, e possibilitar a fagocitose de bactérias e tecidos danificados (EL-ASHRAM *et al.*, 2021).

3.4.3 Fase proliferativa

A fase proliferativa representa a angiogênese, epitelização e formação da matriz extracelular (MEC), que é formada da desgranulação das plaquetas. A contração da ferida se dá pela resposta dos fibroblastos ao fator de crescimento derivado de plaquetas para produção de colágeno e essas mesmas células, são responsáveis por secretar o fator de crescimento derivado de queratinócitos, estimulando a epitelização dos mesmos além das células endoteliais produzirem fatores de crescimento para promover o crescimento interno dos vasos sanguíneos (CHILDS; MURTHY, 2017).

3.4.4 Fase de remodelação

A fase de remodelação é a fase final do processo, podendo se estender por um ano e dependendo da gravidade, pode se estender por mais tempo. Esta fase é caracterizada pela diminuição da quantidade de células e da vasculatura, além de garantir a resolução do tecido de granulação e da formação de cicatrizes, evitando assim, a formação de queloides, cicatrizes hipertróficas e até mesmo de feridas crônicas em decorrência da degradação excessiva da MEC (LAS HERAS *et al.*, 2020).

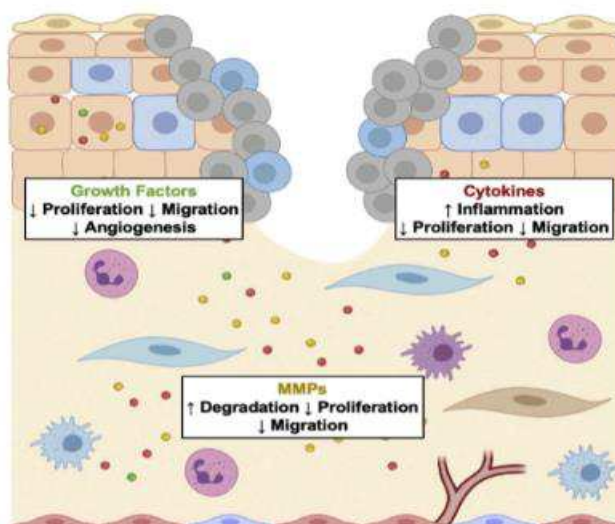
3.5 Fisiopatologia das feridas crônicas diabéticas

Em feridas diabéticas há um grande número de infiltração de células inflamatórias na derme e vasos circundantes que ocorre pela liberação de citocinas pró-inflamatórias no tecido da ferida. É por este motivo que se cria um microambiente inflamatório de longo prazo, levando ao comprometimento de funções ideais para uma cicatrização normal, como o comprometimento da migração e proliferação de fibroblastos e células endoteliais vasculares (ZHENG *et al.*, 2021a).

Nessas feridas crônicas, têm como características também, níveis desregulados de fatores de crescimento, difícil reepitelização, aumento das atividades das proteases, angiogênese prejudicada e distúrbios a nível celular, como por exemplo, alterações fenotípicas de neutrófilos, e potencial migratório de queratinócitos prejudicado, fazendo com que essas células não ajudem o processo de fechamento do local (LAS HERAS *et al.*, 2020).

A figura a seguir (Figura 3), representa os processos descritos acima, quanto aos eventos fisiopatológicos ocorridos em feridas crônicas.

Figura 3: Fisiopatologia das feridas crônicas



Fonte: PULIDO, VELARDE, ALIMIRAH, 2021.

É comum neste ambiente de ferida crônica que haja suprimento insuficiente de sangue, tecido necrótico, infecção subjacente, trauma persistente, neoplasia e altos níveis de metaloproteínas da matriz, que faz com que se estenda o estágio inflamatório da cicatrização, recrutando persistentemente, células de defesa como macrófagos e neutrófilos para o leito da ferida (DE LIMA *et al.*, 2018).

3.6 Tratamento das feridas crônicas diabéticas

Doenças crônicas diabéticas, em especial, as úlceras de pé diabético, quando não tratadas, apresentam carga significativa de doenças, com amputação de membros inferiores, sendo 15 vezes mais comum em pessoas diabéticas, do que em não diabéticos, com números alarmantes ao nível mundial de amputações de 2 membros inferiores a cada minuto (KHODAIE *et al.*, 2020).

O tratamento de úlceras diabéticas continua sendo um grande desafio, devido ao complexo meio de cicatrização que essas feridas crônicas apresentam. Este tratamento normalmente inicia-se com o desbridamento do local, em que o tecido necrótico ou detritos são removidos do local da ferida, a fim de melhorar a cicatrização do tecido existente (LAI *et al.*, 2016). Além do desbridamento, em países desenvolvidos, geralmente usam terapias avançadas para o tratamento dessas feridas, como terapia de pressão negativa, oxigênio hiperbárico, produtos de engenharia de tecido, curativos e autoenxertos e fatores de crescimento para acelerar a cicatrização (SARI; PURNAWAN; SUTRISNA, 2018). Outras alternativas como a redução da infecção, controle de peso e educação do paciente, podem oferecer algum alívio da dor e podem ajudar a prevenir infecções (OUYANG *et al.*, 2020).

Porém, esses tratamentos utilizados para este público, são frequentemente caros, mostram eficácia variável e não estão disponíveis para todos os pacientes, principalmente nos países em desenvolvimento, além da possibilidade de causar complicações e de apresentarem tempo de cicatrização prolongada (SARI; PURNAWAN; SUTRISNA, 2018; KHODAIE *et al.*, 2020).

No Brasil, o sistema público de saúde, conhecido como SUS, não tem atendido pacientes para realização da terapia utilizando oxigênio hiperbárico justamente pelo seu alto custo, sendo esse serviço disponível apenas em consultórios particulares com acesso restrito a quem pode pagar, na qual, para pacientes diabéticos com pequenas feridas nos pés, o acesso a este tratamento, é ainda mais difícil e limitado no país (OTAVIANO *et al.*, 2021).

Estima-se que entre 70% e 80% da população mundial dependa de medicamentos à base de fontes naturais para o tratamento de doenças, onde, a maioria desses pacientes, recorrem a medicamentos produzidos naturalmente, que se acredita estarem prontamente disponíveis e acessíveis para uma variedade de condições de saúde (EL-ASHRAM *et al.*, 2021). Como tal, medicamentos mais eficazes com menor custo são altamente necessários para o

tratamento e gerenciamento de feridas crônicas diabéticas, visto que são opções terapêuticas simples e realistas quando não há outras alternativas (KHODAIE *et al.*, 2020).

Desta forma, denota-se a importância da pesquisa de formulações tópicas em que se utilizem produtos naturais, utilizados para o tratamento de úlceras diabéticas, com o foco voltado para forma farmacêutica hidrogel.

3.7 Medicamentos utilizados para tratamento de feridas crônicas

Para controlar as complicações das feridas crônicas, diferentes estratégias terapêuticas têm sido empregadas, sendo uma delas, a utilização de medicamentos tópicos para manipular o processo de cicatrização ou melhorar o ambiente da ferida para promover cura do local (LEISE, 2018). No quadro 1, são listados alguns medicamentos de uso tópico encontrados no Brasil, empregados para tratamento de feridas crônicas.

Quadro 1 - Medicamentos de uso tópico disponíveis no Brasil para o tratamento de feridas crônicas.

Medicamento	Forma Farmacêutica	Composição	Indicação Terapêutica
Regranex 0,01% Gel	Gel	Beclapermin 0,01%, carmelose sódica, cloreto de sódio, acetato de sódio, ácido acético glacial, metilparabeno, propilparabeno, metacresol, cloridrato de lisina, água.	Úlceras profundas, neuropáticas, crônicas, diabéticas.
Curatec Hidrogel com Alginato	Hidrogel	Alginato de cálcio e sódio, propilenoglicol, carbômero 940, trietanolamina, conservantes, carboximetilcelulos e e água purificada	Úlceras venosas, arteriais e por pressão, queimaduras de segundo grau.
Nu-Gel®	Hidrogel	Alginato de sódio 3%, propilenoglicol e água.	Feridas Crônicas, feridas necróticas e esfacelo.

Suprasorb® G	Hidrogel	Carboximetilcelulose, Propilenoglicol e Água	Feridas profundas secas levemente exsudativas com tecido necrótico
Fibrase®	Pomada	Fibrinolizina 1U Desoxirribonucleas e 666 U, Crooranfenicol 10mg e petrolato base.	Queimaduras, úlceras e feridas infectadas
Dermazine®	Creme	Sulfadiazina de prata 1% micronizada, álcool cetosteárico, álcool cetosteárico etoxilado, metilparabeno, propilparabeno, vaselina, propilenoglicol e água purificada	Feridas infectadas: Queimaduras, úlceras de perna, escaras de decúbito, feridas cirúrgicas
Irujol mono®	Pomada	Colagenase 1,2 U parafina líquida e vaselina	Feridas, úlceras e lesões necróticas

Fonte: Próprio autor, 2021

O quadro acima apresenta as principais informações contidas nas bulas online dos respectivos medicamentos, com destaque para a forma farmacêutica, a composição e a indicação terapêutica, na qual, um bom agente de cicatrização de feridas deve encurtar o tempo de cicatrização e minimizar as consequências indesejáveis (FAZIL; NIKHAT, 2020).

3.8 Papel do profissional farmacêutico frente às terapias tópicas utilizadas para tratamento de feridas crônicas

As terapias tópicas têm se mostrado insatisfatórias, e atualmente, há apenas um medicamento aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) dos EUA. O Becaplermin 0,01% citado no quadro acima (Quadro 1), é um gel composto de fator de crescimento derivado de plaquetas humano recombinante (Regranex) e tem sido utilizado para o tratamento de pacientes com UPD, porém, um ensaio de fase IV pós-comercialização não conseguiu demonstrar a eficácia do tratamento do gel (HESSELER; SHYAM, 2019).

Evidencia-se assim, a grande importância do profissional farmacêutico quanto ao discutido acima. O profissional farmacêutico é responsável por realizar

esses estudos, movendo a pesquisa laboratorial pré-clínica, através da análise dos resultados clínicos para avaliar a segurança, e estimar a eficácia de medicamentos tópicos utilizados para cura de UPD. Esses resultados adquiridos por grupos de pesquisadores farmacêuticos estabelecem novos paradigmas de tratamento e perfil de segurança desses medicamentos, conseguindo respostas importantíssimas sobre possíveis complicações, ou até mesmo, respostas que proporcionem a retirada do medicamento do mercado (PEREIRA *et al.*, 2021).

3.9 Estratégias terapêuticas com a utilização de produtos naturais para o tratamento de feridas diabéticas

A necessidade de encontrar promotores de cicatrização de feridas seguros, precisos e econômicos para o uso clínico é essencial, e esta necessidade, faz com que as plantas medicinais e seus produtos naturais sejam utilizados para curar feridas agudas e crônicas, dispondo de ingredientes naturais que se tornaram extremamente essenciais como medicamentos complementares (FANA *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, houve um crescimento exponencial no campo da fitoterapia devido a origem natural e menor efeito colateral desses recursos, onde vários medicamentos fitoterápicos e tradicionais oferecem potenciais candidatos ao tratamento que podem ser considerados para o desenvolvimento de novas terapêuticas contra várias doenças (PAWAR *et al.*, 2016).

Considerando as formas de tratamento disponíveis, apenas 1-3% dos medicamentos modernos são usados para o tratamento de feridas e doenças de pele, enquanto cerca de um terço de todos os medicamentos fitoterápicos são usados para essas finalidades (DE MOURA *et al.*, 2021).

Plantas com capacidades antimicrobianas e anti-inflamatórias promovem a cicatrização de feridas ao formarem uma barreira contra infecção, especialmente contra micróbios como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), e podem apresentar também, compostos com efeitos antioxidantes que irão inibir a peroxidação lipídica e prevenir danos às células, aumentando assim, a resistência fibrilar do colágeno (GETAHUN *et al.*, 2021).

3.10 Forma farmacêutica hidrogel e sua utilização no tratamento de feridas diabéticas

Os hidrogéis geralmente são definidos como uma rede polimérica reticulada, sendo essas, redes macromoleculares hidrofílicas, com a capacidade de reter uma grande quantidade de água em sua estrutura porosa (GARCÍA *et al.*, 2016; GIULIANO; FRESTA; COSCO, 2021). São estruturas tridimensionais de polímeros e podem ser feitos de praticamente qualquer polímero solúvel em água, abrangendo uma ampla gama de composições químicas e propriedades físicas em massa (DUDHIPALA; YOUSSEF; BANALA, 2020). Além de sua fácil aplicação e remoção, permitem o uso de vários polímeros baratos aprovados pela FDA (SAMPATHKUMAR; TAN; LOO, 2020).

Os hidrogéis são de particular interesse no reparo de feridas por causa da excelente biocompatibilidade e potencial para liberação controlada do medicamento, apresentando estruturas mais flexíveis, não antigênicas, permeáveis ao vapor de água e formam uma cobertura protetora que impedem a infecção (ABDELKADER *et al.*, 2016). Além disso, essas estruturas apresentam facilidade de formulação, possuem características bioadesivas e oclusivas que resultam em melhor absorção, e detêm estrutura capaz de acomodar o complexo de inclusão (GARG; AHMAD; HASSAN, 2021).

A pele possui propriedades de barreira altamente eficientes, que frequentemente dificultam a administração dos medicamentos tópicos através dela. Neste contexto, a forma farmacêutica (FF) hidrogel representa uma solução primária para proteger essas formulações. Sua consistência macia, com a capacidade de intumescimento, os torna candidatos para aplicações tópicas. Além disso, possuem texturas agradável, não cria nenhum resíduo oleoso na pele em comparação aos cremes e pomadas (PAOLICELLI *et al.*, 2017).

A escolha desta FF para desenvolver o design da formulação não está voltada apenas as suas características estruturais e as suas funcionalidades quando interagem com a pele, mas também, aos efeitos benéficos que essas estruturas podem trazer aos pacientes acometidos com feridas crônicas diabéticas.

Os hidrogéis podem auxiliar no processo de desbridamento autolítico que geralmente é utilizado para o tratamento de úlceras diabéticas, preparando o leito da ferida para uma melhor cicatrização, como é o caso das formulações contendo alginato (LAI *et al.*, 2016).

A partir do exposto, criou-se um interesse de propor um design de uma formulação utilizando produtos naturais incorporados em base hidrogel, na qual, suas características e funcionalidades possam trazer benefícios aos pacientes diabéticos, principalmente, aqueles portadores de feridas crônicas. Para isso, foi realizada uma pesquisa de produtos tópicos em bases de pesquisa e em bases de patentes, com o foco voltado para formulações contendo ativos naturais encontrados facilmente no Brasil, com metodologia de produção de baixo custo.

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura voltada para pesquisa e análise de informações em bases nacionais e internacionais, buscando-se auxiliar na definição da especificidade da pesquisa e no embasamento de informações relevantes que sirvam como base de construção para o desenvolvimento de um design de formulação de um produto de uso tópico contendo ativos naturais para cicatrização de feridas, seguindo o fluxograma: Identificação, triagem, elegibilidade e inclusão (OSTERWALDER; PIGNEUR, 2011).

4.1 Local da pesquisa

O estudo foi realizado através do acesso remoto ao conteúdo assinado do portal periódicos disponível para a Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), obtendo-se acesso gratuito a todas as publicações das bases de pesquisa utilizada.

4.2 Definição da especificidade da pesquisa

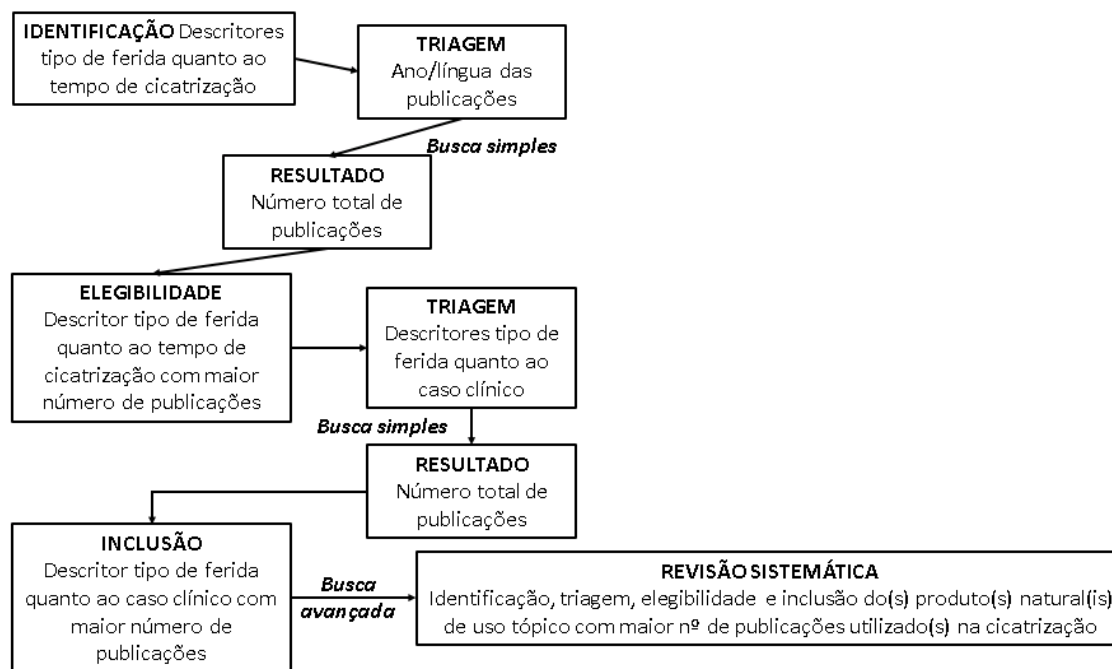
O ponto de partida para elaboração do referido estudo abrange a temática sobre a utilização de meios curativos para cicatrização de feridas, com o enfoque voltado para trabalhar com produtos naturais e forma farmacêutica de uso tópico hidrogel. Para seleção do tipo de ferida e do caso clínico do paciente, foi realizado de forma sistemática, a busca de materiais nas bases de dados *Periódicos CAPES*, *ScienceDirect*, *PubMed*, *Scielo* e no periódicos *Nature*. Para triagem das publicações, foi utilizado como critério de inclusão, artigos científicos publicados entre os anos de 2016 a 2021 e publicados na língua portuguesa e inglesa.

Para definir o tipo de ferida a ser tratada pelo design de formulação, foram utilizados os seguintes descritores: 1) ferida aguda 2) ferida crônica. Foi realizada uma busca simples nessas bases de dados para se ter como resultado, o número total de publicações.

A elegibilidade do tipo de ferida quanto ao tempo de cicatrização (aguda ou crônica) foi dada para o descritor com maior número de publicações. Com base no descritor elegível, foi realizada uma segunda triagem utilizando descritores relacionados, para selecionar o perfil clínico do paciente na qual a proposta de formulação será desenvolvida.

Com a seleção do descritor tipo de ferida quanto ao caso clínico, também levando como critério, o maior número de publicações, conforme mostrado no diagrama a seguir (Diagrama 1), foi realizada em seguida, uma busca avançada, sobre a utilização de produtos naturais de uso tópico para cicatrização de feridas para seleção do material utilizado a fim auxiliar no desenvolvimento da formulação.

Diagrama 1: Metodologia para a seleção do tipo de ferida a ser tratada pela formulação design de hidrogel contendo *Aloe vera* e *Allium sativum*



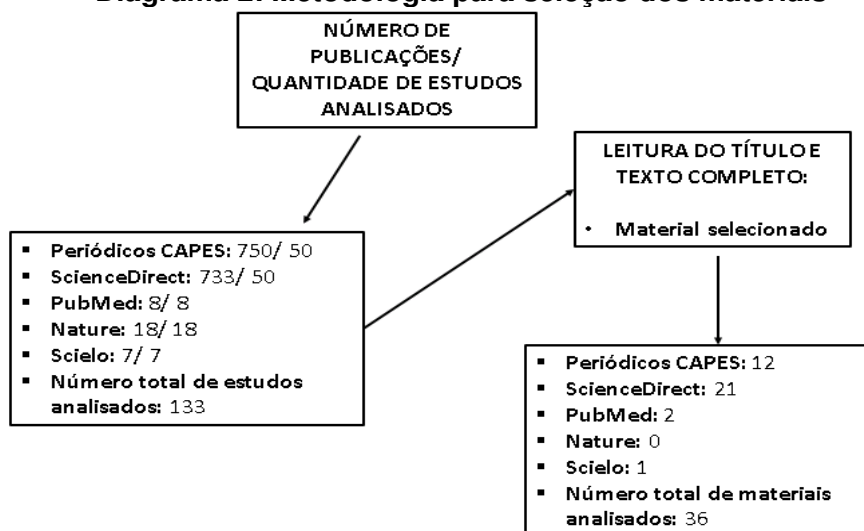
Fonte: Autoria própria, 2021.

4.2.1 Metodologia para seleção da revisão sistemática dos produtos naturais de uso tópico com maior número de publicações utilizadas na cicatrização

Para a busca das publicações, foi utilizado o descritor “produto natural de uso tópico” combinado com o tipo de ferida quanto ao caso clínico do paciente.

A partir das bases de dados analisadas, foram recuperados 1.516 estudos (artigos científicos). Pela quantidade de publicações, realizou-se a leitura do título e texto completo, com limitação máxima de 50 publicações por periódico.

A distribuição do material selecionado está evidenciada no diagrama 2.

Diagrama 2: Metodologia para seleção dos materiais

Fonte: Autoria própria, 2021.

4.2.1.1 Critério de inclusão dos materiais

- Informações com os seguintes descritores: Ativos naturais, ativos naturais com propriedades cicatrizantes, produtos tópicos contendo ativos naturais, produtos tópicos contendo ativos naturais para cicatrização.
- Publicações com os seguintes descritores acima, com origem no país Brasil.

4.2.1.2 Critério para exclusão dos materiais

- Falta de informações sobre ativos naturais;
- Produtos naturais não sendo de uso tópico;
- Produtos naturais não sendo para cicatrização de feridas da pele.

4.3 Pesquisa em bases de patentes de formulações similares aos hidrogéis cicatrizantes

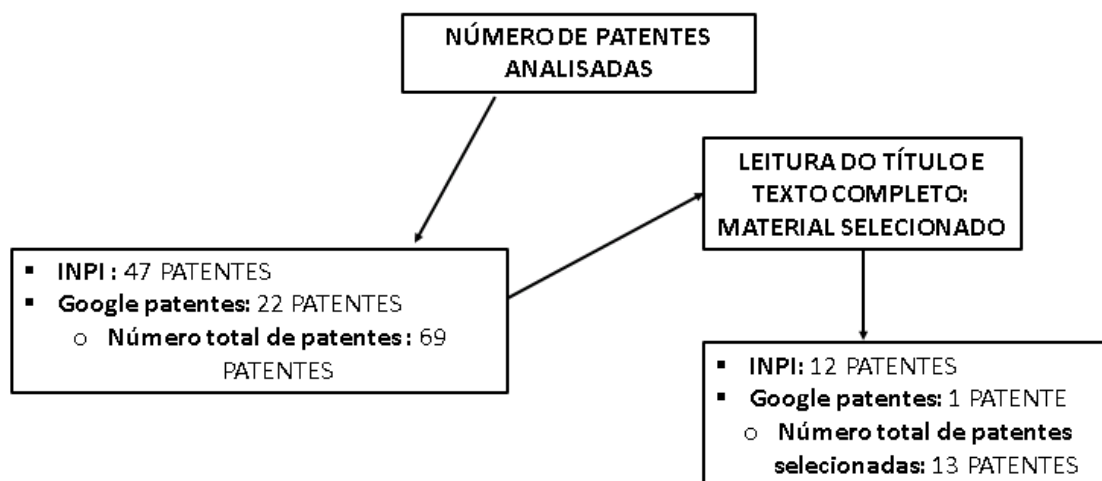
Após seleção do tipo de ferida, quanto ao tempo de cicatrização e quanto ao estado clínico do paciente, além da revisão sistemática dos produtos naturais cicatrizantes, necessitou-se adquirir conhecimento relacionado a quais

formulações tópicas estão sendo estudadas e desenvolvidas para o tratamento de lesões crônicas, envolvendo produtos naturais.

Para aquisição dessas informações, foi realizada uma busca de materiais nas bases de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e Google patentes. O foco foi dado em pedidos de patentes nacionais, não estendendo para busca em patentes estrangeiras, pois a finalidade era analisar patentes contendo produtos naturais encontrados no Brasil, facilitando e auxiliando ainda mais na escolha dos componentes do design de formulação e analisar metodologias utilizadas nessas patentes compatíveis com o alcance do estudo, a fim de desenvolver o estado da técnica da formulação, propondo uma metodologia simples de preparo.

Para a identificação, foram utilizados os seguintes descritores: 1) Produto natural tópico, 2) Cicatrização de feridas, 3) Hidrogel para cicatrização de feridas. Foi utilizado como critério para triagem, patentes publicadas na língua portuguesa, nos anos de 2016 a 2021. O número de patentes analisadas e a quantidade de material selecionado está descrito no diagrama a seguir.

Diagrama 3: Pesquisa em bases de patentes de formulações similares aos hidrógeis cicatrizantes



Fonte: Autoria própria, 2021.

4.3.1 Critérios para inclusão das patentes

- Patentes com os seguintes descritores: Ativos naturais, formas farmacêuticas de uso tópico e cicatrização de feridas da pele.
- Estudos com depósito de pedido de patente nacional.

4.3.2 Critérios para exclusão das patentes

- Patentes: Não sendo para uso tópico e cicatrização de feridas da pele, que não constaram metodologia de formulação e com acesso restrito ao material.
- Duplicação de patentes nas bases analisadas

4.4 Metodologia utilizada para escolha dos materiais presentes no design do curativo a base de hidrogel contendo extratos naturais de *Aloe vera* e *Allium sativum* para o tratamento de feridas diabéticas.

Foi realizada uma busca de excipientes no banco de dados de materiais do *site* UI Prospector para o desenvolvimento do design da formulação. Para a busca dos ativos naturais, o descritor utilizado foi o nome científico do vegetal e para os demais componentes da formulação referente à base hidrogel foram utilizados descritores na língua inglesa.

4.4.1 Seleção dos extratos de *Aloe vera* e *Allium sativum*

Os extratos de *Aloe vera* (AV) e *Allium sativum* foram selecionados e incluídos no estudo após a seleção e análise dos artigos científicos. Realizou-se a busca no *site* UI Prospector, utilizando como descritor, o nome científico desses vegetais, para a escolha desses ingredientes naturais. O critério de escolha desses ingredientes foi voltado para aqueles produtos orgânicos obtidos por processos de extração, que utilizaram como material a folha do *Aloe vera* e o bulbo do *Allium sativum*, com a finalidade de aquisição de produtos que preservassem os ingredientes ativos presentes nesses vegetais e mantivessem suas propriedades.

4.4.2 Seleção dos componentes da base hidrogel

Levando em consideração que a forma farmacêutica hidrogel detêm características hidrofílicas e que em sua formulação, estão presentes principalmente, agentes gelificantes, umectantes e conservantes, foram pesquisados no *site* do UI Prospector, utilizando esses descritores na língua inglesa para a escolha desses componentes que irão ser utilizados para formulação da base hidrogel. Os excipientes selecionados, além de garantir as suas respectivas funções, optaram-se também por produtos que pudessem trazer algum benefício a mais para a formulação.

4.5 Metodologia para estimativa de custo

Para uma estimativa de custos das matérias-primas presentes no design da formulação, foi realizada uma pesquisa nos *sites online*: Engenharia das essências, Império das essências, Mundo dos óleos e Mercado livre. A busca foi realizada a fim de avaliar o preço das matérias-primas inclusas no estudo que são disponibilizadas por outros fabricantes, e verificar se a proposta de design da formulação se apresenta como uma alternativa de baixo custo (FALCÃO, 2021).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Definição da especificidade da pesquisa

Nos dias atuais, pesquisas médicas voltadas para a cura do câncer ou no desenvolvimento de novas vacinas contra vírus, como HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) ou Coronavírus, apresentam hoje em dia, bastante relevância, porém, as feridas crônicas são problemas de saúde que podem parecer brandos, mas apresentam um impacto significativo na sociedade, tanto pelo grande número de pessoas que são acometidas, como pelos altos custos econômicos causados aos sistemas de saúde e aos países como um todo (GUEMBE-GARCÍA *et al.*, 2021).

Esta problemática é explicada pelo fato de milhões de pessoas sofrerem com a perda de pele causada por fatores físicos e químicos excessivos ou doenças, provocando feridas de difícil cicatrização, podendo ou não está infectada (FALCONE *et al.*, 2021). Essas feridas fazem parte de uma epidemia silenciosa que assola a população mundial e vem crescendo cada vez mais, com uma estimativa de cerca de 2% da população podendo desenvolver uma lesão grave durante a vida (FERRIOL; MORÁN, 2021). Desta forma, cria-se um interesse e uma necessidade de pesquisa sobre a temática em questão.

Para identificação do tipo de ferida na qual a formulação será desenhada, foram atribuídos descritores levando em consideração o tempo de cicatrização dessas lesões. Os descritores: “ferida aguda” e “ferida crônica” estão evidenciadas no quadro a seguir (Quadro 2).

Quadro 2: Triagem da literatura entre os anos 2016 e 2021 quanto ao tipo de ferida classificada pelo tempo de cicatrização: busca simples nas línguas portuguesa e inglesa.

Descritores	Bases de pesquisa × número de publicações				
	<i>Periódicos CAPES</i>	<i>ScienceDirect</i>	<i>Nature</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scielo</i>
PORTUGUÊS					
Ferida	499	258	0	74	206
Ferida Aguda	34	60	0	0	7
Ferida Crônica	67	67	0	3	13

INGLÊS					
Wound	242.752	156.853	11.152	271.349	888
Acute Wound	52.733	50.174	3.173	27.074	52
Crhonic Wound	61.494	54.893	3.646	22.690	89

Fonte: Próprio autor, 2021

Conforme o quadro 2 existe um número elevado de publicações sobre a temática tipo de ferida nos últimos cinco anos, sendo possível identificar o interesse e a necessidade do design de formulação aplicado ao tipo de ferida quanto ao tempo de cicatrização. Essa explicação consiste pelo fato de milhões de pessoas serem acometidas mundialmente por problemas na pele, uma vez que vários fatores estão inter-relacionados para que isso aconteça (QIU *et al.*, 2021). Estima-se que aproximadamente 8 milhões de pessoas são afetadas por feridas em todo o mundo (FALCONE *et al.*, 2021).

A superioridade numérica de publicações na língua inglesa, comparada com o número de publicações na língua portuguesa é exorbitante (Quadro 2). Isso ocorre, pois o inglês tornou-se a língua predominante para disseminação de novos conhecimentos acadêmicos, principalmente em publicações científicas, como artigos em periódicos, sendo bastante utilizado nas ciências biológicas e da saúde, na qual, é interpretada pelas instituições acadêmicas como a “língua franca”, facilitando assim, o conhecimento translacional; uma vez que, é o idioma dos países mais ricos no cerne da produção científica, a linguagem das revistas mais bem-conceituadas e a linguagem dos sistemas de avaliação e recompensa, não sendo diferente no contexto brasileiro, na qual os critérios para classificação da revista ou de artigos de excelência nacional, seja a publicação neste idioma (FUZA, 2017).

A quantidade de publicações nesta língua, detém maior influência de acordo com a prevalência e a quantidade de pessoas que são afetadas por este problema, em países estrangeiros. No Reino Unido, 600 milhões de libras por ano são consumidos para o tratamento de ulcerações de longa duração e a problemática de lesões de pele na Austrália é extremamente substancial, com aproximadamente 200 mil australianos apresentando úlceras problemáticas em

qualquer período, e nos Estados Unidos da América (EUA) gastam-se 9 bilhões de dólares anualmente, apenas em produtos para revisão de feridas, podendo aumentar ainda mais essas estatísticas, isto porque, a incidência de diabetes nos EUA tende a aumentar em 50%, podendo causar 30% de mortes deste número, até 2030 (KUMAR; BEHL; CHADNA, 2020).

Ainda no quadro 2, como visto, existe uma proeminência entre o número de publicações na temática feridas crônicas, comparado com a temática feridas agudas, tanto na língua inglesa, como na língua portuguesa. As feridas crônicas são consideradas um problema de saúde comum, representando um ônus substancial para o sistema de saúde, associados a altos custos de tratamento, comprometendo a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos, e apresentando significativos índices de morbidade e mortalidade (JENSEN *et al.*, 2021; LOU *et al.*, 2021).

A cronicidade das feridas está interligada a fatores sistêmicos, desnutrição, obesidade, infecção, diabetes mellitus, depressão imunológica e doenças autoimunes (FERRIOL, MORÁN, 2021; SMET *et al.*, 2021). A prevalência dessas feridas é estimada entre 1 e 2% em países de alta renda, afetando 2% de toda a população estadunidense, com dados semelhantes relatados em países europeus, podendo aumentar este número e se tornar mais prevalente a medida que a população envelhece (DWIVEDI *et al.*, 2019).

Projeções indicam que o Brasil apresentou cerca de 28,3 milhões de idosos em 2020, podendo chegar em 64 milhões até 2050, na qual, algumas doenças como hipertensão e diabetes, que resultam em 70% das mortes do país associadas às demais doenças não transmissíveis (DCNT), e o próprio envelhecimento da população brasileira, são fatores que podem levar ao agravamento e a cronicidade dessas lesões (BEZERRA *et al.*, 2020).

As feridas crônicas resultam no maior gasto médico entre todas as doenças de pele humana, e as mais prevalentes são: úlceras venosas, úlceras de pressão, úlceras arteriais, úlceras diabéticas, úlceras de queimaduras e úlceras de infecção (LOU *et al.*, 2021).

Após a primeira triagem, onde o descritor “ferida crônica” foi elegível e incluído na pesquisa devido ao maior número de publicações (língua portuguesa e inglesa), uma segunda triagem foi realizada para eleger e incluir na pesquisa o tipo de ferida quanto ao caso clínico do paciente (Quadro 3).

Quadro 3: Triagem de descritores quanto à ferida crônica classificada pelo caso clínico do paciente entre os anos 2016 e 2021: busca simples nas línguas portuguesa e inglesa.

Descritores	Bases de pesquisa × número de publicações				
	<i>Periódicos CAPES</i>	<i>ScienceDirect</i>	<i>Nature</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scielo</i>
PORTUGUÊS					
Úlcera de pressão	99	39	0	5	73
Úlcera arterial	196	938	6	5	20
Úlcera venosa	72	531	0	8	42
Úlcera diabética	27	186	0	12	4
Úlcera de queimaduras	3	2	0	0	2
Úlcera de infecção	43	60	0	1	30
INGLÊS					
Pressure ulcer	8.745	11.957	545	3.637	139
Arterial ulcer	5.913	9.236	184	2.270	22
Venous ulcer	6.414	9.307	0	1.427	68
Diabetic ulcer	9.959	10.343	955	5.509	61
Burn ulcer	2.062	5.815	57	772	80
Infection ulcer	20.558	31.647	0	11.046	366

Fonte: Próprio autor, 2021

O quadro 3 apresenta seis descritores, tanto na língua portuguesa como na língua inglesa, utilizados para identificar o caso clínico do paciente, tomando como base o tipo de ferida classificada anteriormente. Os descritores identificados foram: 1) úlcera de pressão 2) úlcera arterial 3) úlcera venosa 4) úlcera diabética 5) úlcera de queimaduras 6) úlcera de infecção. Esses descritores foram pesquisados nas bases de dados *Periódicos CAPES*, *ScienceDirect*, *PubMed*, *Nature* e *Scielo*, utilizando como triagem, artigos científicos publicados entre os

anos de 2016 a 2021, sendo avaliados pela quantidade de publicações de cada descritor e eleitos aqueles com o maior número de publicações.

Como mostrado no quadro 3, ao realizar a triagem dos descritores, observou-se um maior número de publicações referente às úlceras de infecção. A infecção da ferida é uma das complicações mais comuns, causando complicações microbianas, incluindo infecções locais ou evidentes, cicatrização retardada e disseminação de germes multirresistentes (ILAVENIL *et al.*, 2016).

Além das úlceras de infecção, se destacou-se também pelo número de publicações, as úlceras diabéticas (Quadro 3). O diabetes tornou-se uma das principais doenças comuns que ameaçam a saúde pública mundial, podendo chegar ao número de 440 milhões de pessoas portadoras desta doença até 2030, sendo 11 milhões de pessoas diabéticas neste ano no Brasil (BEZERRA *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2021). Nos Estados Unidos mais de 30 milhões de indivíduos jovens tem diabetes e mais de 34% da população adulta são pré-diabéticos (SPENCE *et al.*, 2021).

As úlceras diabéticas representam o tipo mais comum e prevalente de feridas crônicas, mais especificamente, resultando em complicações graves, como úlceras de pé diabético (LOU *et al.*, 2021). Infecções bacterianas nesses indivíduos levam a infecções profundas e sistêmicas, ocasionando assim, altos custos associados ao atendimento ambulatorial, hospitalar e comunitário, causando fardos significativos aos sistemas de saúde (HU *et al.*, 2021).

O resultado obtido nesta triagem, evidenciado com os levantamentos de dados descritos acima, faz com que se descreva o paciente alvo para design da formulação: Paciente diabético, acometido por úlceras diabéticas infectadas. Com o intuito de avaliar o tratamento dessas lesões e já aplicando no design da formulação proposta neste trabalho, foi realizado uma revisão sistemática de busca avançada (Quadro 4), combinando o tipo de ferida quanto ao caso clínico do paciente e o descritor “produto natural de uso tópico”, sendo utilizado os critérios descritos na metodologia.

Quadro 4: Revisão sistemática da literatura entre os anos 2016 e 2021 quanto à cicatrização de feridas crônicas, incluindo como descritor “produto natural de uso tópico”: busca avançada com o operador booleano “and” (todos os termos) nas línguas portuguesa e inglesa.

Descritores	Bases de pesquisa × número de publicações				
	<i>Periódicos CAPES</i>	<i>ScienceDirect</i>	<i>Nature</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scielo</i>
PORTUGUÊS					
Úlcera infectada x Produto natural de uso tópico	1	6	0	0	0
Úlcera diabética x Produto natural de uso tópico	4	6	0	0	0
Úlcera diabética infectada x Produto natural de uso tópico	7	3	0	0	0
INGLÊS					
Infected ulcer x Natural product for topical use	290	282	10	2	1
Diabetic ulcer x Natural product for topical use	229	241	6	4	4
Infected diabetic ulcer x Natural product for topical use	219	195	2	2	2

Fonte: Próprio autor, 2021

A ampla gama de alternativas terapêuticas e recursos usados para tratar lesões da pele, na prática, parecem ser insuficientes, visto que, aproximadamente 80% das amputações de membros inferiores no Brasil envolvem indivíduos com doença vascular periférica ou diabetes, ocasionado pela não cura dessas lesões nesses pacientes (ROSA *et al.*, 2019).

A dificuldade encontrada na resolução e fechamento de feridas crônicas, e o alto custo dos tratamentos realizados, fez com que, a busca por novos

tratamentos ou medicamentos que possam melhorar a cicatrização dessas feridas seja uma meta do campo da pesquisa (AMORIM *et al.*, 2017).

O uso de plantas medicinais para o tratamento de feridas cutâneas em diabéticos, devido aos componentes encontrados nessas estruturas vegetais, tem aumentado ainda mais, visto que, esses componentes como flavonoides, polifenóis e alcaloides podem atuar em diferentes vias metabólicas envolvidas no reparo (SARANDY *et al.*, 2017). Esses produtos naturais têm sido investigados como fonte alternativa de fármacos que modulam o processo inflamatório, em menor tempo e causam complicações mínimas (CORRÊA *et al.*, 2017).

No quadro 4, se destaca com um grande número de publicações na língua inglesa sobre a utilização de produtos naturais de uso tópico para o tratamento dessas feridas, o banco e dados *ScienceDirect* e principalmente a base de dados *Periódicos CAPES*. Esta base de dados apresenta um considerável número de periódicos nacionais para acesso, sendo possível avaliar a grande variedade de plantas medicinais existentes no Brasil, visto que, Devido ao histórico do uso de plantas pela população brasileira e pela vasta fonte de moléculas bioativas, determinadas espécies apresentam potencial para o uso comercial no tratamento dessas patologias (HENRIQUES *et al.*, 2016; CORRÊA *et al.*, 2021).

O uso de tratamentos dérmicos compostos por materiais naturais originários do Brasil tem mostrado resultados promissores no atendimento a essas necessidades terapêuticas de reparo de lesões cutâneas e medidas de infecção sistêmica subsequente (ROSA *et al.*, 2019).

O quadro 5 evidencia os materiais selecionados durante a busca avançada, onde foram utilizados os critérios de inclusão e exclusão conforme descrito na metodologia, apresentando os ativos naturais de interesse para o estudo que serviram como base para escolha dos extratos naturais de *Aloe vera* e *Allium sativum* utilizados no design da proposta neste trabalho.

Quadro 5: Artigos científicos analisados e incluídos no estudo.

Artigo	Autores	Propósito da pesquisa	Ativo(s) natural(is)	Propriedades bioativas
1	RICARDO <i>et al.</i> ,(2018)	Cicatrização de feridas cutâneas	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (barbatimão) e <i>copaifera spp.</i> (copaíba)	Adstringente, cicatrizante de lesões cutâneas e mucosas

2	VENTURA <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas cutâneas agudas	<i>Moringa oleifera</i> (acácia-branca)	Acelera cicatrização, aumenta conteúdo de colágeno e miofibroblastos
3	DOS SANTOS <i>et al.</i> , (2020)	Cicatrização de feridas laceradas de pacientes com diabetes tipo II	<i>Piper amargo</i> L. (Cubeba)	Antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório e cicatrizante
4	DE MOURA <i>et al.</i> , (2018)	Cicatrização de feridas cutâneas	<i>Maytenus ilicifolia</i> (espinheira-santa)	Cicatrizante, antibacteriana, anti-inflamatória
5	CHAKRABORTY <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas cutâneas por diabetes	<i>Aloe vera</i> (babosa)	Cicatrizante, anti-inflamatória e antibacteriana
6	GULEKEN <i>et al.</i> , (2021)	Tratamento de feridas diabéticas	<i>Aloe vera</i> (babosa) e <i>Hypericum perforatum</i> (erva-de-são-joão)	Anti-inflamatória, antibacteriana e antidiabética
7	GHARABOGHAZ <i>et al.</i> , (2020)	Cicatrização de feridas diabéticas	<i>Teucrium polium</i> e <i>Aloe vera</i> (babosa)	Anti-inflamatório, antinociceptivo, antibacteriano
8	RUBIO-ELEZALDE <i>et al.</i> , (2019)	Cicatrização de feridas cutâneas	<i>Moringa oleifera</i> (acácia-branca) e <i>Aloe vera</i> (babosa)	Antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano e proliferação de fibroblastos
9	RODRIGUES <i>et al.</i> , (2018)	Cicatrização de ferimentos cutâneos	<i>Aloe vera</i> (babosa)	Mutagênica, antioxidante e cicatrizante.
10	GHAYEMPOUR, MONTAZER, RAD. (2016)	Cicatrização de feridas	<i>Aloe vera</i> (babosa) e goma <i>tragacanth</i> natural	Antioxidante, anti-inflamatório e cicatrizante
11	EL-GAYAR <i>et al.</i> , (2016)	Efeito antivirulência e cicatrizante de feridas para controle de infecções da pele	Geleia real e extrato de <i>Allium sativum</i> (alho)	Redução do biofilme bacteriano e adesão bacteriana
12	KAVIYASHRI <i>et al.</i> , (2021)	Infecção bacteriana em feridas	Queratina e extrato de <i>Allium sativum</i> (alho)	Inibição do crescimento bacteriano, antioxidante, anti-

				inflamatório e antidiabético
13	CHEN <i>et al.</i> , (2021)	Tratamento de feridas diabéticas	Alicina	Tratamento de infecções bacterianas
14	DE O. BLANCO <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas da pele	Cravo	Aumenta propriedade de películas antimicrobianas
15	CEFALI <i>et al.</i> , (2021)	Promotor de cicatrização de feridas	Jaboticaba	Antioxidante, protege a pele contra envelhecimento e exposição ao sol
16	BARROS <i>et al.</i> , (2021)	Controle do exsudato e cicatrização de feridas	Látex natural (seringueira) e alginato	Proliferação de queratinócitos e fibroblastos, e controle do exsudato da ferida
17	DE ANDRADE <i>et al.</i> , (2021)	Reparo de feridas em pele diabética	<i>Cramoll</i> (lecitinas de <i>Cratylia mollis</i>)	Atividade mitogênica, imunomoduladora, antimicrobiana e cicatrizante.
18	DOS SANTOS <i>et al.</i> , (2020)	Cicatrização de feridas	<i>Bixa orellana</i> (Urucum)	Antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória e antioxidante
19	LEITE <i>et al.</i> , (2020)	Cicatrização de feridas por abrasão da pele	<i>Hevia brasiliensis</i> -Látex natural (seringueira)	Estimula granulação, redução da dor e potencial angiogênico
20	GIUDI <i>et al.</i> , (2020)	Cicatrização de feridas e atividades anti-estafilocócicas	<i>Poincianeilla pluviosa</i> (sibipuruna)	Reepitelização, formação de colágeno e proliferação celular.
21	ARRUDA <i>et al.</i> ,(2021)	Cicatrização de feridas	<i>Xiloglucano e concanavalina</i>	Modulam citocinas pró-inflamatórias, expressão de proteínas, agente mitogênico de linfócitos
22	CORRÊA <i>et al.</i> , (2017)		Própolis vermelha	Antibacteriana, imunomoduladora,

		Cicatrização de feridas cutâneas		antifúngica, antitumoral, antioxidante, anti-inflamatório
23	PELLENZ <i>et al.</i> (2019)	Atividade curativa	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (barbatimão)	Atividade Cicatrizante
24	KRUPP <i>et al.</i> , (2019)	Cicatrização de feridas ocasionadas por queimaduras	Própolis	Antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, analgésica, antibacteriana, antifúngica
25	FIGUEIREDO <i>et al.</i> , (2020)	Cicatrização de feridas	<i>Sorocia guilleminima</i> (bainha-de-espada)	Cicatrizante de feridas
26	FERNANDES <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas e lesões cutâneas crônicas	Babaçu	Cicatrizante e antimicrobiano
27	ALI KHAN <i>et al.</i> , (2020)	Cicatrizante de feridas	<i>Ocimum basilicum</i> (alfavaca)	Eliminação de radicais, modulação imunológica
28	TEJADA <i>et al.</i> , (2016)	Cicatrização de feridas	Curcumina	Antioxidante, eliminador de radicais, antimicrobiana, anti-inflamatória
29	POLERA <i>et al.</i> , (2019)	Cicatrização de feridas	<i>Quercetium</i>	Atividade cicatrizante
30	EL-KASED <i>et al.</i> , (2017)	Cicatrização de feridas de queimaduras	Mel	Antimicrobiano e cicatrizante
31	AIT ABDERRAHIM <i>et al.</i> , (2019)	Feridas de queimaduras	Mel e <i>Allium sativum</i> (alho)	Efeito antimicrobiano sinérgico
32	YU <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas	<i>Boswellia serrata</i> (olíbano)	Efeito cicatrizante
33	NASCIMENTO-NETO <i>et al.</i> , (2016)	Cicatrização de feridas	<i>Combretum leprosum</i> (mofumbo)	Antibacteriana e antifúngica
34	NAYEEM <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas		Anti-inflamatório e antioxidante

			<i>Dodonaea viscosa</i> (vassoura-vermelha)	
35	PREMARATHN A <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas	<i>Sorgassum</i> <i>ilicifolium e ulva</i> <i>lactuca</i> (alface-do-mar)	Antimicrobiana , cicatrizante
36	SAHA <i>et al.</i> , (2021)	Cicatrização de feridas	<i>Typha angustata</i> (taboa).	Efeito cicatrizante

Fonte: Próprio autor, 2021

No quadro 5, são apresentados os 36 artigos científicos analisados e incluídos no estudo, tendo como informações principais, a descrição do autor do estudo e do propósito da pesquisa, a descrição dos ativos naturais de interesse que foram selecionados e as propriedades bioativas desses produtos naturais.

Dos 36 artigos analisados, conforme descrito nos critérios de inclusão, todos detêm o mesmo propósito ao utilizarem esses ativos naturais, que é garantir a cicatrização de feridas da pele. Como citado anteriormente, o perfil clínico do paciente, elegível conforme o maior número de publicações, foi o perfil de um paciente diabético, com feridas diabéticas infectadas. Portanto, como o design da formulação deve ser desenvolvido pensando neste tipo de paciente, alguns artigos analisados destacam-se para tal fato.

Os artigos 5, 6 e 7 detêm como propósito de pesquisa, a cicatrização de feridas diabéticas, apresentando em comum, a utilização do *Aloe vera* como um dos ativos naturais. Não só esses artigos, mas os estudos 8, 9 e 10 também utilizaram em suas pesquisas, o mesmo ativo natural, ou seja, de 36 estudos analisados, 6 artigos científicos utilizaram *Aloe vera* para a mesma finalidade.

Desta forma, foi escolhido então, o primeiro ativo natural (extrato de *Aloe vera*) do design da formulação, tomando como critério, além da presença do ativo em vários estudos, as suas propriedades bioativas que são ideais para tratamento de feridas diabéticas, tomando como base a fisiopatologia desta doença.

Porém, o perfil clínico do paciente a qual a formulação se volta, não envolve apenas o paciente com feridas diabéticas, mas também, ao controle da infecção nessas lesões.

Dentre os estudos analisados, vários ativos naturais apresentam propriedades bioativas antimicrobianas. Porém, os artigos 11, 12, 13 e 31, que utilizam em comum, o *Allium sativum* (alho), como ativo natural, se destacam como critério para a escolha do segundo ativo da formulação. Os 4 estudos

detêm como propósito de pesquisa, o controle de infecção bacteriana em feridas, efeito este, dado pelas propriedades bioativas encontradas no alho.

Portanto, o design da formulação do presente estudo é voltado para todas essas demandas necessárias para o alcance da cicatrização dessas feridas. Trata-se da utilização de uma ação sinérgica de 2 extratos naturais, incorporados à forma farmacêutica também com propriedades cicatrizantes para tal problema.

Visando compreender os produtos desenvolvidos no Brasil para o tratamento dessas lesões e as substâncias naturais presentes nessas formulações, foi realizado pesquisas em bases de patentes, para se ter o conhecimento desses produtos similares, e extrair informações que auxiliem ainda mais no desenvolvimento do design da formulação.

5.2 Formulações similares utilizadas no tratamento e na cicatrização de feridas da pele

Objetivando o desenvolvimento de um design de formulação para o tratamento de feridas crônicas, especialmente, feridas diabéticas, com a proposta de formulação de um produto diferenciado no que diz respeito às suas características, além da busca pelo estado da técnica, foi realizado pesquisas em literatura patentária nos bancos de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e Google patentes (Quadro 3) para análise de formulações antecedentes também utilizadas para este fim.

As literaturas analisadas constam no depósito de pedido nacional de patentes e utilizam ativos naturais. Foram encontrados os seguintes processos conforme o Quadro 6.

Quadro 6: Pedidos de patentes nacionais publicados no INPI e Google patentes entre os anos de 2016 e 2021

	AUTOR	ATIVO UTILIZADO	FF	APLICAÇÃO	PROPRIEDADES FUNCIONAIS
PATENTE 1	CARMIGNAN <i>et al.</i> , (2019).	Extrato de <i>Equisetum pyramidale</i> (CAVALINHA)	HIDROGEL	Cicatrização de feridas crônicas	Diminuição do infiltrado inflamatório, aumento das fibras de colágeno e da umidade do local, e melhora na

					taxa de reepitelização
PATENTE 2	SAMPAIO <i>et al.</i> , (2016).	Extrato de <i>Morinda citrifolia</i> (NONI)	SPRAY, POMADA OU GEL	Cicatrização de ferida limpa e infectada	Diminuição da fase inflamatória, melhoramento da fase proliferativa, síntese da MEC, neovascularização e restauração do tecido
PATENTE 3	BARRETO; AGRA; FERRO, (2016).	Extrato de <i>Bowdichia virgilioides kunth</i> (SUCUPIRAPRETA)	CREME	Cicatrização de feridas cutâneas	Cicatrização do tecido cutâneo
PATENTE 4	BULHÕES; ESTEVÃO; NETO, (2020).	Óleo essencial de <i>Lippia gracilis schauer</i> (ALECRIM)	POMADA	Cicatrização de feridas cutâneas	Diminui inflamação, promove hidratação, evita contaminação microbiana e favorece reepitelização do tecido
PATENTE 5	LEITE <i>et al.</i> , (2019).	Extrato de <i>Sphagneticola trilobata</i> (L.) <i>pruski</i> (MARGARIDÃO)	CREME	Cicatrização de feridas cutâneas	Evita contaminação microbiana, favorece reepitelização e produção de fibras de colágeno
PATENTE 6	ESTEVAM <i>et al.</i> , (2018)	Extrato de <i>Ptilochaeta bahiensis</i> (PAU-DE-CAIXÃO)	GEL	Cicatrização de feridas cutâneas	Ação antioxidante e cicatrizante
PATENTE 7	JÚNIOR; ESTEVÃO; NETO, (2017).	Extrato de <i>Ximenia americana</i> (AMEIXA-DO-MATO)	CREME e POMADA	Cicatrização de feridas cutâneas	Ação hidratante, evita contaminação por microrganismos, ação anti-inflamatória e favorece granulação
PATENTE 8	COSTA <i>et al.</i> , (2017).	Extrato de <i>Calendula officinalis</i> L.	HIDROGEL	Cicatrização de feridas tópicas	Ação Antibacteriana, anti-inflamatória, preserva umidade do local e aumenta fibras de colágeno

PATENTE 9	PINHEIRO; PINHEIRO; PONTES, (2019).	Extrato de <i>Zingiber zerubet</i> (ZERUMBON A DE GENGIBRE AMARGO)	HIDROGEL	Cicatrização de úlceras diabéticas	Anti-inflamatório, analgésico, cicatrizante, antimicrobiano, vasodilatador e citotóxico
PATENTE 10	GUIMARAES <i>et al.</i> , (2021).	Óleo essencial de <i>Croton sonderianus</i> (MUELL. AGR.)(MARM ELEIRO- PRETO)	GEL	Cicatrização de feridas cutâneas	Propriedade antinociceptiva, antimicrobiana e anti-inflamatória
PATENTE 11	WADT, NILSA SUMIE YAMASHITA, (2021).	Extrato da folha da GOIABA e tintura da folha da PITANGA	GEL- CREME	Cicatrização de úlceras diabéticas e úlceras varicosas	Ação cicatrizante e ação antimicrobiana
PATENTE 12	GUIMARÃES <i>et al.</i> , (2021)	Óleo fixo de Combretum leprosum (MOFUMBO)	GEL	Cicatrização de feridas cutâneas	Ação cicatrizante e ação anti- inflamatória
PATENTE 13	ROCHETTE <i>et al.</i> , (2016)	Polpa liofilizada da ACEROLA	CREME	Cicatrização de feridas cutâneas	Ação cicatrizante e ação antioxidante

Fonte: Próprio autor, 2021

Os produtos naturais utilizados para a atividade de cicatrização de feridas demonstraram que os vários constituintes bioativos que contribuem para as atividades mitogênicas, antiinflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas são os principais efeitos para a cicatrização de feridas (YAZARLU *et al.*, 2021).

Das 13 patentes analisadas e incluídas no estudo (Quadro6), 8 patentes utilizaram o extrato da planta como ativo natural da formulação, 3 patentes utilizaram óleos essenciais desses vegetais, 1 patente utilizou a associação do extrato com a tintura dessas estruturas, e 1 patente utilizou a polpa liofilizada do fruto, na qual, todas as patentes, mesmo que utilizando meios diferentes de obtenção do ativo, detêm aplicações iguais: Cicatrização de feridas.

Dentre as patentes dispostas acima, destacam-se a patente 9 (extrato de zerumbona de gengibre amargo) e a patente 11 (extrato da goiabeira e tintura da pitanga), por se tratarem de patentes com o foco voltado para cicatrização de úlceras diabéticas. A zerumbona de gengibre amargo

proporciona tratamento dessas feridas nesses pacientes devido seus efeitos anti-inflamatório, analgésico, cicatrizante, antimicrobiano, vasodilatador e citotóxico (PINHEIRO; PINHEIRO; PONTES, 2019), e a ação sinérgica do extrato de goiabeira e da tintura da pitanga apresenta propriedades cicatrizantes e antimicrobianas, que são fundamentais para o tratamento dessas lesões (WADT, 2021).

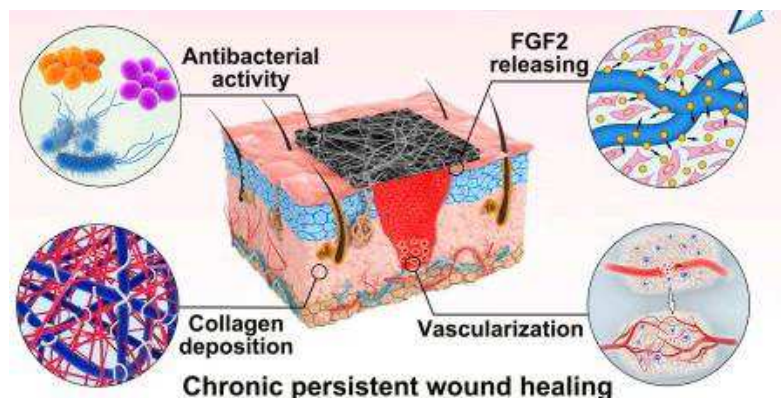
Tomando como base principalmente essas 2 patentes, nota-se que para o tratamento de lesões ulcerativas em pacientes diabéticos, é necessário a presença de um ativo, ou da ação sinérgica de ativos que promovam a cicatrização dessas lesões, proporcionando principalmente, redução da inflamação, efeito antioxidante, e efeito antimicrobiano.

O extrato de *Aloe vera* e o extrato de *Allium sativum* usados, separadamente, são conhecidos por seus efeitos terapêuticos no corpo humano. No entanto, a presente proposta de design de formulação, ao unir os dois componentes proporciona maior eficiência e eficácia de ambos devido sua ação sinérgica, determinando funções que contribuem com um valor superior no tratamento de lesões diabéticas ao valor que teriam esses agentes se atuassem individualmente.

Aloe vera, popularmente conhecida como babosa, é considerada uma planta promissora com muitas atividades farmacológicas, utilizada para o tratamento de várias doenças e é popular pela sua capacidade curativa, que através dos seus constituintes ativos, promove a cicatrização de feridas e queimaduras na pele, além de possuir propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias (Figura 4). O extrato de *Aloe vera* (AV) é responsável por tratar condições hiperglicêmicas, como por exemplo, o diabetes mellitus (CHAKRABORTY *et al.*, 2021).

Além disso, a AV apresenta benefícios como papel inibidor na ferida e contribuindo no aumento da atividade imunomoduladora e papel nas atividades miogênicas (GULEKEN *et al.*, 2021).

Figura 4: Propriedades dos extratos *Aloe vera* e *Allium sativum* para cicatrização de feridas.



Fonte: WANG et al., 2021.

Vários mecanismos sugeridos indicam que a babosa provoca a cura de feridas, por proporcionar aumento do colágeno, ativação de macrófagos, redução da vasoconstrição, oxigenação, redução da agregação plaquetária e eliminação de radicais livres (GHAYEMPOUR; MONTAZER; RAD, 2016). Também estão envolvidos na produção de ácido hialurônico e hidroxipolina em fibroblastos, desempenhando papel na reconstrução da MEC, auxiliando ainda mais no processo de cicatrização de feridas (BIALEK-WAS *et al.*, 2021).

O alho (*Allium sativum*) é uma erva bulbosa comum, considerada mundialmente como alimento funcional e remédio tradicional para a prevenção de doenças infecciosas (ROUF *et al.*, 2020). É um produto natural amplamente estudado devido aos compostos bioativos que contém e as suas notáveis propriedades terapêuticas, usado em todo o mundo para tratar doenças infecciosas e sendo conhecido por ter atividades antioxidantes e antimicrobianas (Figura 4), (ABDERRAHIM *et al.*, 2019).

A alicina é o principal composto organossulfurado presente no alho, com propriedades de diminuir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (DONMA, DONMA, 2020).

5.3 Composição da formulação

Por muitos anos, as pesquisas fitobotânicas e etnobotânicas têm se concentrado na utilização de um único composto ativo, porém, os medicamentos tradicionais acreditam na sinergia de todos os ingredientes das plantas em produzirem o máximo de eficácia terapêutica (GHUMAN *et al.*, 2019).

A presente formulação utiliza a ação sinérgica de dois extratos de ervas naturais (extrato de *Aloe vera* e *Allium sativum*), acreditando-se que suas combinações apresentem maior eficácia cicatrizante, antimicrobiana e antioxidante, com a possibilidade de redução de produtos utilizados para o tratamento de feridas diabéticas, reduzindo o risco de possíveis efeitos colaterais e custos de tratamentos.

Uma proposta semelhante a esta foi encontrada no estudo realizado por Chakraborty *et al.*, (2021), através da análise do potencial de cicatrização de feridas de uma nanoemulsão carregada de insulina com gel de *Aloe vera* em ratos diabéticos, na qual, a aplicação tópica desta forma farmacêutica apresentou efeito sinérgico para cicatrização eficiente da ferida em diabetes, sendo mais eficaz do que a aplicação de insulina tópica isolada. Gharaboghaz *et al.*, (2020), analisaram também a capacidade de cicatrização de feridas em modelo de camundongos diabéticos através da co-administração tópica de extrato hidroetanólico de *Teucrium pollium* e gel de *Aloe vera*, na qual, os grupos de animais tratados com esses componentes aceleraram a proliferação e encurtaram os estágios inflamatórios pela regulação positiva de expressões de GLUT-1, IGF, FGF-2 e VEGF, e que, a administração mista desses componentes, induziu um efeito clínico mais confiável.

Singh *et al.*, (2018), analisaram a cicatrização mediada pela liberação de *Aloe vera* e mel de *Manuka* através de curativos bionanocompósitos, em camundongos albinos. Neste estudo, a *Aloe vera* apresentou efeito imunomodulador, acompanhado de diminuição de cicatrizes nesses animais, e o mel de *Manuka* obteve através dos estudos antibacterianos realizados, 99% de atividade antibacteriana contra *S. aureus* e o teste de aderência bacteriana, demonstrou eficácia para impedir invasão microbiana. Um estudo parecido foi desenvolvido por AIT Abderrahim *et al.*, (2019), avaliando a atividade antimicrobiana de mel de *Euphorbia* e *A. sativum* separadamente, para então determinar o efeito sinérgico de sua combinação contra cepas microbianas patogênicas comuns selecionadas frequentemente e envolvidas em infecção de feridas. Neste estudo, o alho apresentou maior atividade antioxidante em relação ao mel de *Euphorbia* e sua mistura, porém, a combinação desses componentes provou ser um agente antimicrobiano eficaz contra as cepas microbianas investigadas.

A capacidade antimicrobiana do alho também foi observada em um estudo desenvolvido por Kaviyashri *et al.*, (2021), na qual, um curativo antimicrobiano desenvolvido pela utilização de carvão ativado carregado com queratina e extratos aquosos de *A. sativum*, demonstraram através dos testes bacterianos realizados, que 5% a 10% dos extratos do alho poderiam inibir o crescimento bacteriano de forma eficaz.

Chen *et al.*, (2021) analisaram o principal composto presente no alho, através da formulação de um curativo de quitosana e álcool polivinílico carregados com alicina para tratar feridas diabéticas. Os resultados mostraram que os ratos tratados com curativos carregados de alicina exibiram 93,15% de fechamento da ferida após 14 dias de tratamento e cerca de 72% de deposição de colágeno ao final do 14º dia, obtendo valores significativamente maiores do que os curativos sem alicina e o grupo controle.

Esses resultados colaboram ainda mais para a inclusão desses ativos naturais na formulação. Dessa forma, realizou-se a busca no site UL Prospector desses produtos e foram selecionados conforme descritos na metodologia (Quadro 7). Para escolha do extrato de *Aloe vera*, optou-se por um produto que mantivesse as características vegetais deste ativo. O extrato de *Aloe vera* de escolha foi o *Aloe vera* Gel 1:1 (Fabricante: Mexialoe laboratories, S.A de C.V.). Este se trata de um produto 100% puro, obtido por um processo de extração e purificação de folhas recém-colhidas de *Aloe vera barbadensis* (Miller), mantendo todos os ingredientes ativos naturais e propriedades da planta. Apresenta pH entre 3.5 - 5.0, e como a maioria dos materiais naturais, é sensível a calor, luz e oxigênio (ALOE VERA GEL 1:1 BY MEXIALOE LABORATORIOS, 2021).

Para escolha do extrato de *Allium sativum*, conforme o quadro a seguir, optou-se por um produto que fosse adquirido através do alho mais acessível. O extrato de escolha foi o extrato de bulbo de *Allium sativum* extraído do *Allium sativum linne* (Liliaceae), popularmente conhecido como alho-comum apresentando pH entre 5.5 – 7.0 (GARIONZET BY ICHIMARU PHARCOS CO., LTD, 2021).

Quadro 7: Design da formulação curativo a base de hidrogel contendo *Aloe vera* e *Allium sativum* para o tratamento de feridas diabéticas.

INGREDIENTES: NOME COMERCIAL(Nome científico).	FABRICANTE (UL Prospector)	FUNÇÃO	mL ou g	%
<i>Aloe vera</i> Gel 1:1 (<i>Aloe barbadensis</i> <i>Miller</i>)	Mexialoe laboratories, S.A de C.V.	Cicatrizante, Anti- inflamatório, Antioxidante, Antimicrobiano	20 mL	20%
GARIONZET (extrato de <i>allium sativum</i> <i>Lil</i> <i>lione (Liliaceae)</i>)	ICHIMARU PHARCOS CO. LTD.	Antioxidante, Antimicrobiano	5 mL	5%
Aqualon™ 7H3SXF + Gantrez™ MS- 955(Carboximetilcelulose de sódio+ PVM/MA de cálcio/sódio.)	Ashland	Agente gelificante	6g	6%
Trisept M (Metilparabeno)	TRI-K Industries, inc.	Conservante	0,3g	0,3%
Trisept P (Propilparabeno)	TRI-K Industries, inc.	Conservante	0,3g	0,3%
Lexol® PG-800 (Propilenoglicol diethylhexanoate)	INOLEX incorporated	Umectante	40 mL	40%
Água	Império das essências	Veículo	qsp	qsp 100g

Fonte: Próprio autor, 2021

Para a escolha dos demais componentes da formulação (Quadro 7), para obtenção da base hidrogel, conforme descrito na metodologia, após a busca de formulações de hidrogel no site UL Prospector, foi selecionado o agente gelificante da formulação, o agente umectante, os agentes conservantes e o veículo.

O agente gelificante de escolha foi o Aqualon™ 7H3SXF + Gantrez™ MS-955 (Carboximetilcelulose de sódio+ PVM/MA de cálcio/sódio). O CMC é um derivado de celulose, com alta estabilidade e compatibilidade, baixa toxicidade e com capacidade de aumentar o tempo de contato com a pele, aumentando assim, a eficácia da forma farmacêutica (EZATI; RIAHI; RHIM,

2021). A Na-CMC aumenta a permeabilidade de substâncias bioativas, sendo essencial para a formulação do presente estudo, visto que muitos extratos de plantas, não apresentam propriedades físico-químicas que contribuem para sua penetração na pele, necessitando, assim, de artifícios que reduzam a capacidade das células epiteliais de impedirem sua absorção (AGHAJANI *et al.*, 2020). A associação da goma de celulose Aqualon™ 7H3SXF ao copolímero Gantrez™ MS-955 é utilizado em cremes adesivos para próteses dentárias. Este último ingrediente promove maior adesividade ao polímero (GANTREZ™ MS-955 CALCIUM/SODIUM PVM/MA POLYMER BY ASHLAND - PERSONAL CARE & COSMETICS, 2021). Essas propriedades encontradas neste componente da formulação irão garantir uma maior adesividade ao design proposto, garantindo um maior tempo de contato com a lesão. Outro ponto importante sobre a escolha do agente gelificante de Na-CMC, é dada pela sua característica de apresentar natureza não-iônica. Os géis de natureza não-iônica possuem estabilidade em ampla faixa de pH tornando-se possível a veiculação de substâncias de caráter ácido (MELO; DOMINGUES; LIMA, 2018), como por exemplo, o extrato de *Aloe vera*.

Um estudo desenvolvido por Marchianti *et al.*, (2021), formularam um gel de *Merremia mammosa* (Lour.), para cicatrização acelerada de feridas em ratos diabéticos. Neste estudo, foram desenvolvidas formulações utilizando os agentes gelificantes, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose sódica (Na-CMC) e o agente gelificante sintético carbopol, e em seus resultados, o gel base de Na-CMC apresentou tendência em ser o melhor em acelerar a taxa de cicatrização, atendeu aos requisitos de propriedade de gel e foi a única base que não apresentou eritema ou edema durante o teste de segurança, sendo a formulação de gel mais segura e sugerida para se desenvolver como um medicamento tópico.

O agente umectante de escolha para a formulação foi o Propilenoglicol Diethylhexanoate (LEXOL® PG-800, PROPYLENE GLYCOL DIETHYLHEXANOATE BY INOLEX INCORPORATED - PERSONAL CARE & COSMETICS, 2021). Este componente é especialmente adequado para uma ampla variedade de cremes cosméticos, loções e tópicos, onde podem servir como um emoliente e umectante. É relatado em uma análise de produto que

Na-CMC, propilenoglicol (PG) e água são os únicos componentes em um hidrogel comercial, onde, PG utilizado na concentração de 30% ou acima em uma formulação de hidrogel é capaz de reter umidade devido às suas propriedades umectantes, fornecendo ambiente adequado para cicatrização de feridas, não atuando apenas como umectante, mas também exibe propriedades bacteriostáticas e propriedades antimicrobianas limitadas, inibindo a proliferação de bactérias na superfície das feridas (SU *et al.*, 2021).

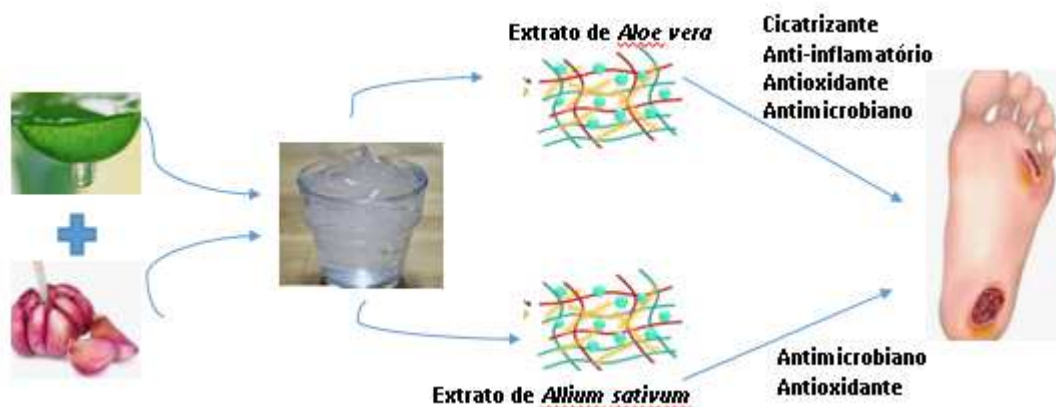
Os agentes conservantes de escolha para a formulação foram o metilparabeno e o propilparabeno, devido a presença de água como veículo da formulação, sendo esses, um pó branco, para uso em formulações dos cuidados pessoais e dos cosméticos (TRISEPT M BY TRI-K INDUSTRIES, INC. - PERSONAL CARE & COSMETICS, 2021).

A concentração dos extratos de *Allium sativum* e do agente gelificante, bem como do agente umectante, teve como base um estudo realizado por Lai *et al.*, (2016), através de uma formulação de hidrogel otimizada com tanino de samambaia com propriedades antibacterianas e antioxidantes. Em seu estudo, a pré-formulação de Na-CMC à 1 e 3% produziu hidrogéis fluidos para permanecer em uma superfície da pele, enquanto, a pré-formulação a 5% do agente gelificante, produziu géis semissólidos e facilmente espalhados quando esfregados, concluindo que o hidrogel formulado a 5% provou exibir propriedades mais ideais para uma preparação tópica. Os hidrogéis contendo concentrações de PG de 30% e acima foram capazes de reter a umidade mais do que o padrão. Em relação a concentração do extrato, no seu estudo, resultados mais significativos foram notados pela utilização de uma quantidade maior desses componentes na formulação. A formação de fibroblastos foi mais densa sob o epitélio tratado com 4% de extrato de folhas de *Blechnum orientale* Linn. (*B. orientale*) em comparação com 2% do mesmo extrato em hidrogel, ou seja, uma concentração mais elevada (4%) do extrato de *Blechnum orientale* Linn. (*B. orientale*), utilizado aumentou a eficiência de cicatrização do produto ao reduzir o tempo necessário para as feridas da úlcera se reepitelizarem completamente. Neste estudo foi utilizado a concentração do extrato de *Allium sativum* a 5% e utilizado 20% de extrato de *Aloe vera* conforme orientação do fornecedor, a fim de utilizar uma quantidade maior para benefício das propriedades curativas naturais desta planta.

O potencial hidrogeniônico (pH) da formulação apresenta tendências a ser ácido, referente ao extrato de *Allium sativum* (pH entre 5,5- 7.0) e principalmente referente ao pH do extrato de *Aloe vera* (pH entre 3,5- 5.0) utilizado em maior concentração na formulação. É um pH favorável para formulações de uso tópico, por ser compatível com o pH da pele, que varia entre 4 e 6, auxiliando a manter a barreira lipídica e o estrato córneo da epiderme, além do controle de infecções, visto que a maioria das espécies bacterianas apresentam um pH ótimo para seu crescimento sendo o de 6,5 a 7,5 (MOJUNDAR; SPARR, 2021).

A figura 5 representa esquematicamente a ação sinérgica do extrato de *Aloe vera* obtido de um produto puro, com o extrato de *Allium sativum* extraído do bulbo do alho, incorporados em base hidrogel de carboximetilcelulose sódica, para possíveis aplicação das suas respectivas propriedades bioativas quanto ao tratamento de feridas diabéticas (representado pela úlcera de pé diabético).

Figura 5: Representação esquemática do funcionamento da proposta de design de formulação na cicatrização de úlceras de pé diabético.



Fonte: SINGH; GUPTA; GUPTA, 2018, adaptado por OLIVEIRA, 2021.

Dessa forma, a escolha dos extratos e dos demais excipientes, bem como, suas respectivas concentrações na formulação, e os estudos analisados que obtiveram resultados satisfatórios, mostram que, a proposta de design de formulação é um forte candidato para que se tenha êxito no tratamento de feridas diabéticas.

5.4 Técnica de preparo da formulação

5.4.1 Formulação da base de hidrogel

Segue-se o método descrito por Lai *et al.* (2016). Primeiramente, o propilenoglicol é adicionado a carboximetilcelulose sódica + copolímero de

PVA/MA de cálcio/sódio e agitado. O metilparabeno e o propilparabeno são aquecidos com a água destilada. Em seguida, a mistura de propilenoglicol e carboximetilcelulose sódica + copolímero de PVA/MA de cálcio/sódio é vertida gradualmente na solução de metilparabeno e propilparabeno e misturado por 15 minutos até total dispersão. Para facilitar a dissolução do agente gelificante para obtenção de um gel homogêneo, é necessário um ligeiro aquecimento (< 50 ° C). O hidrogel deve ser armazenado por uma noite para que o polímero de celulose seja totalmente hidratado.

5.5 Estimativa de custos das matérias-primas utilizadas no design da formulação

Conforme descrito na metodologia, realizou-se uma busca em sites online para pesquisa dos preços das matérias-primas introduzidas na formulação proposta, disponibilizados por outros fabricantes. Os resultados obtidos estão dispostos no quadro a seguir (Quadro 8)

Quadro 8: Estimativa de preço das matérias-primas utilizadas no design de formulação.

Matéria-prima	mL ou g	Preço (R\$)	Site
Extrato aquoso <i>Aloe vera</i>	120 mL	13,90	Engenharia das essências
Extrato de glicerina- <i>Aloe vera</i>	100 mL	13,80	Engenharia das essências
Extrato natural ZEA- <i>Aloe vera</i>	120 mL	14,90	Engenharia das essências
Extrato oleoso de <i>Aloe vera</i> - ANVISA	120 mL	26,90	Engenharia das essências
Extrato glicólico de <i>Allium sativum</i>	1000 mL	111,90	Mundo dos óleos
Extrato fluido de <i>Allium sativum</i>	1000 mL	126,90	Mundo dos óleos
Extrato oleoso de <i>Allium sativum</i>	1000 MI	105,90	Mundo dos óleos
Carboximetilcelulose sódica Mv Química	500g	32,50	Mercado livre
Carboximetilcelulose sódica Mv Química	500g	37,50	Mercado livre
Propilenoglicol USP	100 mL	8,80	Império das essências

Propilenoglicol USP	500 mL	49,00	Império das essências
Propilenoglicol USP	1000 ML	62,00	Império das essências
Metilparabeno Mv Química	500g	47,90	Mercado livre
Metilparabeno Mv Química	500g	50,50	Mercado livre
Propilparabeno Synth	100g	36,69	Mercado livre
Propilparabeno pa Dinamica	250g	78,50	Mercado livre
Propilparabeno pa Êxodo científica	500g	128,00	Mercado livre
Água deionizada	1000 mL	5,84	Império das essências
Água deionizada	1000 mL	6,15	Império das essências

Fonte: Próprio autor, 2021

Conforme evidenciado no quadro acima (Quadro 8), as matérias-primas apresentam diferentes preços, conforme o fabricante, ou até mesmo, entre os sites analisados. Supondo uma estimativa de gastos, utilizando as matérias-primas com os preços mais acessíveis, a fim de apresentar uma formulação de baixo custo, tomando como base a proposta de formulação apresentada anteriormente, para formulação do hidrogel 100g contendo extratos de *Aloe vera* e *Allium sativum*, a estimativa de custo é a seguinte:

- Extrato Aloe vera 120 mL = 13,90 R\$
120 mL ----- 13,90 R\$
20 mL ----- X
X= 2,31 R\$
- Extrato oleoso de *Allium sativum* 1000 mL = 105,90 R\$
1000 mL ----- 105,90 R\$
5 mL ----- X
X= 0,53 R\$
- Carboximetilcelulose sódica Mv química 500g = 32,50 R\$
500g-----37,50 R\$
6g----- X
X= 0,39 R\$
- Metilparabeno Mv Química 500g = 47,90 R\$
500g----- 47,90 R\$

$$0,3\text{g} \text{-----} X$$

$$X = 0,03 \text{ R\$}$$

- Propilparabeno Pa Êxodo cientpifica 500g = 128,00 R\$

$$500\text{g} \text{-----} 128 \text{ R\$}$$

$$0,3\text{g} \text{-----} X$$

$$X = 0,08 \text{ R\$}$$

- Propilenoglicol 1000 mL = 62,00 R\$

$$1000 \text{ mL} \text{-----} 62 \text{ R\$}$$

$$40 \text{ mL} \text{-----} X$$

$$X = 2,48\text{R\$}$$

- Água deionizada 1000 mL = 5,84 R\$

$$1000 \text{ mL} \text{-----} 5,84 \text{ R\$}$$

$$28,4 \text{ mL} \text{-----} X$$

$$X = 0,17 \text{ R\$}$$

- Preço total para formulação do hidrogel 100g

$$2,31 + 0,53 + 0,45 + 0,03 + 0,08 + 0,17 = 5,99 \text{ R\$}.$$

Para cada formulação de Extrato de *Aloe vera* e *Allium sativum* incorporados em base hidrogel (100g), utilizando as matérias-primas mais acessíveis disponíveis para compra em sites online, se teria como estimativa do conteúdo um valor de R\$ 5,99. É considerado um design de formulação de baixo custo, por apresentar extratos naturais com metodologias simples de fabricação, e por apresentar, polímero baratos aprovados pela FDA (SAMPATHKUMAR; TAN, LOO; 2020).

5.6 Vantagens da formulação proposta como design de formulação para tratamento de feridas diabéticas

- 1) Composição tópica de ativos naturais em base hidrogel;
- 2) Maior efetividade na cicatrização de feridas crônicas diabéticas;
- 3) Base hidrogel com propriedades de maior adesividade/ maior tempo de contato;
- 4) Ativos naturais com efeito anti-inflamatório, cicatrizante, antioxidante e antimicrobiano;
- 5) Formulação com simples processo de obtenção e componentes de baixo custo.

6 CONCLUSÃO

A ideia de propor um design de formulação, voltado para um produto tópico (forma farmacêutica hidrogel) contendo ativos naturais com finalidade de cicatrizar feridas, teve como alvo, após revisão da literatura em bases de dados, o paciente diabético acometido com feridas crônicas infectadas.

A dificuldade encontrada no tocante a cicatrização dessas feridas e a problemática existente nos tratamentos disponíveis, elencou ainda mais a importância da existência de formulações contendo ativos naturais para resolução dessas questões.

A revisão da literatura nas bases de dados e nas bases de patentes serviram como ponto de partida para escolha dos componentes da formulação do presente estudo, bem como, aquisição de conhecimentos que colaboraram para o entendimento das necessidades encontradas nesses pacientes e quais as metodologias utilizadas nessas pesquisas para desenvolver produtos que atendam a essas necessidades.

Dessa forma, a proposta do design de formulação visou a utilização de ativos naturais e componentes, que se encaixam perfeitamente nos requisitos necessários para restauração dessas feridas crônicas em pacientes diabéticos, tornando assim, uma proposta com grandes chances de possíveis aplicações para esta comorbidade.

Um design de formulação com ativos naturais de fácil aquisição, com metodologias simples de obtenção, componentes seguros e eficazes e de baixo custo, são algumas das vantagens encontradas nesta proposta do presente estudo.

REFERÊNCIAS

ABDELKADER, D. H.; OSMAN, M. A.; EL-GIZAWY, S. A.; FAHEEM, A. M.; MCCARRON, P. A. Characterisation and in vitro stability of low-dose, lidocaine-loaded poly (vinyl alcohol)-tetrahydroxyborate hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 500, n. 1–2, p. 326–335, 2016.

ABDO, J.M.; SOPKO, N.A.; MILNER, S.M. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. **Wound Medicine**, v.28, p. 100179, 2020.

AGHAJANI, A.; KAZEMI, T.; ENAYATIFARD, R.; AMIRI, F. T.; NARENJI, M. Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 151, p. 105434, ago. 2020.

AIT ABDERRAHIM, L.; TAÏBI, K.; AIT ABDERRAHIM, N.; BOUSSAID, M.; RIOS-NAVARRO, C.; RUIZ-SAURÍ, A. Euphorbia honey and garlic: Biological activity and burn wound recovery. **Burns**, v. 45, n. 7, p. 1695–1706, 2019.

ALI KHAN, B.; ULLAH, S.; KHAN, M. K.; ALSHAHRANI, S. M.; BRAGA, V. A. Formulation and evaluation of Ocimum basilicum-based emulgel for wound healing using animal model. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 12, p. 1842–1850, 2020.

ALOE VERA GEL 1:1 BY MEXIALOE LABORATORIOS, S.A. DE C.V. - PERSONAL CARE & COSMETICS. [s. d.]. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/6606/221655/Aloe-Vera-Gel-11?st=1&sl=114113382&crit=a2V5d29yZDpbYWxvZSB2ZXJhXHQ%3d%3d&ss=2&k=aloe|vera&t=aloe+vera>. Acesso em: 13 set. 2021.

AMORIM, J. L.; FIGUEIREDO, J. de B.; AMARAL, A. C. F.; BARROS, E. G. de O.; PALMERO, C.; MPALANTINOS, M. A.; RAMOS, A. de S.; FERREIRA, J. L. P.; SILVA, J. R. de A.; BENJAMIM, C. F.; BASSO, S. L.; NASCIUTTI, L. E.; FERNANDES, P. D. Wound healing properties of *Copaifera paupera* in diabetic mice. **PLOS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0187380, 2017.

ARRUDA, I. R. S.; SOUZA, M. P.; SOARES, P. A. G.; ALBUQUERQUE, P. B. S.; SILVA, T. D.; MEDEIROS, P. L.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S.; VICENTE, A. A.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. Xyloglucan and Concanavalin A based dressings in the topical treatment of mice wound healing process. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 2, p. 100136, 2021.

BARRETO, EMILIANO DE OLIVEIRA; AGRA, ISABELA KARINE RODRIGUES; FERRO, JAMILLY NUNES DE SOUSA. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS UTILIZANDO EXTRATOS DE *BOWDICHIA VIRGILIOIDES KUNTH***. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL. BR. n. 1015731-0 A2. Depósito: 15 out. 2010. Concessão: 08 dez. 2016. Disponível em:

<https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=b9edb15cf9c2abe3961f4ec753cec8d4d47cbde0e2d23c93776a13628454bd4a&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=852483>. Acesso em: 18 ago. 2021.

BARROS, N. R.; AHADIAN, S.; TEBON, P.; RUDGE, M. V. C.; BARBOSA, A. M. P.; HERCULANO, R. D. Highly absorptive dressing composed of natural latex loaded with alginate for exudate control and healing of diabetic wounds. **Materials Science and Engineering: C**, v. 119, p. 111589, 2021.

BEZERRA, C. B.; DE LIMA SAINTRAIN, M. V.; LIMA, A. O. P.; NOBRE, M. A.; E SILVA PESENTI SANDRIN, R. L.; BRAGA, D. R. A.; DOUCET, J. Clinical and epidemiological differences in diabetes: A cross-sectional study of the Brazilian population compared with the French GERODIAB cohort. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 159, p. 107945, 2020.

BIALIK-WAŚ, K.; PLUTA, K.; MALINA, D.; BARCZEWSKI, M.; MALARZ, K.; MROZEK-WILCZKIEWICZ, A. Advanced SA/PVA-based hydrogel matrices with prolonged release of Aloe vera as promising wound dressings. **Materials Science and Engineering: C**, v. 120, p. 111667, 2021.

BRASIL, I. das E. melhores essências do. Água Desmineralizada Império (1l). [s. d.]. Disponível em: <https://www.imperiodasessencias.com.br/agua-desmineralizada-imperio-1l-p1092>. Acesso em: 15 set. 2021.

BRASIL, I. das E. melhores essências do. umectante, hidratante, perfume, matéria prima, produto químico. [s. d.]. Disponível em: <https://www.imperiodasessencias.com.br/propilenoglicol-usp-100ml-p1141>. Acesso em: 17 set. 2021.

BULHÕES, APOLÔNIA AGNES VILAR DE; ESTEVÃO, LÍGIA REIS DE MOURA; NETO, JOAQUIM EVÊNCIO. **PRODUTO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO A BASE DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *LIPPIA GRACILIS SCHAUER* E SEU USO NO TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS**. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO. BR n. 102019002446-1 A2. Depósito: 6 fev. 2019. Concessão: 6 out. 2020. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=2b72a9f32363d5d8d6141d9a4328cc51cb3dc67f1014d69576ce19dc30e7e94c&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1501695>. Acesso em: 18 ago. 2021.

BUTZELAAR, L.; ULRICH, M. M. W.; MINK VAN DER MOLEN, A. B.; NIESSEN, F. B.; BEELEN, R. H. J. Currently known risk factors for hypertrophic skin scarring: A review. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 69, n. 2, p. 163–169, 2016.

CARMIGNAM, FRANÇOISE; BASTOS, PAULO ROBERTO HAIDAMUS OLIVEIRA; MATIAS, ROSEMARY; DOURADO, DOROTY MESQUITA; OLIVEIRA, ADEMIR KLEBER MORBECK de. **FORMULAÇÃO DE HIDROGEL**

PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL.; ANHANGUERA EDUCACIONAL PARTICIPAÇÕES S/A. BR. n. 102017025952-8 A2. Depósito: 01 dez. 2017. Concessão: 25 jun. 2019. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=13fd854b8e9530fddb01b3f3bf95eb2d22e2efafae496a75bd357cc1aa0fc250&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1437826>. Acesso em: 18 ago. 2021.

CHAKRABORTY, T.; GUPTA, S.; NAIR, A.; CHAUHAN, S.; SAINI, V. Wound healing potential of insulin-loaded nanoemulsion with *Aloe vera* gel in diabetic rats. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 64, p. 102601, 2021

CHANG, R. Y. K.; OKAMOTO, Y.; MORALES, S.; KUTTER, E.; CHAN, H.-K. Hydrogel formulations containing non-ionic polymers for topical delivery of bacteriophages. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 605, p. 120850, 2021.

CEFALI, L. C.; FRANCO, J. G.; NICOLINI, G. F.; SANTOS, É. M. dos; FAVA, A. L. M.; FIGUEIREDO, M. C.; ATAIDE, J. A.; FOGGIO, M. A.; MAZZOLA, P. G. Jaboticaba, a Brazilian jewel, source of antioxidant and wound healing promoter. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 20, p. 100401, 2021.

CHEN, W.; LI, X.; ZENG, L.; PAN, H.; LIU, Z. Allicin-loaded chitosan/polyvinyl alcohol scaffolds as a potential wound dressing material to treat diabetic wounds: An in vitro and in vivo study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 65, p. 102734, 2021.

CHILDS, D. R.; MURTHY, A. S. Overview of Wound Healing and Management. **Surgical Clinics of North America**, v. 97, n. 1, p. 189–207, 2017.

CMC CARBOXIMETILCELULOSE 500GR - ENVIO IMEDIATO MV QUIMICA - R\$ 37,5. [s. d.]. Disponível em: https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1574183925-cmc-carboximetilcelulose-500gr-envio-imediato-mv-quimica-_JM. Acesso em: 15 set. 2021.

COALSON, E.; BISHOP, E.; LIU, W.; FENG, Y.; SPEZIA, M.; LIU, B.; SHEN, Y.; WU, D.; DU, S.; LI, A.J.; YE, Z.; ZHAO, L.; CAO, D.; LI, A.; HAGAG, O.; DENG, A.; LIU, W.; LI, M.; HAYDON, R. C.... REID, R. R. Stem cell therapy for chronic skin wounds in the era of personalized medicine: From bench to bedside. **Genes & Diseases**, v. 6, n. 4, p. 342-358, 2019.

CORRÊA, A. C. L.; OLIVEIRA, A. K. M.; DOURADO, D. M.; FACCO, G. G.; BENTO, L. M. A.; RIVERO-WENDT, C. L. G.; MATIAS, R. *Pouteria ramiflora* leaf extract on emulgel in wound healing activity in diabetic rats. **Brazilian Journal of Biology**, v. 82, p. e239378, 2021.

CORRÊA, F. R. S.; SCHANUEL, F. S.; MOURA-NUNES, N.; MONTE-ALTO-COSTA, A.; DALEPRANE, J. B. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 162–171, 2017.

COSTA, ROSEANE MARIA DE RIBEIRO; BANDEIRA, ELLANE DE SOUZA; CASTRO, LORENA DINIZ; JUNIOR; JOSÉ OTÁVIO CARRÊRA SILVA; BASTOS, GILMARA DE NAZARETH TAVARES; GOMES, MAURICIO FERREIRA. **CURATIVO A BASE DE HIDROGEL DE POLIACRILAMINDA-COMETILCELOULOSE CONTENDO CALENDULA OFFICINALIS L. PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS TÓPICAS**. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DO

PARÁ. BR. n 102015025680-9 A2. Depósito: 28 set. 2015. Concessão: 19 set. 2017. Disponível em:

<https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=dc30f629ea4fea10a1736b25699c7eadc553fd6840766023cabd0e2ee0d5ce14&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1352990>. Acesso em: 18 ago. 2021

CUI, Y.; DUAN, W.; JIN, Y.; WO, F.; XI, F.; WU, J. Graphene quantum dot-decorated luminescent porous silicon dressing for theranostics of diabetic wounds. **Acta Biomaterialia**, v. 131, p. 544–554, 2021.

CURATEC HIDROGEL COM ALGINATO - BULA DE CURATEC HIDROGEL COM ALGINATO. [s. d.]. Bulário. Disponível em: https://www.bulario.com/curatec_hidrogel_com_alginato/. Acesso em: 01 set. 2021.

DE ANDRADE, F. M.; NEVES, F. P. A.; DE ALBUQUERQUE, P. B. S.; ARAGÃO-NETO, A. C.; JANDÚ, J. J. B.; COELHO, L. C. B. B.; LIMA-RIBEIRO, M. H. M.; TEIXEIRA, Á. A. C.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G.; TEIXEIRA, V. W.; CORREIA, M. T. S. Healing activities of Cramoll and xyloglucan membrane in cutaneous wounds of diabetic mice. **Journal of Immunology and Regenerative Medicine**, v. 13, p. 100045, 2021.

DE LIMA, M. M. D. F.; GOMES, S. R. F.; DE CARVALHO, R. M.; DE MORAES, G. P.; DE ALENCAR, M. V. O. B.; ISLAM, M. T.; MELO-CAVALCANTE, A. A. de C. Mutagenic, antioxidant and wound healing properties of *Aloe vera*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 191–197, 2018.

DE MOURA, F. B. R.; FERREIRA, B. A.; DECONTE, S. R.; LANDIM, B. C.; JUSTINO, A. B.; ARO, A. A. de; ESPINDOLA, F. S.; RODRIGUES, R. A. F.; RIBEIRO, D. L.; ARAÚJO, F. de A.; TOMIOSSO, T. C. Wound healing activity of the hydroethanolic extract of the leaves of *Maytenus ilicifolia* Mart. *Ex Reis*. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 11, n. 5, p. 446–456, 2021.

DE O. BLANCO, G. E.; DE SOUZA, C. W. O.; BERNARDO, M. P.; ZENKE, M.; MATTOSO, L. H. C.; MOREIRA, F. K. V. Antimicrobially active gelatin/[Mg-Al-

CO3]-LDH composite films based on clove essential oil for skin wound healing. **Materials Today Communications**, v. 27, p. 102169, 2021.

DERMAZINE 10MG CREME COM 30G. [s. d.]. **Droga Raia | Farmácia Online 24 Horas**. Disponível em: <https://www.drogaraia.com.br/dermazine-1-30-g-creme.html>. Acesso em: 01 set. 2021.

DONMA, M. M.; DONMA, O. The effects of allium sativum on immunity within the scope of COVID-19 infection. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 109934, 2020.

DOS SANTOS, V. L. P.; RIBAS, J. L. C.; DE LIMA, C. P.; CAMPOS, R.; GARCIA, A. C.; BUDEL, J. M.; MESSIAS-REASON, I. J. The wound healing effect of aqueous extract from *Piper amalago* L. in diabetic patient. **EXPLORE**, v. 16, n. 6, p. 368–371, 2020.

DUDHIPALA, N.; ALI YOUSSEF, A. A.; BANALA, N. Colloidal lipid nanodispersion enriched hydrogel of antifungal agent for management of fungal infections: Comparative in-vitro, ex-vivo and in-vivo evaluation for oral and topical application. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 233, p. 104981, 2020.

DWIVEDI, V. P.; BHATTACHARYA, D.; SINGH, M.; BHASKAR, A.; KUMAR, S.; FATIMA, S.; SOBIA, P.; KAER, L. V.; DAS, G. Allicin enhances antimicrobial activity of macrophages during Mycobacterium tuberculosis infection. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 243, p. 111634, out. 2019.

EL-ASHRAM, S.; EL-SAMAD, L. M.; BASHA, A. A.; EL WAKIL, A. Naturally-derived targeted therapy for wound healing: Beyond classical strategies. **Pharmacological Research**, v. 170, p. 105749, 2021.

EL-GAYAR, M. H.; ABOSHANAB, K. M.; ABOULWAFI, M. M.; HASSOUNA, N. A. Antivirulence and wound healing effects of royal jelly and garlic extract for the control of MRSA skin infections. **Wound Medicine**, v. 13, p. 18–27, 2016.

EL-KASED, R. F.; AMER, R. I.; ATTIA, D.; ELMAZAR, M. M. Hidrogel à base de mel: Avaliação in vitro e comparativa In vivo para cicatrização de feridas de queimadura. **Relatórios Científicos**, v. 7, n. 1, pág. 9692, 2017.

ESTEVAM, CHARLES DOS SANTOS; ANDRADE, CLÍVIA ROLEMBERG; DIAS, ANTÔNIO SANTOS; ARAUJO, BRANCILENE SANTOS DE; SILVA, ANDRESSA DA; ...; SANTOS, ADELIA DOS. **GEL DA Ptilochaeta bahiensis Turcz com potencial antioxidante e cicatrizante para tratamento coadjuvante de feridas cutâneas**. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE . BR. n. 102016029549-1 A2. Depósito: 15 dez. 2016. Concessão: 17 jul. 2018. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=9e3c0009a8d8c197e72742359a97dbdc0a0fbf2f8a3f11042f03f6e8263e09ac&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1403818>. Acesso em: 18 ago. 2021.

EXTRATO AQUOSO ALOE VERA - OPÇÕES. [s. d.]. **Engenharia das Essências**. Disponível em: <https://engenhariadasessencias.com.br/loja/extrato-aquoso/835-extrato-aquoso-aloe-vera-opcoes.html>. Acesso em: 15 set. 2021.

EXTRATO DE GLICERINA ALOE VERA - OPÇÕES. [s. d.]. **Engenharia das Essências**. Disponível em: <https://engenhariadasessencias.com.br/loja/extrato-glicolico/176-extrato-glicolico-aloe-vera.html>. Acesso em: 15 set. 2021.

EXTRATO FLUIDO DE ALHO - EBPM - FRASCO COM 1 LITRO. [s. d.]. **Mundo dos Óleos**. Disponível em: <https://www.mundodosoleos.com/products/extrato-fluido-de-alho-ebpm-frasco-com-1-litro>. Acesso em: 15 set. 2021.

EXTRATO GLICÓLICO DE ALHO - EBPM - FRASCO COM 1 LITRO. [s. d.]. **Mundo dos Óleos**. Disponível em: <https://www.mundodosoleos.com/products/extrato-glicolico-de-alho-ebpm-frasco-com-1-litro>. Acesso em: 15 set. 2021.

EXTRATO NATURAL ZEA - ALOE VERA. [s. d.]. **Engenharia das Essências**. Disponível em: <https://engenhariadasessencias.com.br/loja/extrato-natural-zea/216-extrato-natural-zea-aloe-vera.html>. Acesso em: 15 set. 2021.

EXTRATO OLEOSO DE ALOE VERA - ANVISA. [s. d.]. **Engenharia das Essências**. Disponível em: <https://engenhariadasessencias.com.br/loja/extrato-oleoso/861-extrato-oleoso-de-aloe-vera-opcoes.html>. Acesso em: 15 set. 2021.

EZATI, P.; RIAHI, Z.; RHIM, J.-W. CMC-based functional film incorporated with copper-doped TiO₂ to prevent banana browning. **Food Hydrocolloids**, v. 122, p. 107104, 2021.

FALCÃO, Juliana de Souza Alencar. Metodologias inovadoras para a educação superior: Projeto CEU no ensino/UFCG. In: FREITAS, Patrícia Gonçalves de; MELLO, Roger Goulart. (Org.). **METODOLOGIAS, PRÁTICAS E INOVAÇÃO NA EDUCAÇÃO CONTEMPORÂNEA**. Tradução: 1 ed. v. 2, Rio de Janeiro: **Editora e-Publicar**, 2021. cap. 25. p. 270-278, ISBN: 978-65-89950-00-4.

FALCONE, M.; DE ANGELIS, B.; PEA, F.; SCALISE, A.; STEFANI, S.; TASINATO, R.; ZANETTI, O.; DALLA PAOLA, L. Challenges in the management of chronic wound infections. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 26, p. 140–147, 2021.

FANA, S. E.; AHMADPOUR, F.; RASOULI, H. R.; TEHRANI, S. S.; MANIATI, M. The effects of natural compounds on wound healing in Iranian traditional medicine: A comprehensive review. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 42, p. 101275, fev. 2021.

FAZIL, M.; NIKHAT, S. Topical medicines for wound healing: A systematic review of Unani literature with recent advances. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 257, p. 112878, jul. 2020.

FERNANDES, D. M.; BARBOSA, W. S.; RANGEL, W. S. P.; VALLE, I. M. M.; PAULA DOS S. MATOS, A.; MELGAÇO, F. G.; DIAS, M. L.; RICCI JÚNIOR, E.; DA SILVA, L. C. P.; DE ABREU, L. C. L.; SATO DE S.B. MONTEIRO, M. Polymeric membrane based on polyactic acid and babassu oil for wound healing. **Materials Today Communications**, v. 26, p. 102173, 2021.

FERRIOL, A.; MORÁN, M. del C. Enhanced performance of gelatin 5-fluorouracil-containing nanoparticles against squamous cell carcinoma in simulated chronic wounds conditions. **Materials Science and Engineering: C**, v. 124, p. 112073, 2021.

FIBRASE. [s. d.]. **MedicinaNET**. Disponível em: <https://bula.medicinanet.com.br/bula/2462/fibrase.htm>. Acesso em: 01 set. 2021.

FIGUEIREDO, F. de F.; CECHINEL FILHO, V.; DAMAZO, A. S.; ARUNACHALAM, K.; COLODEL, E. M.; RIBEIRO, M.; VENTURINI, C. L.; OLIVEIRA, D. M.; MACHADO, M. T. M.; PAVAN, E.; PAES, R. L.; TENFEN, A.; ALMEIDA, P. O. de A.; SIEBERT, D. A.; VITALI, L.; MACHO, A.; MARTINS, D. T. de O. Sorocea guilleminiana Gaudich.: Wound healing activity, action mechanisms, and chemical characterization of the leaf infusion. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 248, p. 112307, 2020.

FUZA, Â. F. O papel da língua inglesa na publicação acadêmico-científica: reflexões teóricas e o caso dos cursos de escrita on-line brasileiros. **Signótica**, v. 29, n. 2, p. 302, 2017.

GANTREZ™ MS-955 CALCIUM/SODIUM PVM/MA POLYMER BY ASHLAND - PERSONAL CARE & COSMETICS. [s. d.]. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/4990/95503/Gantrez-MS-955-calcium-sodium-PVM-MA-polymer?st=1&sl=114110597&crit=a2V5d29yZDpbY2FyYm94eW1ldGh5bGNlbGx1bG9zZV0%3d>. Acesso em: 16 set. 2021

GARCÍA, M. C.; CUGGINO, J. C.; ROSSET, C. I.; PÁEZ, P. L.; STRUMIA, M. C.; MANZO, R. H.; ALOVERO, F. L.; ALVAREZ IGARZABAL, C. I.; JIMENEZ-KAIRUZ, A. F. A novel gel based on an ionic complex from a dendronized polymer and ciprofloxacin: Evaluation of its use for controlled topical drug release. **Materials Science and Engineering: C**, v. 69, p. 236–246, 2016.

GARG, A.; AHMAD, J.; HASSAN, M. Z. Complexo de inclusão de timol e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) em hidrogel polimérico para aplicação tópica: Caracterização físico-química, docking molecular e avaliação da estabilidade. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 64, p. 102609, 2021.

GARIONZET BY ICHIMARU PHARCOS CO., LTD. - PERSONAL CARE & COSMETICS. [s. d.]. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/113498/4611227/GARIONZET?st=1&sl=114113652&crit=a2V5d29yZDpbYWxsaXVtIHNhdGl2dW1d&ss=2&k=allium|sativum&t=allium+sativum>. Acesso em: 13 set. 2021.

GETAHUN, A.; KIFLE, Z.D.; AMBIKAR, D.; ATNAFIE, S.A. *In vivo* evaluation of 80% methanolic leaves crude extract and solvent fractions of *buddleja polystachya* fresen (buddlejaceae) for wound healing activity in normal and diabetic mice. **Metabolism Open**, v. 11, p. 100110, 2021.

GHARABOGHAZ, M. N. Z; FARAHPOUR, M. R.; SAGHAIE, S. Topical co-administration of Teucrium polium hydroethanolic extract and *Aloe vera* gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 127, p. 110189, 2020.

GHAYEMPOUR, S.; MONTAZER, M.; MAHMOUDI RAD, M. Encapsulation of *Aloe Vera* extract into natural Tragacanth Gum as a novel green wound healing product. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 344–349, 2016.

GIULIANO, E.; FRESTA, M.; COSCO, D. Desenvolvimento e caracterização de hidrogéis de poloxamina 908 para potenciais aplicações farmacêuticas. **Journal of Molecular Liquids**, v. 337, p. 116588, 2021.

GUEMBE-GARCÍA, M.; SANTAOLALLA-GARCÍA, V.; MORADILLO-RENUNCIO, N.; IBEAS, S.; REGLERO, J. A.; GARCÍA, F. C.; PACHECO, J.; CASADO, S.; GARCÍA, J. M.; VALLEJOS, S. Monitoring of the evolution of human chronic wounds using a ninhydrin-based sensory polymer and a smartphone. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 335, p. 129688, 2021.

GUIDI, A. C.; DE PAULA, M. N.; MOSELA, M.; DELANORA, L. A.; SOARES, G. C. A.; DE MORAIS, G. R.; MEDEIROS, D. C. de; DE OLIVEIRA JUNIOR, A. G.; NOVELLO, C. R.; BAESSO, M. L.; LEITE-MELLO, E. V. de S.; MELLO, J. C. P. de. Stem bark extract of *Poincianella pluviosa* incorporated in polymer film: Evaluation of wound healing and anti-staphylococcal activities. **Injury**, v. 51, n. 4, p. 840–849, 2020.

GHUMAN, S.; NCUBE, B.; FINNIE, J. F.; MCGAW, L. J.; MFOTIE NJOYA, E.; COOPOOSAMY, R. M.; VAN STADEN, J. Antioxidant, anti-inflammatory and wound healing properties of medicinal plant extracts used to treat wounds and dermatological disorders. **South African Journal of Botany**, v. 126, p. 232–240, 2019.

GUIMARAES, CLAUDIA ROBERTA DE ANDRADE; ARARIPE, PATRICIA HOLANDA DE AZEVEDO; MARTINS, LORENA BEZERRA; JUNIOR, FRANCISCO EDUARDO ARAGÃO CATUNDA; MORAES, JÚLIO GUILHERME LUNA DE; GOMES, THIAGO PARENTE NEIVA. **GEL À BASE DE ÓLEO FIXO DE SEMENTES DE *COMBRETUM LEPROSUM* PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS**. Depositante: IPADE - INSTITUTO PARA O

DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA. BR. n. 102019012891-7 A2. Depósito: 21 jun. 2019. Concessão: 05 jan. 2021. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=8d1a2ca5088403a1d6265e162feb55148c38035548cb6c40b5aa5a80c173d037&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1514413>. Acesso em: 18 ago. 2021.

GUIMARAES, CLAUDIA ROBERTA DE ANDRADE; ARARIPE, PATRÍCIA HOLANDA DE AZEVEDO; MORAES, JÚLIO GUILHERME LUNA DE; MARTINS, LORENA BEZERRA; JUNIOR, FRANCISCO EDUARDO ARAGÃO CATUNDA. **GEL À BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE *CROTON SONDERIANUS* (MUELL.AGR.) PARA TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS**. Depositante: IPADE - INSTITUTO PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA. BR. n. 102019020284-0 A2. Depósito: 27 set. 2019. Concessão: 20 abr. 2021. Disponível em : <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=cb25f635d00a42a23a80c11325fabf380cc4f5ea32bd5ed932d92d02dd36e544&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1523731>. Acesso em: 18 ago. 2021.

GULEKEN, Z.; DEPCIUCH, J.; EGE, H.; İLBAY, G.; KALKANDELEN, C.; OZBEYLI, D.; BULUT, H.; SENER, G.; TARHAN, N.; ERDEM KURUCA, S. Spectrochemical and biochemical assay comparison study of the healing effect of the *Aloe vera* and *Hypericum perforatum* loaded nanofiber dressings on diabetic wound. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 254, p. 119639, 2021.

HENRIQUES, B. O.; CORRÊA, O.; AZEVEDO, E. P. C.; PÁDUA, R. M.; OLIVEIRA, V. L. S. de; OLIVEIRA, T. H. C.; BOFF, D.; DIAS, A. C. F.; SOUZA, D. G. de; AMARAL, F. A.; TEIXEIRA, M. M.; CASTILHO, R. O.; BRAGA, F. C. In Vitro TNF- α Inhibitory Activity of Brazilian Plants and Anti-Inflammatory Effect of *Stryphnodendron adstringens* in an Acute Arthritis Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1–15, 2016.

HESSELER, M. J.; SHYAM, N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: A systematic review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 3, p. 834–846, set. 2019.

HOMAEIGO HAR, S.; BOCCACCINI, A. R. Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings. **Acta Biomaterialia**, v. 107, p. 25–49, 2020.

HUANG, J .; GUO, M .; WU, M .; SHEN, S .; SHI, L .; CAO, Z .; WANG, X .; WANG, H. Eficácia de um único tratamento de terapia fotodinâmica usando administração tópica de ácido 5-aminolevulínico em feridas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina de camundongos diabéticos. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** , v. 30, p. 101748, junho. 2020.

HU, C.; LONG, L .; CAO, J .; Zhang, S .; WANG, Y. Hidrogéis inteligentes inspirados em mexilhões com ligações cruzadas duplas com propriedades

antibacterianas e angiogênicas aprimoradas para tratamento de feridas diabéticas infectadas crônicas por meio de liberação rápida de carga responsiva ao pH. **Chemical Engineering Journal** , v. 411, p. 128564, 2021.

ILAVENIL, S.; KIM, D.H; VIJAYAKUMAR, M.; SRIGOPALRAM, S.; R.O.H.; S.G.; ARASU, M.V.; LEE, J.S.; CHOI, K.C. Potencial papel do extrato de algas marinhas na proliferação e diferenciação de células 3T3-L1: uma abordagem in vitro. **Biological Research** , v. 49, n. 1, pág. 38, 2016.

JENSEN, J.-O.; SCHULZ, L.; SCHLEUSSER, S.; MATZKEIT, N.; STANG, F. H.; MAILAENDER, P.; KRAEMER, R.; KLEEMANN, M.; DEICHMANN, H.; KISCH, T. The repetitive application of cold atmospheric plasma (CAP) improves microcirculation parameters in chronic wounds. **Microvascular Research**, v. 138, p. 104220, 2021.

JÚNIOR, JOSÉ DE CASTRO SOUZA NETO; ESTEVÃO, LÍGIA REIS DE MOURA; NETO, JOAQUIM EVÊNCIO. **PRODUTO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO A BASE DE XIMENIA AMERICANA E SEU USO NO TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS**. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO. BR. n. 102016004055-8 A2. Depósito: 24 fev. 2016. Concessão: 29 ago. 2017. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=952ae2e4795a7da9b1be72a2565529c196784e10a8a3910041c5ad99aa64705e&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1370349>. Acesso em: 18 ago. 2021.

KAVIYASHRI, Y.; S. M. S.; ARUNACHALAM, T.; PARAMASIVAN, B. Potential of keratin loaded activated carbon and aqueous extracts of *Allium sativum* for the development of antibacterial wound dressing. **Materials Today: Proceedings**, p. S2214785321034118, 2021.

KHODAIE, S.-A.; KHALILZADEH, S.H.; EMADI, F.; KAMALINEJAD, M.; JAFARI HAJATI, R.; NASERI, M. Manejo de úlcera de pé diabético com gel de *Murta* (*M. communis*) à base de medicina persa: relato de caso. **Advances in Integrative Medicine**, p. S2212958820301610, conjunto. 2020.

KRUPP, T.; DOS SANTOS, B. D.; GAMA, L. A.; SILVA, J. R.; ARRAIS-SILVA, W. W.; DE SOUZA, N. C.; AMÉRICO, M. F.; DE SOUZA SOUTO, P. C. Natural *Rubber - própolis* membrane improves wound healing in second-degree burning model. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 131, p. 980–988, 2019.

KUMAR, A.; BEHL, T.; CHADHA, S. A rationalized and innovative perspective of nanotechnology and nanobiotechnology in chronic wound management. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, p. 101930, 2020.

LAI, J. C.-Y.; LAI, H.-Y.; RAO, N. K.; NG, S.-F. Treatment for diabetic ulcer wounds using a fern tannin optimized hydrogel formulation with antibacterial and antioxidative properties. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 189, p. 277–289, ago. 2016.

LAS HERAS, K.; IGARTUA, M.; SANTOS-VIZCAINO, E.; HERNANDEZ, R. M. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. **Journal of Controlled Release**, v. 328, p. 532–550, 2020.

LECHNER, A.; AKDENIZ, M.; TOMOVA-SIMITCHIEVA, T.; BOBBERT, T.; MOGA, A.; LACHMANN, N.; BLUME-PEYTAVI, U.; KOTTNER, J. Comparing skin characteristics and molecular markers of xerotic foot skin between diabetic and non-diabetic subjects: An exploratory study. **Journal of Tissue Viability**, v. 28, n. 4, p. 200-209, 2019.

LEISE, B. S. Topical Wound Medications. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 34, n. 3, p. 485–498, 2018.

LEITE, ANA GLEICE BORBA; FARIAS, EULINA TEREZA MERY; ESTEVAO, LÍGIA REIS DE MOURA; NETO, JOAQUIM EVÊNCIO. **PRODUTO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UM CREME A BASE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE SPHAGNETICOLA TRILOBATA (L.) PRUSKI COM PROPRIEDADES ANTIBACTERIANA E CICATRIZANTE PARA USO NO TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS**. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO. BR. n. 102018012725-0 A2. Depósito: 21 jun. 2018. Concessão: 24 dez. 2019. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=6b579ddeb541f2941be781173c2425ee8bc19e986cd7887adb428ce239018ee3&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1479724>. Acesso em: 18 ago. 2021.

LEITE, M. N.; LEITE, S. N.; CAETANO, G. F.; ANDRADE, A. M.; FRONZA, M.; FRADE, M. A. C. Healing effects of natural latex serum 1% from *Hevea brasiliensis* in an experimental skin abrasion wound model. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, p. 418-427, 2020.

LEXOL® PG-800, PROPYLENE GLYCOL DIETHYLHEXANOATE BY INOLEX INCORPORATED - PERSONAL CARE & COSMETICS. [s. d.]. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/1884/10353/Lexol-PG-800--Propylene-Glycol-Diethylhexanoate?st=1&sl=114114242&crit=a2V5d29yZDpbcHJvcHlsZW5lIGdseWNvbF0%3d&ss=2&k=propylene|glycol&t=propylene+glycol>. Acesso em: 13 set. 2021.

LI, Q.; JLAO, L.; SHAO, Y.; LI, M.; GONG, M.; ZHANG, Y.; TAN, Z.; WANG, Y.; YANG, X.; WANG, Z.; ZHANG, Y. Topical GDF11 accelerates skin wound healing in both type 1 and 2 diabetic mouse models. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 529, n.1, p. 7-14, 2020.

LI, J.; WEI, M.; LIU, X.; XIAO, S.; CAI, Y.; LI, F.; TIAN, J.; QI, F.; XU, G.; DENG, C. The progress, prospects, and challenges of the use of non-coding RNA for diabetic wounds. **Molecular Therapy- Nucleic Acids**, v. 24, p. 554-578, 2021.

LOU, P.; LIU, S.; WANG, Y.; PAN, C.; XU, X.; ZHAO, M.; LIAO, G.; YANG, G.; YUAN, Y.; LI, L.; ZHANG, J.; CHEN, Y.; CHENG, J.; LU, Y.; LIU, J. Injectable self-assembling peptide nanofiber hydrogel as a bioactive 3D platform to promote chronic wound tissue regeneration. **Acta Biomaterialia**, p. S1742706121005286, 2021.

MA, M.; ZHONG, Y.; JIANG, X. Thermosensitive and pH-responsive tannin-containing hydroxypropyl chitin hydrogel with long-lasting antibacterial activity for wound healing. **Carbohydrate Polymers**, v. 236, p. 116096, 2020.

MARCHIANTI, A. C. N.; SAKINAH, E. N.; ELFIAH, U.; PUTRI, N. K. S.; WAHYULISWARI, D. I.; MAULANA, M.; ULFA, E. U. Gel formulations of *Merremia mammosa* (Lour.) accelerated wound healing of the wound in diabetic rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 11, n. 1, p. 38–45, 2021.

MELO, C. A. S.; DOMINGUES, R. J. S.; LIMA, A. B. ELABORAÇÃO DE GÉIS E ESTABILIDADE DE MADICAMENTOS. 2018. Disponível em: <https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2019/06/MANUAL-BASICO-GEIS.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2021.

MOJUMDAR, E. H.; SPARR, E. The effect of pH and salt on the molecular structure and dynamics of the skin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 198, p. 111476, 2021.

NASCIMENTO-NETO, L. G. do; EVARISTO, F. F. V.; ALVES, M. F. de A.; ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; SANTOS, H. S. dos; BANDEIRA, P. N.; ARRUDA, F. V. S.; TEIXEIRA, E. H. Effect of the triterpene 3 β , 6 β , 16 β -trihydroxylup-20(29)-ene isolated from the leaves of *Combretum leprosum* Mart. on cutaneous wounds in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 171, p. 116–120, 2016.

NAYEEM, N.; MOHAMMED BASHEERUDDIN ASDAQ, S.; ALAMRI, A. S.; ALSANIE, W. F.; ALHOMRANI, M.; MOHZARI, Y.; ALRASHED, A. A.; ALOTAIBI, N.; AALHATHAL, A. S.; ALHARBI, M. A.; ALDHAWYAN, N. N.; ASAD, M.; MOHAMMAD ALI ABDALLA, F.; NAJMI, S. Y. Wound healing potential of *Dodonaea viscosa* extract formulation in experimental animals. **Journal of King Saud University - Science**, v. 33, n. 5, p. 101476, 2021.

NIPAZOL | MERCADOLIVRE.COM.BR. [s. d.]. Disponível em: [https://lista.mercadolivre.com.br/nipazol#D\[A:nipazol](https://lista.mercadolivre.com.br/nipazol#D[A:nipazol). Acesso em: 15 set. 2021.

NIPAZOL (PROPILPARABENO) P.A. - LOJASYNTH.COM. [s. d.]. Disponível em: <https://www.lojasynth.com/reagentes-analiticosmaterias-primas/reagentes-analiticosmaterias-primas/nipazol-propilparabeno-p-a>. Acesso em: 17 set. 2021.

NU-GEL HIDROGEL COM ALGINATO. [s. d.]. Disponível em: http://cirurgicabandeirantes.com.br/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_bandeirantes.tpl&product_id=1210&category_id=32&vmcchk=1&option=com_virtuemart&Itemid=91. Acesso em: 01 set. 2021.

OKUR, M.E.; KARANTAS, I.D.; SENYIGIT, Z.; ÜSTÜ NDAG OKUR, N.; SIAFAKA, P.I. Recent trends on wound management: New therapeutic choices based on polymeric carriers. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 6, p. 661-684, 2020.

OSTERWALDER, A.; PIGNEUR, Y. **Business model generation: inovação em modelos de negócios: um manual para visionários, inovadores e revolucionários**. Rio de Janeiro: Alta Books, 2011.

OTAVIANO, M. H.; SALLES, M.; CHING, T. H.; DETTONI, J. L.; COULIBALY, I. G. S.; FUKUNAGA, E. T.; GAMBA, M. A.; MORAES, J. C. de. Topical Oxygen Jet Therapy (TOJT) for treating infected chronic surgical wounds. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p. 101547, 2021.

OUYANG, J.; JI, X.; ZHANG, X.; FENG, C.; TANG, Z.; KONG, N.; XIE, A.; WANG, J.; SUI, X.; DENG, L.; LIU, Y.; KIM, J. S.; CAO, Y.; TAO, W. In situ sprayed NIR-responsive, analgesic black phosphorus-based gel for diabetic ulcer treatment. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 46, p. 28667–28677, 2020.

PAOLICELLI, P.; VARANI, G.; PACELLI, S.; OGLIANI, E.; NARDONI, M.; PETRALITO, S.; ADROVER, A.; CASADEI, M. A. Design and characterization of a biocompatible physical hydrogel based on scleroglucan for topical drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 174, p. 960–969, 2017.

PAWAR, R. S.; KUMAR, S.; TOPPO, F. A.; PK, L.; SURYAVANSHI, P. *Sida cordifolia* Linn. Acelera o processo de cicatrização de feridas em ratos diabéticos tipo 2. **Journal of Acute Medicine**, v. 6, n. 4, pág. 82–89, 2016.

PELLENZ, N. L.; BARBISAN, F.; AZZOLIN, V. F.; SANTOS MARQUES, L. P.; MASTELLA, M. H.; TEIXEIRA, C. F.; RIBEIRO, E. E.; DA CRUZ, I. B. M. Healing activity of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.), a Brazilian tannin-rich species: A review of the literature and a case series. **Wound Medicine**, v. 26, n. 1, p. 100163, 2019.

PEREIRA, C. E. O.; BAMBIRRA, E. H. F.; FERNANDES, B. D.; SOUSA, M. C. V. B.; MENDONÇA, S. A. M.; CHEMELLO, C. Factors influencing the implementation of pharmaceutical care in outpatient settings: A systematic review applying the Consolidated Framework for Implementation Research. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, p. S1551741121002138, 2021.

PINHEIRO, CARLOS CLEOMIR DE SOUZA; PINHEIRO, CARLOS DANNIEL FREITAS; PONTES, GEMILSON SOARES. **GEL DE ZERUMBONA DE GENGIBRE AMARGO (ZINGIBER ZERUMBET) PARA O TRATAMENTO CURATIVO DE ÚLCERAS DE DIABÉTICOS**. Depositante: INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA - INPA; BIOZER DA AMAZÔNIA INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE COSMÉTICOS E FITOTERÁPICOS LTDA – ME. BR. n. 102018005105-9 A2. Depósito: 14 mar. 2018. Concessão: 01 out. 2019. Disponível em:

<https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=ed4cca94a7d15783b3e711e2987807a6ce1545cbb151732f43570a60bb175123&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1470365>. Acesso em: 18 ago. 2021

PRASATHKUMAR, M.; SADHASIVAM, S. Chitosan/Hyaluronic acid/Alginate and an assorted polymers loaded with honey, plant, and marine compounds for progressive wound healing—Know-how. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 186, p. 656-685, 2021.

PREMARATHNA, A. D.; WIJESEKERA, S. K.; JAYASOORIYA, A. P.; WADUGE, R. N.; WIJESUNDARA, R. R. M. K. K.; TUVIKENE, R.; HARISHCHANDRA, D. L.; RANAHEWA, T. H.; PERERA, N. A. N. D.; WIJEWARDANA, V.; RAJAPAKSE, R. P. V. J. In vitro and in vivo evaluation of the wound healing properties and safety assessment of two seaweeds (*Sargassum ilicifolium* and *Ulva lactuca*). **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 26, p. 100986, 2021.

PROPIPARABENO | MERCADOLIVRE.COM.BR. [s. d.]. Disponível em: [https://lista.mercadolivre.com.br/propilparabeno#D\[A:propilparabeno\]](https://lista.mercadolivre.com.br/propilparabeno#D[A:propilparabeno]). Acesso em: 15 set. 2021.

POLERÀ, N.; BADOLATO, M.; PERRI, F.; CARULLO, G.; AIELLO, F. Quercetina e suas fontes naturais no tratamento de cicatrização de feridas. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 31, pág. 5825–5848, 2019.

PULIDO, T.; VELARDE, M. C.; ALIMIRAH, F. The senescence-associated secretory phenotype: Fueling a wound that never heals. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 199, p. 111561, 2021.

QIU, W.; HAN, H.; LI, M.; LI, N.; WANG, Q.; QIN, X.; WANG, X.; YU, J.; ZHOU, Y.; LI, Y.; LI, F.; WU, D. Nanofibers reinforced injectable hydrogel with self-healing, antibacterial, and hemostatic properties for chronic wound healing. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 596, p. 312–323, 2021.

REGANEX (BECAPLERMIN) GEL, 0.01% | **SMITH & NEPHEW - US PROFESSIONAL**. [s. d.]. Disponível em: <https://www.smith-nephew.com/professional/products/all-products/regranex/>. Acesso em: 01 set. 2021

RICARDO, L. M.; DIAS, B. M.; MÜGGE, F. L. B.; LEITE, V. V.; BRANDÃO, M. G. L. Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 219, p. 319–336, 2018.

ROCHETTE, NEUZA FELIX GOMES; OLIVEIRA, MARIA LIDUINA MAIA DE; BEZERRA, CAMILA FREITAS; PINHEIRO, DIANA CÉLIA SOUSA NUNES; MELO, DIRCE FERNANDES DE. **PREPARAÇÕES À BASE DE ACEROLA LIOFILIZADA PARA USO TÓPICO EM PROCESSOS DE CICATRIZAÇÃO**. Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. BR. n. 102014031982-4

A2. Depósito: 19 dez. 2014. Concessão: 21 jun. 2016. Disponível em : <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=bbf0475f09faeebf4d8a56e65205b212b452992cb51d2f3a8209d95d62a01015&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1338471>. Acesso em: 18 ago. 2021.

RODRIGUES, L.L. O.; DE OLIVEIRA, A. C. L.; TABREZ, S.; SHAKIL, S.; KHAN, M. I.; ASGHAR, M. N.; MATIAS, B. D.; BATISTA, J. M. A. da S.; ROSAL, M. M.; DE LIMA, M. M. D. F.; GOMES, S. R. F.; DE CARVALHO, R. M.; DE MORAES, G. P.; DE ALENCAR, M. V. O. B.; ISLAM, M. T.; MELO-CAVALCANTE, A. A. de C. Mutagenic, antioxidant and wound healing properties of *Aloe vera*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 191–197, dez. 2018.

ROUF, R.; UDDIN, S. J.; SARKER, D. K.; ISLAM, M. T.; ALI, E. S.; SHILPI, J. A.; NAHAR, L.; TIRALONGO, E.; SARKER, S. D. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. **Trends in Food Science & Technology**, v. 104, p. 219–234, 2020.

ROSA, S. S. R. F.; ROSA, M. F. F.; MARQUES, M. P.; GUIMARÃES, G. A.; MOTTA, B. C.; MACEDO, Y. C. L.; INAZAWA, P.; DOMINGUEZ, A.; MACEDO, F. S.; LOPES, C. A. P.; DA ROCHA, A. F. Regeneration of Diabetic Foot Ulcers Based on Therapy with Red LED Light and a Natural Latex Biomembrane. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 47, n. 4, p. 1153–1164, 2019.

RUBIO-ELIZALDE, I.; BERNÁLDEZ-SARABIA, J.; MORENO-ULLOA, A.; VILANOVA, C.; JUÁREZ, P.; LICEA-NAVARRO, A.; CASTRO-CESEÑA, A. B. Scaffolds based on alginate-PEG methyl ether methacrylate-*Moringa oleifera*-*Aloe vera* for wound healing applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 206, p. 455–467, 2019.

SAHA, S.; SONAR, V.; SONI, B.; KOLADIYA, S.; CHAKRABORTY, S.; PITHAWALA, M. Investigating wound healing potential of *Typha angustata* L. inflorescence in albino Wistar rats. **Phytomedicine Plus**, v. 1, n. 4, p. 100054, 2021.

SAMPAIO, TARCÍSIO BRUNO MONTENEGRO; RÊGO, AMÁLIA CHINTHIA MENEZES DO; GUZEN, FAUSTO PIERDONÁ; FILHO, IRAMI ARAÚJO; MACIEL, MARIA APARECIDA MEDEIROS. **FORMULADOS NANO ESTRUTURADOS A BASE DE EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE MORINDA CITRIFOLIA DO SISTEMA SNFC1 - 2 MG/ML DE EXTRATO HIDROALCOÓLICO DO FRUTO COMPLETO, SNFC2 - 5 MG/ML DE EXTRATO HIDROALCOÓLICO DO FRUTO COMPLETO, PARA O TRATAMENTO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**. Depositante: TARCISO BRUNO MONTENEGRO SAMPAIO. BR. n. 102015027268-5 A2. Depósito: 27 out. 2015. Concessão: 19 jul. 2016. Disponível em:

<https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=2f021552d1dce04641f745b91df32d6a74141ef44ddeec1e2b1af80db844cf0c&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1355540>. Acesso em: 18 ago. 2021.

SAMPATHKUMAR, K.; TAN, K. X.; LOO, S. C. J. Developing Nano-Delivery Systems for Agriculture and Food Applications with Nature-Derived Polymers. **iScience**, v. 23, n. 5, p. 101055, 2020.

SARANDY, M. M.; NOVAES, R. D.; XAVIER, A. A.; VITAL, C. E.; LEITE, J. P. V.; MELO, F. C. S. A.; GONÇALVES, R. V. Hydroethanolic Extract of *Strychnos pseudoquina* Accelerates Skin Wound Healing by Modulating the Oxidative Status and Microstructural Reorganization of Scar Tissue in Experimental Type I Diabetes. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 9538351, 2017.

SARI, Y.; PURNAWAN, I.; SUTRISNA, E.; A Comparative Study of the Effects of *Nigella sativa* Oil Gel and Aloe Vera Gel on Wound Healing in Diabetic Rats. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, v. 28, 2018.

SHEFA, A. A.; SULTANA, T.; PARK, M. K.; LEE, S. Y.; GWON, J.-G.; LEE, B.-T. Curcumin incorporation into an oxidized cellulose nanofiber-polyvinyl alcohol hydrogel system promotes wound healing. **Materials & Design**, v. 186, p. 108313, 2020.

SHIEKH, P. A.; SINGH, A.; KUMAR, A. Exosome carregado de oxigênio liberando antioxidantes e curativos criogel antibacteriano OxOBand aliviam a cicatrização de feridas diabéticas e infecciosas. **Biomaterials**, v. 249, p. 120020, 2020.

SINGH, S.; GUPTA, A.; GUPTA, B. Scar free healing mediated by the release of *Aloe vera* and manuka honey from dextran bionanocomposite wound dressings. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1581–1590, 2018.

SMET, S.; PROBST, S.; HOLLOWAY, S.; FOURIE, A.; BEELE, H.; BEECKMAN, D. The measurement properties of assessment tools for chronic wounds: A systematic review. **International Journal of Nursing Studies**, v. 121, p. 103998, 2021.

SPENCE, N. D.; WARNER, E. T.; FARVID, M. S.; VANDERWEELE, T. J.; ZHANG, Y.; HU, F. B.; SHIELDS, A. E. Religious or spiritual coping, religious service attendance, and type 2 diabetes: A prospective study of women in the United States. **Annals of Epidemiology**, p. S1047279721003045, set. 2021.

SU, J.; CAI, Y.; ZHI, Z.; GUO, Q.; MAO, L.; GAO, Y.; YUAN, F.; VAN DER MEEREN, P. Assembly of propylene glycol alginate/ β -lactoglobulin composite hydrogels induced by ethanol for co-delivery of probiotics and curcumin. **Carbohydrate Polymers**, v. 254, p. 117446, 2021.

SUPER-HOLD DENTURE ADHESIVE CREAM (FORMULATION #OC300-0001) BY ASHLAND - PERSONAL CARE & COSMETICS. [s. d.]. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/4990/1009545/Super-Hold-Denture-Adhesive-Cream-Formulation-OC300-0001>. Acesso em: 16 set. 2021.

SUPRASORB G - GEL AMORFO. [s. d.]. **Meias Express**. Disponível em: <https://www.meiasexpress.com.br/SUPRASORB-G-Gel-Amorfo>. Acesso em: 01 set. 2021.

SYAUTA, D.; MULAWARDI; PRIHANTONO; HENDARTO, J.; MARIANA, N.; SULMIATI; KUSUMANEGARA, J.; FARUK, M. Risk factors affecting the degree of diabetic foot ulcers according to Wagner classification in diabetic foot patients. **Medicina Clínica Práctica**, v. 4, p. 100231, 2021.

THEOCHARIS, A. D.; SKANDALIS, S. S.; GIALELI, C.; KARAMANOS, N. K. Extracellular matrix structure. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 97, p. 4–27, 2016.

TEJADA, S.; MANAYI, A.; D. M.; NABAVI, S.F.; SUREDA, A.; HAJHEYDARI, Z.; GORTZI, O.; PAZOKI-TOROUDI, H.; NABAVI, S.M. Wound Healing Effects of Curcumin: A Short Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 17, n. 11, pág. 1002–1007, 2016.

TRISEPT M BY TRI-K INDUSTRIES, INC. - PERSONAL CARE & COSMETICS. [s. d.]. Disponível em: <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/1957/77839/Trisept-M?st=1&sl=114114082&crit=a2V5d29yZDpbbWV0aHlscGFyYWJlbl0%3d&ss=2&k=methylparaben&t=methylparaben>. Acesso em: 13 set. 2021.

VENTURA, A. C. S. S. B.; DE PAULA, T.; GONÇALVES, J. P.; SOLEY, B. da S.; CRETELLA, A. B. M.; OTUKI, M. F.; CABRINI, D. A. The oil from Moringa oleifera seeds accelerates chronic skin wound healing. **Phytomedicine Plus**, v. 1, n. 3, p. 100099, 2021.

WADT, NILSA SUMIE YAMASHITA. **COMPOSIÇÃO QUÍMICA PARA FABRICAÇÃO DE GEL-CREME A BASE DE GOIABA E PITANGA PARA CICATRIZAÇÃO**. Depositante: SOCIEDADE UNIFICADA PAULISTA DE ENSINO RENOVADO OBJETIVO - SUPERO LTDA. BR. n. 102019018735-2 A2. Depósito: 10 set. 2019. Concessão: 23 mar. 2021. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=3288a382e71b137c63ff38c556808f072532c96d1f4f53361cb05d03d6f1d164&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1521804>. Acesso em: 18 ago. 2021,

WANG, Y.; SHAO, T.; WANG, J.; HUANG, X.; DENG, X.; CAO, Y.; ZHOU, M.; ZHAO, C. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 133, p. 110991, 2021.

YANG, Y.; LIANG, Y.; CHEN, J.; DUAN, X.; GUO, B. Mussel-inspired adhesive antioxidant antibacterial hemostatic composite hydrogel wound dressing via photopolymerization for infected skin wound healing. **Bioactive Materials**, v. 8, p. 341–354, 2021a.

YANG, L.; LIANG, F.; Zhang, X.; JIANG, Y.; DUAN, F.; LI, L.; REN, F. Remodelando o microambiente baseado no sistema híbrido MOFs-Hydrogel para melhorar a cicatrização de feridas diabéticas. **Chemical Engineering Journal**, v. 427, p. 131506, 2021b.

YAZARLU, O.; IRANSHAHI, M.; KASHANI, H. R. K.; RESHADAT, S.; HABTEMARIAM, S.; IRANSHAHY, M.; HASANPOUR, M. Perspective on the application of medicinal plants and natural products in wound healing: A mechanistic review. **Pharmacological Research**, p. 105841, 2021.

YU, Q.; SURA, M. B.; WANG, D.; HUANG, D.; YAN, Y.; JIAO, Y.; LU, Q.; CHENG, Y. Isolation of Boswelliains A — E, Cembrane - Type Diterpenoids from *Boswellia papyifera*, and an Evaluation of Your Wound Healing Properties. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 39, n. 9, pág. 2451–2459, 2021.

YUAN, Y.; DING, X.; JING, Z.; LU, H.; YANG, K.; WANG, Y.; XU, H. Modified tibial transverse transport technique for the treatment of ischemic diabetic foot ulcer in patients with type 2 diabetes. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 29, p. 100–105, 2021.

ZHANG, A.; LIU, Y.; QIN, D.; SUN, M.; WANG, T.; CHEN, X. Research status of self-healing hydrogel for wound management: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 164, p. 2108-2123, 2020.

ZHANG, Z.; ZHANG, W.; XU, Y.; LIU, D. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. **Asian Journal of Surgery**, p. S1015958421004644, 2021.

ZHAO, H.; HUANG, J.; LI, Y.; LV, X.; ZHOU, H.; WANG, H.; XU, Y.; WANG, C.; WANG, J.; LIU, Z. ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria infected diabetic wounds. **Biomaterials**, v. 258, p. 120286, 2020.

ZHENG, B.; GUO, M.; BAI, Y.; WANG, S.; LI, B.; GU, Y.; HOU, B.; WANG, T.; MING, D. Magnetron traps therapeutics for localized bacterial capture and overcome ulcer infection. **Materials Today Advances**, v. 11, p. 100147, 2021a.

ZHENG, Y.; ZHANG, Z.; WANG, T.; ZHANG, J.; TIAN, D.; ZHANG, X.; WU, Z. Photodriven nanoreactor with a hydrogen-insulin double act repairs diabetic wounds through Nrf2 pathway activation. **Chemical Engineering Journal**, v. 425, p. 131800, 2021b.

ZHONG, J.; WANG, H.; YANG, K.; WANG, H.; DUAN, C.; NI, N.; AN, L.; LUO, Y.; ZHAO, P.; GOU, Y.; SHENG, S.; SHI, D.; CHEN, C.; WAGSTAFF, W.; HENDREN-SANTIAGO, B.; HAYDON, R. C.; LUU, H. H.; REID, R. R.; HO, S. H.; ... FAN, J. Reversibly immortalized keratinocytes (iKera) facilitate re-epithelization and skin wound healing: Potential applications in cell-based skin tissue engineering. **Bioactive Materials**, p. S2452199X21003558, 2021.