

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - PPGCF

**Desenvolvimento de nanoemulsão contendo óleo essencial extraído das folhas de
Curcuma longa L., como uma abordagem farmacêutica de uso sustentável de recursos
naturais**

VANESSA MOSSMANN

Porto Alegre, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - PPGCF

**Desenvolvimento de nanoemulsão contendo óleo essencial extraído das folhas de
Curcuma longa L., como uma abordagem farmacêutica de uso sustentável de recursos
naturais**

Dissertação apresentada por Vanessa Mossmann como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Orientadora: Profa. Dra. Letícia Scherer Koester

Co-orientadora: Rochele Cassanta Rossi

Porto Alegre, 2022

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Cristiana Lima Dora
Universidade Federal do Rio Grande

Profa. Dra. Irene Clemes Kulkamp Guerreiro
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Jéssica Fernanda Hoffmann
Universidade do Vale do Rio dos Sinos

CIP - Catalogação na Publicação

Mossman, Vanessa
Desenvolvimento de nanoemulsão contendo óleo essencial extraído das folhas de Curcuma longa L., como uma abordagem farmacêutica de uso sustentável de recursos naturais / Vanessa Mossman. -- 2022.
101 f.
Orientadora: Letícia Scherer Koester.

Coorientador: Rochele Cassanta Rossi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Curcuma longa L.. 2. Nanoemulsão. 3. Óleo essencial. 4. Atividade anti-inflamatória. I. Koester, Letícia Scherer, orient. II. Rossi, Rochele Cassanta, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico (606), na Central Analítica (604), no Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e no Laboratório de Alimentos Funcionais e Nutracêuticos da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). Todos os experimentos foram realizados com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Dra. Letícia Scherer Koester, pela oportunidade, confiança e ensinamentos.

À minha co-orientadora, Professora Dra. Rochele Cassanta Rossi (UNISINOS) minha mãe da graduação, por ser essa pessoa maravilhosa e ter contribuído na realização deste trabalho.

Em especial à Patrícia Weimer, minha ex-colega da graduação e atualmente da pós-graduação, por ter me auxiliado na execução das análises e na troca de conhecimentos.

A bolsista de iniciação científica, Ketly Amaral Antunes Nunes, pela colaboração na realização dos experimentos.

Aos meus pais, Judita e Heitor (*in memória*) pelos ensinamentos, educação e por me apoiar na realização dos meus sonhos e objetivos. Agradeço a família que temos e por vocês contribuírem imensamente na formação do nosso caráter, vocês são o nosso exemplo de vida.

À minha irmã que sempre esteve ao meu lado e me auxiliou durante esta trajetória.

Ao meu namorado pelo incentivo, apoio, paciência e companheirismo durante este período.

Aos colegas e professores do Laboratório de Desenvolvimento Galênico (606) pelo acolhimento e pela troca de experiências.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa e financiamento desse projeto.

“Cada sonho que você deixa pra trás, é um pedaço do seu futuro que
deixa de existir”.

Steve Jobs

RESUMO

As folhas da *Curcuma longa* L., são um material residual após a colheita do rizoma e despertam interesse na investigação das suas propriedades. Neste contexto, este estudo objetivou identificar o perfil fitoquímico do óleo essencial das folhas da *C. longa* L, bem como investigar *in vitro* as atividades antioxidante, anti-inflamatória e o potencial irritante, além da viabilidade de desenvolvimento de uma nanoemulsão com vistas a posterior emprego como anti-inflamatório. As amostras foram coletadas na cidade de São Leopoldo, RS, em abril de 2021. O óleo essencial foi obtido por hidrodestilação em aparelho *Clevenger*, a 100 °C por 3 horas. A análise da composição foi realizada em cromatografia gasosa (CG-MS) e os picos foram identificados por meio do banco de dados NIST11. Para avaliação da atividade antioxidante utilizou-se o método de captura do radical ABTS^{•+}. As nanoemulsões foram preparadas em homogenizador a alta pressão e caracterizadas quanto ao tamanho de gotícula, índice de polidispersão, potencial zeta, pH, viscosidade, densidade e teor. A atividade citotóxica foi determinada em células HaCaT e MRC-5, e potencial anti-inflamatório foi avaliado em RAW 264.7. O potencial irritante foi avaliado pelo ensaio de membrana coriolantóide de ovo de galinha. Na análise cromatográfica foram identificados 10 compostos sendo o composto majoritário o α -felandreno, representando quase metade da composição (49,93%), seguido do terpinoleno (27,10%) e 1,8 cineol (15,41%). Na atividade antioxidante o IC₅₀ do óleo essencial foi de 2,732 mg/mL, apresentando potencial como antioxidante natural. As nanoemulsões desenvolvidas apresentaram tamanho de gotícula <300 nm, índice de polidispersão e potencial zeta de <0,2 e -30 mV, respectivamente, indicativos de formulações monodispersas e sem tendência de agregação das gotículas. O teor de α -felandreno foi quantificado por CG-MS e as nanoemulsões apresentaram valores superiores a 91%. No ensaio *in ovo* não foram verificados efeitos irritantes sobre a membrana coriolantóide. Os estudos de viabilidade celular mostraram que não foram observadas alterações significativas na avaliação da citotoxicidade em HaCaT e MRC-5. Ao avaliar a atividade anti-inflamatória foi evidenciado a inibição da produção de óxido nítrico, porém algumas concentrações testadas foram citotóxicas. Esses resultados fornecem evidências dos efeitos terapêuticos deste óleo, e que a atividade antioxidante, aliada ao seu potencial citotóxico e anti-inflamatório, pode ser de grande valia no desenvolvimento de uma nanoemulsão de aplicação sobre a pele com base no uso sustentável do resíduo da *C. longa*.

Palavras-chave: Nanoemulsão; *Curcuma longa* L.; Óleo essencial; Atividade anti-inflamatória.

ABSTRACT

The leaves of *Curcuma longa* L., are a residual material after the rhizome is harvested and arouse interest in the investigation of its properties. In this context, this study aimed to identify the phytochemical profile of the essential oil of *C. longa* L. leaves, as well as to investigate in vitro the antioxidant, anti-inflammatory and irritant potential activities, in addition to the feasibility of developing a nanoemulsion with a view to use as an anti-inflammatory. The samples were collected in the city of São Leopoldo, RS, in April 2021. The essential oil was obtained by hydrodistillation in a Clevenger apparatus, at 100 °C for 3 hours. The analysis of its composition was performed using gas chromatography (GC-MS) and peaks were identified using the NIST11 database. To evaluate the antioxidant activity, the ABTS^{•+} radical capture method was used. The nanoemulsions were prepared in a high pressure homogenizer and characterized in terms of droplet size, polydispersity index, zeta potential, pH, viscosity, density and content. Cytotoxic activity was determined in HaCaT and MRC-5 cells, and anti-inflammatory potential was evaluated in RAW 264.7. Irritant potential was assessed by the chicken egg choriolantoid membrane assay. In the chromatographic analysis, 10 compounds were identified, the majority being α -phellandrene, representing almost half of the composition (49.93%), followed by terpinolene (27.10%) and 1.8 cineole (15.41%). In the antioxidant activity, the IC₅₀ of the essential oil was 2.732 mg/mL, showing potential as a natural antioxidant. The developed nanoemulsions showed droplet size <300 nm, polydispersity index and zeta potential of <0.2 and -30 mV, respectively, indicative of monodisperse formulations and without droplet aggregation tendency. The α -phellandrene content was quantified by GC-MS and the nanoemulsions showed values higher than 91%. In the in ovo test, no irritating effects on the choriolantoid membrane were observed. Cell viability studies showed that no significant changes were observed in the assessment of cytotoxicity in HaCaT and MRC-5. When evaluating the anti-inflammatory activity, the inhibition of nitric oxide production was evidenced, although some concentrations tested were cytotoxic. These results provide evidence of the therapeutic effects of this oil, and that the antioxidant activity, combined with its cytotoxic and anti-inflammatory potential, can be of great value in the development of a nanoemulsion for application on the skin based on the sustainable use of *C. longa* residue.

Key words: Nanoemulsion; *Curcuma longa* L; Essential oil; Anti-inflammatory activity.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO EXPERIMENTAL

- Figure 1** – Chromatogram of *Curcuma longa* L. leaves oleoresin obtained by GC-MS.....**48**
- Figure 2** – ABTS radical scavenging activity.....**51**
- Figure 3** – Characterization of nanoemulsions. Nanoemulsion of *Curcuma longa* L. essential oil (NECUR); α -phellandrene (NEPHE) as well as a blank nanoemulsion (BN) were evaluated at 1 (T1), 15 (T15) 30 (T30) and 60 (T60) days. Droplet size (A); Polydispersity index (B); Zeta potential (C).....**53**
- Figure 4** – HaCaT cells were treated with different concentrations of essential oil (EO) (A); nanoemulsion of *Curcuma longa* L. essential oil (NECUR2) (B); α -phellandrene standard (C) and nanoemulsion of α -phellandrene (NEPHE2) (D).....**56**
- Figure 5** – MRC-5 cells were treated with different concentrations of essential oil (EO) (A); nanoemulsion of *Curcuma longa* L. essential oil (NECUR2) (B); α -phellandrene standard (C) and nanoemulsion of α -phellandrene (NEPHE2) (D).....**57**
- Figure 6** – Evaluation of anti-inflammatory activity *in vitro* by stimulation of macrophages (RAW 264.7) stimulated by LPS. Results expressed as mean \pm standard deviation. A – Inhibition of nitric oxide production by the essential oil of *C. longa*; B – IC50 of *C. longa* essential oil in RAW 264.7; C – Cellular viability by the essential oil of *C. longa*. D – Inhibition of nitric oxide production by nanoemulsified essential oil of *C. longa*; E – IC50 of *C. longa* essential oil nanoemulsified in Raw 264.7; F – Cellular viability by nanoemulsified essential oil of *C. longa*.....**58**
- Figure 7** – Evaluation of anti-inflammatory activity *in vitro* by stimulation of macrophages (RAW 264.7) stimulated by LPS. Results expressed as mean \pm standard deviation. A – Inhibition of nitric oxide production by the α -phellandrene standard; B – IC50 of α -phellandrene standard in Raw 264.7 cells; C – Cell viability by α -phellandrene standard. D – Inhibition of nitric oxide production by the nanoemulsified α -phellandrene standard; E – IC50 of the nanoemulsified α -phellandrene standard in Raw 264.7 cells; F – Cell viability by the nanoemulsified α -phellandrene standard.....**60**

Figure 8 – Images of HET-CAM assay after 5 min exposure (n=4/group): **(A)** 1.0% w/v Sodium lauryl sulfate (*IS* 6.08 ± 0.05); **(B)** 0.1 M NaOH (*IS* 13.02 ± 0.10); **(C)** 0.9% w/v NaCl (*IS* 0.00); **(D)** MCT (*IS* 0.00); **(E)** 10.0% w/w EO in MCT (*IS* 0.00); **(F)** 5.7% w/w α -phellandrene standard in MCT (*IS* 0.00); **(G)** BN (*IS* 0.00); **(H)** NECUR2 (*IS* 0.00); **(I)** NEPHE2 (*IS* 0.00)...**62**

LISTA DE TABELAS

ARTIGO EXPERIMENTAL

Table 1 – Percentage composition (% w/w) of essential oil <i>Curcuma longa</i> L. and α -phellandrene nanoemulsion.....	43
Table 2 – Chemical composition of <i>Curcuma longa</i> L. leaves oleoresin.....	49
Table 3 – Physicochemical characterization of nanoemulsion.....	54

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
1 INTRODUÇÃO	23
1.1 OBJETIVOS	25
1.1.1 Objetivo Geral	25
1.1.2 Objetivos Específicos	25
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	26
2.1 ÓLEO ESSENCIAL.....	26
2.2 <i>Curcuma longa</i> L.....	27
2.3 PELE.....	29
2.4 NANOEMULSÕES	31
ARTIGO EXPERIMENTAL	34
DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES.....	75
4 DISCUSSÃO GERAL	87
5 CONCLUSÃO.....	90
REFERÊNCIAS	92
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	101

INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1 INTRODUÇÃO

As plantas são utilizadas desde a antiguidade com o intuito de curar e aliviar doenças. Diante da imensa flora brasileira, várias espécies vegetais são utilizadas como matérias-primas em produtos farmacêuticos e cosméticos, outras inseridas na alimentação. No entanto, outras espécies são pouco conhecidas e potencialmente benéficas (ALMEIDA, 2017; DUTRA *et al.*, 2016; KURNAZ; KURNAZ, 2021; MARSELLE *et al.*, 2021; PEREIRA; CARDOSO, 2012).

Os metabólitos secundários produzidos pelas plantas são fundamentais para a sua sobrevivência, uma vez que estão envolvidos no sistema de defesa e adaptação do vegetal. Dentre os produtos produzidos pelos metabólitos secundários, destacam-se os óleos essenciais (JAMWAL; BHATTACHARYA; PURI, 2018; OUSSALAH *et al.*, 2007; SALVIA-TRUJILLO *et al.*, 2015).

Os óleos essenciais são misturas complexas, voláteis, constituídos principalmente por terpenoides e fenilpropanoides, que podem ser sintetizados por diferentes partes do vegetal. Sua composição química pode ser influenciada pelas condições edafoclimáticas, bem como pela parte da planta onde é produzida e/ou armazenada (BURT, 2004; IBÁÑEZ; BLÁZQUEZ, 2021; JUGREET *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2012; SIMÕES *et al.*, 2017).

Segundo Franz (2010), a elucidação da composição dos óleos essenciais nas últimas décadas, foi de extrema importância para o entendimento da complexidade e da imensa diversidade desses compostos naturais. Outro aspecto bastante relevante estaria relacionado com a atividade *in vitro* e *in vivo* dessas substâncias, o que possibilitou novos estudos e campos de aplicações dos óleos essenciais.

Conforme Jugreet *et al.* (2020) os óleos essenciais apresentam capacidade de eliminação de radicais livres que podem desempenhar funções importantes na prevenção de doenças como o câncer e na atividade anti-inflamatória. Outro aspecto bastante relevante está relacionado com a baixa citotoxicidade sobre as células, e deste modo são candidatos promissores para investigação de novas drogas.

A espécie *Curcuma longa* L. é utilizada na Índia há mais de 4.000 anos, sendo inicialmente apenas explorada pelo seu valor nutricional, porém seu emprego foi difundido a partir da identificação de atividades farmacológicas, incluindo atividade antioxidante, anti-inflamatória (KUMAR *et al.*, 2018) antifúngica, antimicrobiana (ESSIEN *et al.*, 2015; PARVEEN *et al.*, 2013) cicatrizante, hipoglicemiante, hepatoprotetora, ação sobre sistema respiratório, nervoso e digestivo (BANSAL *et al.*, 2002; IBÁÑEZ; BLÁZQUEZ, 2021; JUGREET *et al.*, 2020; MANS *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Curcuma longa, conhecido como açafrão, açafrão-da-terra, açafrão-da-Índia, gengibre-dourado ou cúrcuma, pertence à família Zingiberaceae, e é uma herbácea perene com grandes folhas e rizoma simples, que pode apresentar c, apresenta cheiro forte e sabor picante. A planta é nativa da região tropical e subtropical da Ásia, Austrália e América do Sul, tendo sido introduzida no Brasil na década de 80, mas sendo cultivada em todo o mundo. Desde a antiguidade é utilizada pela medicina tradicional chinesa, com o intuito de prevenir e controlar desordens físicas. A parte da planta comumente utilizada é o rizoma, porém seus óleos, extraídos deste, têm despertado grande interesse pela importância medicinal (AKINYEMI; ADENIYI, 2018; AVANÇO *et al.*, 2017; BANSAL *et al.*, 2002; BEZERRA *et al.*, 2016; DOSOKY; SETZER, 2018; ESSIEN *et al.*, 2015; FERREIRA *et al.*, 2013; GOVINDARAJ; KANDASUBRAMANIAN; KODAM, 2014; IBÁÑEZ; BLÁZQUEZ, 2021; KALAYCIOĞLU; GAZIOĞLU; ERIM, 2017; KUKULA-KOCH *et al.*, 2018; KUMAR *et al.*, 2016; KUTTI GOUNDER; LINGAMALLU, 2012; PARVEEN *et al.*, 2013; PRIYA *et al.*, 2012; RUSSO *et al.*, 2018; TILAK *et al.*, 2004; YUE *et al.*, 2010, 2015).

As folhas da *Curcuma longa* L. são um material residual após a colheita do rizoma e, deste modo, despertam interesse na investigação das propriedades terapêuticas e consequentemente na diversidade de fitoconstituintes. Os resíduos obtidos das plantas podem ser transformados em produto de elevado valor agregado e, neste contexto, o estudo das folhas de *C. longa* está em linha com a agenda de sustentabilidade (BRAGA; VIEIRA; DE OLIVEIRA, 2018; CHAABAN *et al.*, 2019; HALISÇELIK; SOYTAS, 2019; KUMAR *et al.*, 2018; PANDEY *et al.*, 2010). Estudo recente realizado por Kumar *et al.* (2018) utilizando o óleo essencial obtido das folhas de *Curcuma longa* L. demonstrou que o óleo apresentou atividade anti-inflamatória *in vitro* e *in vivo*, abrindo perspectivas para o desenvolvimento de formulações para tratamento de doenças inflamatórias.

Os óleos essenciais apresentam algumas limitações para a sua aplicação em alimentos, bebidas, medicamentos e produtos cosméticos, devido a baixa solubilidade, alta volatilidade e forte odor. O encapsulamento dos óleos em nanoemulsões facilita a sua incorporação nestes produtos, aumenta a estabilidade, protege da oxidação, degradação ou volatilização, bem como potencializa as propriedades funcionais. As nanoemulsões, ou emulsões submicrométricas, são gotículas em nanoescala formadas pela dispersão coloidal de duas fases imiscíveis (óleo e água), sendo o método de homogeneização à alta pressão o mais empregado e viável para posterior aplicação industrial. O tamanho da gotícula é extremamente pequeno, entre 20 nm e 500 nm. Neste sentido, as nanoemulsões oferecem várias vantagens quando se objetiva uma aplicação sobre a pele, uma vez que causam pouca irritação cutânea, e facilitam a permeação

dos compostos pela pele (ALI *et al.*, 2020; ALMEIDA; TEIXEIRA; KOESTER, 2008; FATHI; MOZAFARI; MOHEBBI, 2012; GUTIÉRREZ *et al.*, 2008; LIANG *et al.*, 2012; MOU *et al.*, 2008; RAI *et al.*, 2018; SALVIA-TRUJILLO *et al.*, 2015; SINGH *et al.*, 2017).

Devido à existência de poucos estudos sobre as folhas da cúrcuma como fontes de óleo essencial, do recentemente descrito potencial anti-inflamatório, e nenhum nano sistema empregado para este óleo, este estudo tem como objetivos avaliar a sua composição química, bem como investigar *in vitro* as atividades antioxidante, anti-inflamatória e potencial irritante, bem como avaliar a viabilidade de desenvolvimento de uma nanoemulsão do óleo das folhas da *Curcuma longa* L. com vistas ao desenvolvimento de uma formulação para tratamento de processos inflamatórios por meio de aplicação sobre a pele.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

O presente estudo teve como objetivo investigar a viabilidade de preparação de nanoemulsões com este óleo com vistas ao tratamento de processos inflamatórios sobre a pele.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) A partir da extração do óleo essencial das folhas da *Curcuma longa* L. por hidrodestilação, identificar os componentes químicos do óleo essencial;
- b) Avaliar a capacidade antioxidante *in vitro* do óleo essencial de *C. longa*;
- c) Avaliar a ação anti-inflamatória *in vitro* do óleo essencial de *C. longa*;
- d) Avaliar o potencial irritante em modelo *in ovo* do óleo essencial de *C. longa*;
- e) Avaliar a viabilidade de nanoemulsificação do óleo essencial de *C. longa*;
- f) Caracterizar as nanoemulsões produzidas quanto aos parâmetros físico-químicos;
- g) Avaliar a potencialização da atividade anti-inflamatória após nanoemulsificação do óleo essencial da *C. longa*.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ÓLEO ESSENCIAL

Os óleos essenciais são uma mistura complexa de compostos voláteis de baixo peso molecular, sintetizados em diferentes partes das plantas, como por exemplo, flores, folhas, caules, sementes, frutos, casca e raiz. Geralmente são incolores ou amarelos, com exceção do óleo essencial da camomila que apresenta cor azulada, são hidrofóbicos, solúveis em solventes apolares e com baixa solubilidade em água (ALMEIDA, 2017; BURT, 2004; DE SOUZA *et al.*, 2018; GUTIÉRREZ-DEL-RÍO; FERNÁNDEZ; LOMBÓ, 2018; JUGREET *et al.*, 2020; OUSSALAH *et al.*, 2007; RAUT; KARUPPAYIL, 2014; RÍOS, 2016).

Os óleos essenciais apresentam papel importante na natureza, atuando como agentes antibacterianos, antivirais, antifúngicos, inseticidas e, também, contra a ação de herbívoros, conferindo proteção às plantas (DE SOUZA *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2013; GUTIÉRREZ-DEL-RÍO; FERNÁNDEZ; LOMBÓ, 2018; RÍOS, 2016).

Assim, o emprego dos óleos essenciais está cada vez mais difundido, uma vez que estes apresentam propriedades terapêuticas e farmacológicas que despertam interesse de diversos setores industriais bem como no campo da pesquisa, devido ao fato de apresentarem versatilidade das atividades biológicas (ALMEIDA *et al.*, 2015; BASER; BUCHBAUER, 2009; BURT, 2004; JUGREET *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2016; SALVIA-TRUJILLO *et al.*, 2015; VERMA; SHUKLA, 2015).

Os óleos essenciais apresentam algumas propriedades que limitam sua aplicação, como por exemplo, baixa solubilidade, alta volatilidade e odor forte, porém o encapsulamento de compostos bioativos favorece a incorporação em formulações, protege da degradação e oxidação, aumenta a estabilidade, bem como a biodisponibilidade, solubilidade e permeabilidade (HARWANSH; DESHMUKH; RAHMAN, 2019; LIANG *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2021; MORTEZA-SEMNANI *et al.*, 2022).

Os óleos essenciais são geralmente produzidos pelas famílias Myrtaceae, Lauraceae, Rutaceae, Lamiaceae, Zingiberaceae, entre outras. O gengibre pertence à família Zingiberaceae, a mesma família da *Curcuma longa* L., e seu óleo essencial é amplamente utilizado no tratamento de processos infecciosos e inflamatórios, bem como para o desconforto gastrintestinal (ALMEIDA, 2017; BAKKALI *et al.*, 2008; BASER; BUCHBAUER, 2009; BURT, 2004; DE SOUZA *et al.*, 2018; RAUT; KARUPPAYIL, 2014).

A variação dos componentes químicos dos óleos depende de vários fatores, como, por exemplo, clima, solo, localização geográfica, condições ambientais, estágio de desenvolvimento e período de coleta. A diversidade estrutural apresentada pelos óleos essenciais está relacionada com a presença de terpenos e outros grupos funcionais. Na sua composição química encontram-se dois ou três compostos predominantes, representando cerca de 20 a 70%, os demais se encontram em quantidades mínimas (ALMEIDA *et al.*, 2015; DE SOUZA *et al.*, 2018; GUTIÉRREZ-DEL-RÍO; FERNÁNDEZ; LOMBÓ, 2018; MORTEZA-SEMNANI *et al.*, 2022; RAUT; KARUPPAYIL, 2014; RÍOS, 2016).

Os terpenos são compostos de hidrocarbonetos simples de origem natural, formados pela união das moléculas de isopreno e sua classificação é baseada no número de molécula de isopreno (KASHYAP *et al.*, 2022; LIMA *et al.*, 2012) sendo empregados na indústria farmacêutica em virtude de aumentar a penetração de compostos (ALHASSO; GHORI; CONWAY, 2022; DE MATOS *et al.*, 2019). Os monoterpenos e sesquiterpenos são os compostos mais expressivos encontrados nos óleos essenciais. Os monoterpenos representam 90% da constituição dos óleos essenciais (BAKKALI *et al.*, 2008; GUTIÉRREZ-DEL-RÍO; FERNÁNDEZ; LOMBÓ, 2018; KASHYAP *et al.*, 2022; RAUT; KARUPPAYIL, 2014; RÍOS, 2016). Segundo Dosoky e Setzer (2018), estudos realizados acerca do óleo essencial da *Curcuma longa* L., revelam que os sesquiterpenos e monoterpenos são os componentes principais encontrados, mas também apresentam outros compostos aromáticos.

2.2 *Curcuma longa* L.

O gênero *Curcuma* representa um grupo de ervas rizomatosas perenes nativas das regiões tropicais e subtropicais, constituindo cerca de 100 espécies. As ervas têm sido comumente empregadas como corante, aromatizante, especiarias, na culinária, em perfumes, cosméticos e em medicamentos tradicionais, como um agente anti-inflamatório, tratamento de doenças hepáticas, antisséptico e cicatrizante (AKINYEMI; ADENIYI, 2018; CHANE-MING *et al.*, 2002; DOSOKY; SETZER, 2018; ESSIEN *et al.*, 2015; IBÁÑEZ; BLÁZQUEZ, 2021; JUGREET *et al.*, 2020; KUKULA-KOCH *et al.*, 2018; MANS *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2010; YUE *et al.*, 2015, 2010).

Os principais constituintes químicos presentes na *Curcuma longa* L. são os curcuminoides, óleos voláteis, açúcares, proteínas e resinas. Os curcuminoides encontrados são a curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina. A curcumina é um polifenol natural extraído do rizoma da planta, que é responsável pela pigmentação amarelo alaranjada,

geralmente empregado como corante alimentar, aromatizante e como erva medicinal. Por outro lado, é explorada pelas atividades biológicas que apresenta, principalmente em doenças respiratórias, diabetes, doenças do sistema nervoso central e câncer. Dentre os compostos presentes no óleo essencial, destacam-se os terpenos, com prevalência de monoterpenos e sesquiterpenos, além da presença de compostos aromáticos. Vários estudos utilizando o óleo essencial da cúrcuma vêm sendo realizados, devido o mesmo apresentar inúmeras atividades biológicas (AKINYEMI; ADENIYI, 2018; BEZERRA *et al.*, 2016; DOSOKY; SETZER, 2018; GOVINDARAJ; KANDASUBRAMANIAN; KODAM, 2014; KALAYCIOĞLU; GAZIOĞLU; ERIM, 2017; KUKULA-KOCH *et al.*, 2018; KUTTI GOUNDER; LINGAMALLU, 2012; YUE *et al.*, 2015).

O óleo essencial obtido do rizoma já foi estudado quanto a sua atividade em doenças cardiovasculares, hiperlipidemia, algumas doenças respiratórias e em dores de estômago. Este apresenta atividade antidiabética, antiplaquetária, antioxidante, antimicrobiana, ação inseticida, além de apresentar efeito anticancerígeno e anti-inflamatório (AKINYEMI; ADENIYI, 2018; AVANÇO *et al.*, 2017; DOSOKY; SETZER, 2018; ESSIEN *et al.*, 2015; GOVINDARAJ; KANDASUBRAMANIAN; KODAM, 2014; IBÁÑEZ; BLÁZQUEZ, 2021; KUMAR *et al.*, 2016; MANS *et al.*, 2019; RUSSO *et al.*, 2018; TILAK *et al.*, 2004).

Já as folhas são um material residual que apresentam compostos bioativos que demonstram atividades farmacológicas (YANTI *et al.*, 2021) como, por exemplo, efeito antioxidante (BRAGA; VIEIRA; DE OLIVEIRA, 2018; PRIYA *et al.*, 2012) antifúngico (ESSIEN *et al.*, 2015; PANDEY *et al.*, 2010; SINDHU *et al.*, 2011; YANTI *et al.*, 2021) antimicrobiano (PARVEEN *et al.*, 2013) e anti-inflamatório (ALTIR *et al.*, 2021; KUMAR *et al.*, 2018).

Segundo Dosoky e Setzer (2018), estudos realizados com o óleo essencial das folhas da *Curcuma longa* L. demonstraram diferentes compostos majoritários, na qual mencionaram o ar-tumerone, α -felandreno, terpinoleno, β -sesquifelandreno, p-cimeno, 1,8-cineol e β -mirceno dentre os compostos encontrados. Estas variações implicam nas diferentes atividades que a mesma espécie obtida de local diferente pode apresentar. Priya *et al.* (2012), coletaram as folhas da cúrcuma na Índia, na qual mencionam a presença de ar-tumerone, tumerol e atlantone como constituintes majoritários do óleo essencial. Um estudo realizado no Pará relata que os componentes majoritários encontrados nas folhas são o α -felandreno, terpinoleno, 1,8-cineol, p-cimeno e β -pineno (BEZERRA *et al.*, 2016).

O α -felandreno é um monoterpeno cíclico presente em óleos essenciais de diversas plantas. Exerce ação anti-inflamatória por diversos mecanismos (CABRAL *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2016, 2014) estabilizando os mastócitos e inibindo a migração dos neutrófilos, sendo

empregado para o tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, doenças alérgicas (SIQUEIRA *et al.*, 2016; SOBA; BABU; PANONNUMMAL, 2021) além de ser utilizado devido ao seu efeito antinoceptivo e baixa toxicidade sistêmica (LIMA *et al.*, 2012; SIQUEIRA *et al.*, 2016). No estudo de Chaaban *et al.* (2019) o α -felandreno foi o composto majoritário encontrado no óleo essencial das folhas da *Curcuma longa* L. coletado na região de Santa Catarina, RS e apresentou efeito inseticida contra miíase.

Estudo investigando modelos experimentais de nocicepção induzidas por produtos químicos em roedores, identificou que o α -felandreno apresenta efeito antinoceptivo (LIMA *et al.*, 2012). A atividade antioxidante e anti-inflamatória do α -felandreno foi evidenciada em estudo realizado por Cabral *et al.* (2015). Análise *in vitro* menciona que o α -felandreno induziu apoptose em células cancerígenas WEHI-3 (LIN *et al.*, 2016) e necrose em células tumorais de fígado humano (HSIEH *et al.*, 2014). Em estudo recente de De Christo Scherer *et al.* (2019), o α -felandreno e o terpinoleno aumentaram a proliferação de fibroblastos e diminuição de citocinas pró-inflamatórias, e deste modo podem ser empregados para o tratamento de feridas cutâneas, como também para atividade antioxidante. Estudo avaliando a cistite hemorrágica revela que o α -felandreno reduziu o dano urotelial, estresse oxidativo e a produção de citocina TNF- α , apresentando atividade anti-inflamatória (GONÇALVES *et al.*, 2020). No estudo realizado por Pinheiro-Neto *et al.* (2021) verificou-se a capacidade antitumoral e antinoceptiva do α -felandreno, bem como redução de citocinas pró-inflamatórias. Estudo avaliando α -pineno e α -felandreno evidenciou que ambos os terpenos exercem cicatrização de feridas após três dias de tratamento (SALAS-OROPEZA *et al.*, 2021). Os óleos essenciais e os terpenos incorporados no desenvolvimento de formulações farmacêuticas tópicas, como nanoemulsões, adesivos transdérmicos, microemulsões são relatados como promotores de permeação mais seguros e menos tóxicos que os promotores sintéticos (ALHASSO; GHORI; CONWAY, 2022; KASHYAP *et al.*, 2022).

2.3 PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano, constituindo aproximadamente 15% da massa corporal total, e que representa a principal linha de defesa contra fatores extrínsecos, além de manter a homeostase, prevenção da perda de fluídos corporais, controle de temperatura e função de reparo. A pele é constituída principalmente pela epiderme, derme e hipoderme, além dos anexos cutâneos (ELMOWAFY, 2021; SALA *et al.*, 2018; SHESHALA *et al.*, 2019; SOUTO *et al.*, 2022; YU *et al.*, 2021).

A camada mais externa, a epiderme, é composta por queratinócitos que são responsáveis pela produção de queratina e proteção de agentes externos. Os melanócitos, células de Langerhans e Merkel estão dispostos entre os queratinócitos do estrato basal. A epiderme é composta por cinco subcamadas, a mais importante é a camada do estrato córneo formada pelos corneócitos em uma matriz de bicamadas lipídicas constituída de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres, que desempenha uma função de barreira contra a perda de substâncias essenciais e à permeação dos fármacos através da pele. A camada mais profunda, a derme, é composta principalmente de tecido conjuntivo, contendo fibras elásticas, fibroblastos, macrófagos, colágeno, elastina, plasmócitos, além de vasos sanguíneos e linfáticos, folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas. A hipoderme, camada subcutânea abaixo da derme, é composta por tecido adiposo e conjuntivo que fornece a ligação da pele aos tecidos subjacentes e aos órgãos (ELMOWAFY, 2021; SALA *et al.*, 2018; SHESHALA *et al.*, 2019; SOUTO *et al.*, 2022).

A absorção percutânea é influenciada pelas características físico-químicas do fármaco, como por exemplo, peso molecular, solubilidade, ponto de fusão, dose. As principais rotas de permeação pelo estrato córneo são pela via intercelular e transcelular ou através dos poros anexiais, via transdérmica (folículo piloso, glândulas sudoríparas e sebáceas) (ELMOWAFY, 2021; SALA *et al.*, 2018; SOUTO *et al.*, 2022).

No estrato córneo, as glândulas sudoríparas e os folículos pilosos são utilizados para a administração dérmica e transdérmica de fármacos. A versatilidade da pele torna a administração tópica uma via promissora para tratamento ou controle de distúrbios de pele, como inflamação, dermatite, psoríase, entre outras. Diferentes estratégias foram realizadas para melhorar a permeabilidade através da pele, por meio do encapsulamento de ingredientes ativos bem como o emprego de nanopartículas para o seu direcionamento (MORTEZA-SEMNANI *et al.*, 2022; SALA *et al.*, 2018; SOUTO *et al.*, 2022).

A nanotecnologia vem sendo empregada em medicamentos de usos dérmico e transdérmico, por meio do uso de nanocarreadores como as nanoemulsões, que modulam o desempenho do composto ativo, além de melhorar a solubilidade e estabilidade físico-química, aumentar a superfície, promover liberação controlada, bem como permitir o direcionamento para as camadas mais profundas da pele ou até mesmo atingir a circulação sistêmica (ELMOWAFY, 2021; SALA *et al.*, 2018; SHESHALA *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2017; YU *et al.*, 2021).

2.4 NANOEMULSÕES

As nanoemulsões (NE) são emulsões submicrométricas, com tamanho de gota inferior a 1000 nm, geralmente menores que 500 nm, formadas por uma fase oleosa e aquosa, estabilizadas por tensoativos. Podem ser do tipo óleo/água ou água/óleo. As nanoemulsões oferecem vantagens para administração tópica, devido à baixa irritação cutânea e a capacidade de permeação pelas camadas da pele (ALI *et al.*, 2020; ELMOWAFY, 2021; HARWANSH; DESHMUKH; RAHMAN, 2019; PAVONI *et al.*, 2020; RAI *et al.*, 2018; SHAKER *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2017).

As nanoemulsões tendem a se desestabilizar devido a fatores físico-químicos, como separação gravitacional, floculação, coalescência (“Ostwald ripening”), porém são mais estáveis que as emulsões convencionais por apresentarem tamanho de gotícula pequeno (SINGH *et al.*, 2017; ZIANI *et al.*, 2011). Durante a produção, armazenamento, transporte e emprego é necessário que a NE permaneça estável em condições ambientais (LIU *et al.*, 2019) em função disso, a seleção de ingredientes, concentração, métodos de preparo adequado, tensão de cisalhamento ou velocidade de agitação interferem na obtenção de um produto com qualidade (RAI *et al.*, 2018).

Os componentes da fase oleosa incluem ácidos graxos, triglicerídeos de cadeia média, terpenos e promotores de permeação, enquanto a fase aquosa podem ser composta por cloreto de sódio, sais tamponantes e conservantes (NASTITI *et al.*, 2017). Os surfactantes comumente utilizados são tensoativos não-iônicos, em virtude de serem menos irritantes para a pele além de reduzir a tensão superficial, evitando a agregação das gotículas e aumentando a permeação através da pele (HARWANSH; DESHMUKH; RAHMAN, 2019; LIANG *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2021; PAVONI *et al.*, 2020).

Os métodos utilizados para o desenvolvimento de uma nanoemulsão envolvem baixa energia (emulsão espontânea, inversão de fase) ou alta energia (homogenizador de alta pressão, microfluidizador, ultrassom) (FATHI; MOZAFARI; MOHEBBI, 2012; NASTITI *et al.*, 2017). A técnica mais simples de baixa energia, sem necessidade de equipamento ou dispositivo para o desenvolvimento de uma nanoemulsão é a emulsificação espontânea, onde a fase oleosa, aquosa e o tensoativo são adicionados em etapas com agitação suave. A limitação desta forma de preparo é a escolha de ingredientes para obter uma NE estável e com tamanho de gotícula pequeno (LIU *et al.*, 2019; SHAKER *et al.*, 2019).

Métodos de alta energia são sofisticados, consomem energia e, em geral, são adequados para produtos termolábeis, bem como requerem o uso de equipamentos para redução do

tamanho de gota (SHAKER *et al.*, 2019). A homogeneização a alta energia é baseado na geração de energia mecânica através da alta tensão de cisalhamento, sendo o método tradicionalmente utilizado para preparação de nanoemulsão, fornecendo redução do tamanho das gotículas e distribuição estreita (HARWANSI; DESHMUKH; RAHMAN, 2019; RAI *et al.*, 2018). O preparo da NE ocorre em duas etapas, onde inicialmente a fase aquosa e oleosa é aquecida separadamente para posteriormente serem emulsionadas em misturador ou agitador de alta velocidade, se obtendo uma emulsão grosseira. Em seguida ocorre a redução do tamanho da gotícula, em torno de 100 a 500 nm, através do homogenizador a alta pressão. O número de ciclos, pressão e temperatura do sistema devem ser otimizados (ALMEIDA; TEIXEIRA; KOESTER, 2008; LIU *et al.*, 2019), em especial quando se trata de óleos voláteis.

O tamanho de gotícula constitui um parâmetro importante na avaliação da estabilidade da formulação, onde é possível avaliar fenômenos como coalescência e floculação. A uniformidade da distribuição das gotículas é medida pelo índice de polidispersão, onde valores $<0,3$ indicam monodispersão enquanto o potencial zeta mede a carga de superfície e fornece informações sobre estabilidade a longo prazo, valores maiores em módulo que 30 mV são indicativos de estabilidade (NASTITI *et al.*, 2017; SINGH *et al.*, 2017). Deste modo, o tamanho de partícula pequeno, com baixo índice de polidispersão e o alto potencial zeta influenciam as propriedades dos nanocarreadores, moléculas menores são mais propensas a se difundirem através da pele e tendem a ser mais estáveis (ELMOWAFY, 2021; SINGH *et al.*, 2017).

Além disso, conforme Bilal e Iqbal (2020) nanocarreadores como as nanoemulsões estão sendo empregadas em uma grande variedade de produtos cosméticos, como protetores solares, esmaltes, loções, xampus, condicionadores e desodorantes em virtude do pequeno tamanho de gotícula que permite uma rápida penetração dos componentes ativos através da pele, além de mantê-la hidratada, bem como confere alta solubilidade e estabilidade cinética..

A nanoemulsão O/A é o transportador lipídico mais utilizado para incorporar óleos essenciais (DE MATOS *et al.*, 2019; RAI *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2017). O emprego de óleos essenciais na indústria farmacêutica e alimentícia apresenta limitações em virtude destes apresentarem alta volatilidade, sensibilidade e fraca dispersibilidade em meios hidrofílicos, em vista disso a nanoemulsificação é uma técnica alternativa para contornar essas barreiras (ALI *et al.*, 2020). Ademais, estudos mencionam que os compostos bioativos encapsulados melhoram a sua estabilidade física e os protegem de fatores ambientais que estão relacionados com a degradação química, além disso, o encapsulamento proporciona possibilidade de entrega controlada e/ou retardada do fármaco, além de possuir alto desempenho para aplicações cutâneas em virtude de aumentar a permeabilidade em formulações dérmicas e transdérmicas

bem contornar os problemas relacionados à via de administração usual (ALHASSO; GHORI; CONWAY, 2022; DE MATOS *et al.*, 2019; HARWANSH; DESHMUKH; RAHMAN, 2019; MORTEZA-SEMNANI *et al.*, 2022).

ARTIGO EXPERIMENTAL

Essential oil extracted from the leaves of *Curcuma longa* L.: application of an agro-industrial residue in the development of anti-inflammatory nanoemulsions intended for skin delivery

3 ARTIGO EXPERIMENTAL

O texto suprimido das páginas 36 a 73 corresponde ao artigo que foi submetido a publicação em periódico científico.

DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES

4 DISCUSSÃO GERAL

A *Curcuma longa* L. pertence à família Zingiberaceae e o seu rizoma é amplamente utilizado como aditivo alimentar, em produtos cosméticos e no tratamento de algumas doenças. Estudos demonstram inúmeros benefícios terapêuticos associados à *Curcuma longa* e seus componentes puros, como a curcumina (ALTIR *et al.*, 2021; CHAABAN *et al.*, 2019). Na composição química do rizoma os sesquiterpenos são os compostos predominantes enquanto que nas folhas os principais constituintes são os monoterpenos, como α -felandreno, 1,8-cineol, β -mirceno, terpinoleno (BEZERRA *et al.*, 2016; CHANE-MING *et al.*, 2002; YANTI *et al.*, 2021).

Após a coleta do rizoma, as folhas são consideradas um material residual e consequentemente podem resultar um produto de alto valor agregado (ALTIR *et al.*, 2021). Alguns estudos recentes demonstraram que o óleo essencial obtido da folha previne o estresse oxidativo e o envelhecimento, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, além de aliviar a inflamação da pele (ALTIR *et al.*, 2021; KUMAR *et al.*, 2018). Os óleos essenciais apresentam algumas propriedades que limitam a sua aplicação, devido a sua volatilidade, odor e solubilidade, porém o encapsulamento pode contornar essas barreiras além de potencializar as atividades biológicas (ELMOWAFY, 2021; LIANG *et al.*, 2012).

Considerando as atividades terapêuticas da *Curcuma longa* L., este estudo teve como objetivos avaliar o óleo essencial extraído das folhas, além de investigar a viabilidade de preparação de nanoemulsões com este óleo com vistas ao tratamento de processos inflamatórios sobre a pele.

Inicialmente foi realizada a extração do óleo essencial e posteriormente a determinação da composição química da oleorresina por CG-MS (cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas). Ao todo foram identificados 10 compostos, sendo os majoritários α -felandreno (49,93%), terpinoleno (27,1%) e 1,8-cineol (15,41%). Em seguida realizou-se a análise antioxidante do óleo essencial e do α -felandreno, na qual foi observada que o óleo essencial apresenta maior atividade que o seu composto majoritário, esse fato pode ser justificado pelo efeito aditivo ou mesmo sinérgico dos compostos presentes no óleo essencial (CABRAL *et al.*, 2015).

A partir desses dados, planejou-se o desenvolvimento e caracterização das nanoemulsões do OE de *Curcuma longa* L. na concentração de 5% e 10% e concentrações equivalentes do seu composto majoritário o α -felandreno. Em relação aos parâmetros físico-químicos das NE, todos apresentaram pH compatível com a via tópica (BARRADAS *et al.*,

2017; SINGH *et al.*, 2017), tamanho de gota inferior a 300 nm caracterizado como sistema nanoemulsionado (PAVONI *et al.*, 2020; RAI *et al.*, 2018), índice de polidispersão inferiores a 0,200 e potencial zeta superior a – 30 mV, indicativos de formulações monodispersas sem tendência à agregação das gotícula (LIMA *et al.*, 2021; SINGH *et al.*, 2017). Em relação ao teor de α -felandreno as formulações apresentaram percentuais superiores a 91% (entre 91,68 e 98,41%) em relação ao conteúdo teórico inicialmente incorporado. Cabe ressaltar que as formulações selecionadas para dar continuidade ao trabalho foram então NECUR2 e NEPHE2, em virtude de apresentarem maior concentração de óleo essencial e α -felandreno em sua composição, além de alto potencial zeta, menor tamanho de gotícula e índice de polidispersão.

Após o desenvolvimento e caracterização das nanoemulsões, avaliou-se a capacidade citotóxica em linhagem celular de queratinócitos (HaCaT) e fibroblastos de pulmão humano (MRC-5), na qual não foram evidenciadas alterações significativas na viabilidade celular. Na atividade anti-inflamatória *in vitro* com células RAW 264.7 foi evidenciado a inibição da produção de óxido nítrico, porém em algumas concentrações houve citotoxicidade celular.

O HET-CAM (Hen's egg chorioallantoic membrane test) é método alternativo utilizado pra avaliação de produtos e substâncias cosméticas (DEROUICHE; ABDENNOUR, 2017) e todas as formulações foram caracterizadas como não-irritantes pois nenhum efeito (hemorragia, coagulação e vasoconstrição) foi observado sobre a membrana.

Estes resultados evidenciam as vantagens do desenvolvimento de uma formulação com vista ao tratamento tópico da inflamação a partir do óleo essencial obtido das folhas de *Curcuma longa* L.

5 CONCLUSÃO

As folhas são o principal material residual obtido durante a colheita de *Curcuma longa* L. e a sua exploração desempenha um papel impreterível na conversão de resíduos em produtos de alto valor agregado. Neste estudo, o óleo essencial foi extraído das folhas de *C. longa* por hidrodestilação em aparelho clewenger e submetido à análise cromatográfica (CG-MS), na qual revelou a presença α -felandreno como o principal constituinte, seguido de terpinoleno e 1,8-cineol. O perfil fitoquímico está semelhante com estudos realizados anteriormente com o óleo essencial extraído das folhas (CHAABAN *et al.*, 2019; SINDHU *et al.*, 2011; YANTI *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de nanoemulsões de oleorresina de folhas de *Curcuma longa* L. apresentaram gotículas nanométricas com distribuição de tamanho monomodal e potencial zeta negativo, sem tendência de agregação. Durante o período monitorado, todas as nanoemulsões permaneceram estáveis. Ademais, a fim de investigar sua atividade anti-inflamatória para administração cutânea, estudos *in vitro* demonstraram que não foram observadas alterações significativas na avaliação da citotoxicidade em células HaCaT assim como em MRC-5, além de demonstrar a inibição da produção de NO em células RAW 264.7.

Além disso, todas as formulações apresentaram um perfil de segurança aceitável, pelo ensaio HET-CAM, sem a observação de efeitos irritantes e sendo compatível com a via tópica. Esses resultados promissores mostram que o óleo essencial à base de nanoemulsão de *Curcuma longa* L. é uma estratégia interessante para entrega tópica de compostos para o tratamento de processos inflamatórios e abre perspectivas para novos estudos.

REFERÊNCIAS

- AKINYEMI, Ayodele Jacob; ADENIYI, Philip Adeyemi. Effect of Essential Oils from Ginger (*Zingiber officinale*) and Turmeric (*Curcuma longa*) Rhizomes on Some Inflammatory Biomarkers in Cadmium Induced Neurotoxicity in Rats. **Journal of Toxicology**, [s. l.], v. 2018, p. 1–7, 2018.
- ALHASSO, Bahjat; GHORI, Muhammad Usman; CONWAY, Barbara R. Systematic Review on the Effectiveness of Essential and Carrier Oils as Skin Penetration Enhancers in Pharmaceutical Formulations. **Scientia Pharmaceutica**, [s. l.], v. 90, n. 14, p. 1–25, 2022.
- ALI, Hatem *et al.* Effect of nanoencapsulation on volatile constituents, and antioxidant and anticancer activities of Algerian *Origanum glandulosum* Desf. essential oil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020.
- ALMEIDA, M. P. de *et al.* Explorando a química e a atividade antifúngica de óleos essenciais: Uma proposta de projeto para a Educação Básica. **Latin American Journal of Science Education**, [s. l.], v. 2, p. 22059, 2015. Disponível em: www.lajse.org.
- ALMEIDA, Neuler André. Óleos essenciais e desenvolvimento sustentável na Amazônia : uma aplicação da matriz de importância e desempenho. **Reflexões Econômicas**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 136–158, 2017.
- ALMEIDA, Manoela Enger; TEIXEIRA, Helder Ferreira;; KOESTER, Letícia Scherer. Preparação de Emulsões Submicrométricas: Aspectos Teóricos sobre os Métodos Empregados na Atualidade. **Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense)**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 780–788, 2008.
- ALTIR, Najah Khalifah Mansour *et al.* Phytochemical profile, in vitro antioxidant, and anti-protein denaturation activities of *Curcuma longa* L. rhizome and leaves. **Open Chemistry**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 945–952, 2021.
- AVANÇO, Geleys Brado *et al.* *Curcuma longa* L. essential oil composition, antioxidant effect, and effect on *Fusarium verticillioides* and fumonisin production. **Food Control**, [s. l.], v. 73, p. 806–813, 2017.
- BAKKALI, F. *et al.* Biological effects of essential oils - A review. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 446–475, 2008.
- BANSAL, R. P. *et al.* Differential chemical compositions of the essential oils of the shoot organs, rhizomes and rhizoids in the turmeric *Curcuma longa* grown in indo-gangetic plains. **Pharmaceutical Biology**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 384–389, 2002.
- BARRADAS, Thaís Nogueira *et al.* Hydrogel-thickened nanoemulsions based on essential oils for topical delivery of psoralen: Permeation and stability studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 116, p. 38–50, 2017.
- BASER, K. Husnu Can;; BUCHBAUER, Gerhard. **Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications**. [S. l.: s. n.], 2009.
- BEZERRA, Adrielle Nara *et al.* Light impact assessment in planting and production of

Curcuma longa in the Amazon, based on the analysis of its essential oils from leaves and rhizomes. **Revista Fitos**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 220–372, 2016.

BILAL, Muhammad; IQBAL, Hafiz M.N. New insights on unique features and role of nanostructured materials in cosmetics. **Cosmetics**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 1–16, 2020.

BRAGA, Monick Cristina; VIEIRA, Ellen Caroline Silvério; DE OLIVEIRA, Tatianne Ferreira. Curcuma longa L. leaves: Characterization (bioactive and antinutritional compounds) for use in human food in Brazil. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 265, p. 308–315, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.096>.

BURT, Sara. Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods - A review. **International Journal of Food Microbiology**, [s. l.], v. 94, n. 3, p. 223–253, 2004.

CABRAL, C. *et al.* Ridolfia segetum (L.) Moris (Apiaceae) from Portugal: A source of safe antioxidant and anti-inflammatory essential oil. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 65, p. 56–61, 2015.

CHAABAN, Amanda *et al.* Essential oil from Curcuma longa leaves: Can an overlooked by-product from turmeric industry be effective for myiasis control?. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 132, p. 352–364, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.02.030>.

CHAABAN, Amanda *et al.* Insecticide activity of Curcuma longa (leaves) essential oil and its major compound α -phellandrene against Lucilia cuprina larvae (Diptera: Calliphoridae): Histological and ultrastructural biomarkers assessment. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [s. l.], v. 153, p. 17–27, 2019.

CHANE-MING, Jimmy *et al.* Chemical Composition of Essential Oils from Rhizomes, Leaves and Flowers of Curcuma longa L. from Reunion Island. **Journal of Essential Oil Research**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 249–251, 2002. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10412905.2002.9699843>.

DE CHRISTO SCHERER, Marcella Malavazi *et al.* Wound healing activity of terpinolene and α -phellandrene by attenuating inflammation and oxidative stress in vitro. **Journal of Tissue Viability**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 94–99, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.02.003>.

DE MATOS, Sheila P. *et al.* Essential oils and isolated terpenes in nanosystems designed for topical administration: A review. **Biomolecules**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 1–19, 2019.

DE SOUZA, Ana Valéria Vieira *et al.* Chemical Composition of Essential Oil of Leaves from Lippia schaueriana Mart. Collected in the Caatinga Area. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 23, n. 10, p. 2480, 2018.

DEROUICHE, Mohamed Tahar Taha; ABDENNOUR, Sara. HET-CAM test. Application to shampoos in developing countries. **Toxicology in Vitro**, [s. l.], v. 45, p. 393–396, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.05.024>.

DOSOKY, Noura S.; SETZER, William N. Chemical composition and biological activities of essential oils of curcuma species. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1196–1238, 2018.

DUTRA, Rafael C. *et al.* Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 112, p. 4–29, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>.

ELMOWAFY, Mohammed. Skin penetration/permeation success determinants of nanocarriers: Pursuit of a perfect formulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 203, n. March, p. 111748, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111748>.

ESSIEN, Emmanuel *et al.* Chemotaxonomic Characterization and in-Vitro Antimicrobial and Cytotoxic Activities of the Leaf Essential Oil of Curcuma longa Grown in Southern Nigeria. **Medicines**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 340–349, 2015.

FATHI, Milad; MOZAFARI, M. R.; MOHEBBI, M. Nanoencapsulation of food ingredients using lipid based delivery systems. **Trends in Food Science and Technology**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 13–27, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2011.08.003>.

FERREIRA, Flavio Dias *et al.* Inhibitory effect of the essential oil of Curcuma longa L. and curcumin on aflatoxin production by Aspergillus flavus Link. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 136, n. 2, p. 789–793, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.003>.

FRANZ, Chlodwig M. Essential oil research: past, present and future. **Flavour and Fragrance Journal**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 112–113, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ffj.1983>.

GONÇALVES, R. L.G. *et al.* α -Phellandrene attenuates tissular damage, oxidative stress, and TNF- α levels on acute model ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis in mice. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [s. l.], v. 393, n. 10, p. 1835–1848, 2020.

GOVINDARAJ, Premika; KANDASUBRAMANIAN, Balasubramanian; KODAM, Kisan M. Molecular interactions and antimicrobial activity of curcumin (Curcuma longa) loaded polyacrylonitrile films. **Materials Chemistry and Physics**, [s. l.], v. 147, n. 3, p. 934–941, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matchemphys.2014.06.040>.

GUTIÉRREZ-DEL-RÍO, Ignacio; FERNÁNDEZ, Javier; LOMBÓ, Felipe. Plant nutraceuticals as antimicrobial agents in food preservation: terpenoids, polyphenols and thiols. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. 309–315, 2018.

GUTIÉRREZ, J. M. *et al.* Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 245–251, 2008.

HALISÇELİK, Ergül; SOYTAS, Mehmet Ali. Sustainable development from millennium 2015 to Sustainable Development Goals 2030. **Sustainable Development**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 545–572, 2019.

HARWANSH, Ranjit K.; DESHMUKH, Rohitas; RAHMAN, Md Akhlaquer. Nanoemulsion: Promising nanocarrier system for delivery of herbal bioactives. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 51, p. 224–233, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.006>.

HSIEH, Shu Ling *et al.* Induction of necrosis in human liver tumor cells by α -phellandrene. **Nutrition and cancer**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 970–979, 2014.

IBÁÑEZ, María Dolores; BLÁZQUEZ, María Amparo. Curcuma longa L. Rhizome essential oil from extraction to its agri-food applications. a review. **Plants**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–31, 2021.

JAMWAL, Komal; BHATTACHARYA, Sujata; PURI, Sunil. Plant growth regulator mediated consequences of secondary metabolites in medicinal plants. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, [s. l.], v. 9, p. 26–38, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2017.12.003>.

JUGREET, Bibi Sharmeen *et al.* Chemical variability, pharmacological potential, multivariate and molecular docking analyses of essential oils obtained from four medicinal plants. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 150, p. 112394–112405, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112394>.

KALAYCIOĞLU, Zeynep; GAZIOĞLU, Işıl; ERİM, F. Bedia. Comparison of antioxidant, anticholinesterase, and antidiabetic activities of three curcuminoids isolated from Curcuma longa L. **Natural Product Research**, [s. l.], v. 31, n. 24, p. 2914–2917, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2017.1299727>.

KASHYAP, Neha *et al.* Prospects of essential oil loaded nanosystems for skincare. **Phytomedicine Plus**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 100198, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100198>.

KUKULA-KOCH, Wirginia *et al.* Superior anticancer activity is demonstrated by total extract of Curcuma longa L. as opposed to individual curcuminoids separated by centrifugal partition chromatography. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 933–942, 2018.

KUMAR, Anant *et al.* Essential oil from waste leaves of Curcuma longa L. alleviates skin inflammation. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 1245–1255, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0447-3>.

KUMAR, Kalagatur Naveen; *et al.* Role of Curcuma longa L. essential oil in controlling the growth and zearalenone production of Fusarium graminearum. **Lwt- Food Science And Technology**, [s. l.], v. 69, p. 522–528, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2016.02.005>.

KURNAZ, Mehmet Levent; KURNAZ, Isil Aksan. Commercialization of medicinal bioeconomy resources and sustainability. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, [s. l.], v. 22, p. 100484–100490, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100484>.

KUTTI GOUNDER, Dhanalakshmi; LINGAMALLU, Jaganmohanrao. Comparison of chemical composition and antioxidant potential of volatile oil from fresh, dried and cured turmeric (Curcuma longa) rhizomes. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 38, p. 124–131, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.01.014>.

LIANG, Rong *et al.* Physical and antimicrobial properties of peppermint oil nanoemulsions. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 60, n. 30, p. 7548–7555, 2012.

LIMA, David F. *et al.* Antinociceptive activity of the monoterpene α -phellandrene in rodents: Possible mechanisms of action. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 283–292, 2012.

LIMA, Tayonara S. *et al.* Cineole-containing nanoemulsion: Development, stability, and antibacterial activity. **Chemistry and Physics of Lipids**, [s. l.], v. 239, p. 105113, 2021.

LIN, Jen-Jyh *et al.* Alpha-phellandrene-induced apoptosis in mice leukemia WEHI-3 cells in vitro. **Environmental Toxicology**, [s. l.], v. 31, n. 11, p. 1640–1651, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.22168>.

LIN, Jen Jyh *et al.* α -Phellandrene alters expression of genes associated with DNA damage, cell cycle, and apoptosis in murine leukemia WEHI-3 cells. **Anticancer Research**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 4161–4180, 2014.

LIU, Qingqing *et al.* Food-grade nanoemulsions: Preparation, stability and application in encapsulation of bioactive compounds. **Molecules**, [s. l.], v. 24, n. 23, p. 1–37, 2019.

MANS, Dennis R.A. *et al.* Phytochemical and pharmacological support for the traditional uses of zingiberacea species in Suriname - A review of the literature. **Pharmacognosy Journal**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 1511–1525, 2019.

MARSELLE, Melissa R. *et al.* Pathways linking biodiversity to human health: A conceptual framework. **Environment International**, [s. l.], v. 150, p. 106420, 2021.

MORTEZA-SEMNANI, Katayoun *et al.* Development of a novel nanoemulgel formulation containing cumin essential oil as skin permeation enhancer. **Drug Delivery and Translational Research**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1455–1465, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01025-1>.

MOU, Dongsheng *et al.* Hydrogel-thickened nanoemulsion system for topical delivery of lipophilic drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 353, n. 1–2, p. 270–276, 2008.

NASTITI, Christofori M.R.R. *et al.* Topical nano and microemulsions for skin delivery. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 37–62, 2017.

OLIVEIRA, Grazielle *et al.* Extraction of bioactive compounds from *Curcuma longa* L. using deep eutectic solvents: In vitro and in vivo biological activities. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, [s. l.], v. 70, p. 102697, 2021.

OUSSALAH, Mounia *et al.* Inhibitory effects of selected plant essential oils on the growth of four pathogenic bacteria: *E. coli* O157:H7, *Salmonella* Typhimurium, *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes*. **Food Control**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 414–420, 2007.

PANDEY, Kumar Pankaj *et al.* Studies on antidermatophytic activity of waste leaves of *Curcuma longa* L. **Physiology and Molecular Biology of Plants**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 177–185, 2010. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12298-010-0019-5>.

PARVEEN, Z. *et al.* Composition and antimicrobial activity of the essential oil from leaves of *Curcuma longa* L. Kasur variety. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 117–122, 2013.

PAVONI, Lucia *et al.* Properties and stability of nanoemulsions: How relevant is the type of surfactant?. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 58, p. 101772, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101772>.

PEREIRA, Renata Junqueira; CARDOSO, Maria Das Graças. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 146–152, 2012.

PINHEIRO-NETO, Flaviano Ribeiro *et al.* α -Phellandrene exhibits antinociceptive and tumor-reducing effects in a mouse model of oncologic pain. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], v. 418, n. March, 2021.

PRIYA, R. *et al.* Chemical composition and in vitro antioxidative potential of essential oil isolated from *Curcuma longa* L. leaves. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. S695–S699, 2012. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2221169112602986>.

RAI, Vineet Kumar *et al.* Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 270, p. 203–225, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.049>.

RAUT, Jayant Shankar; KARUPPAYIL, Sankunny Mohan. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 62, p. 250–264, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.05.055>.

RÍOS, José Luis. **Essential Oils**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2016. *E-book*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-416641-7.00001-8>.

RUSSO, Enzo R. *et al.* Oral administration of powdered dried rhizomes of *Curcuma longa* L. (turmeric, Zingiberaceae) is effective in the treatment of doxorubicin-induced kidney injury in rats. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 32, n. 12, p. 2408–2416, 2018.

SALA, M. *et al.* Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 535, n. 1–2, p. 1–17, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.046>.

SALAS-OROPEZA, Judith *et al.* Wound healing activity of α -pinene and α -phellandrene. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 1–14, 2021.

SALVIA-TRUJILLO, Laura *et al.* Physicochemical characterization and antimicrobial activity of food-grade emulsions and nanoemulsions incorporating essential oils. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 43, p. 547–556, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.07.012>.

SHAKER, Dalia S. *et al.* Nanoemulsion: A review on mechanisms for the transdermal delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs. **Scientia Pharmaceutica**, [s. l.], v. 87, n. 17, p. 1–34, 2019.

SHESHALA, Ravi *et al.* In Vitro Drug Dissolution/Permeation Testing of Nanocarriers for Skin Application: a Comprehensive Review. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 164, 2019.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira; *et al.* **Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento**. Porto Alegre: ArtMed, 2017.

SINDHU, S. *et al.* Chemoprevention by essential oil of turmeric leaves (*Curcuma longa* L.) on the growth of *Aspergillus flavus* and aflatoxin production. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 1188–1192, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2011.02.014>.

SINGH, G. *et al.* Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn.). **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 1026–1031, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.01.015>.

SINGH, Yuvraj *et al.* Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 252, p. 28–49, 2017.

SIQUEIRA, Halmisson D. Arley S. *et al.* α -Phellandrene, a cyclic monoterpene, attenuates inflammatory response through neutrophil migration inhibition and mast cell degranulation. **Life Sciences**, [s. l.], v. 160, p. 27–33, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.07.008>.

SOBA, Sony Valsalan; BABU, Merin; PANONNUMMAL, Rajitha. Ethosomal gel formulation of alpha phellandrene for the transdermal delivery in gout. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 137–149, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34172/apb.2021.015>.

SOUTO, Eliana B. *et al.* Microemulsions and Nanoemulsions in Skin Drug Delivery. **Bioengineering**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 1–22, 2022.

SOUTO, Eliana B. *et al.* Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery. **Heliyon**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e08938, 2022.

TILAK, Jai C. *et al.* Antioxidant availability of turmeric in relation to its medicinal and culinary uses. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 798–804, 2004.

VERMA, Nidhi; SHUKLA, Sudhir. Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. **Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 105–113, 2015.

YANTI, Rini *et al.* Chemical composition and antifungal activity of oil extracted from leaves turmeric (*Curcuma longa*). **Canrea Journal: Food Technology, Nutritions, and Culinary Journal**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 123–131, 2021.

YU, Yi Qun *et al.* Enhancing Permeation of Drug Molecules Across the Skin via Delivery in Nanocarriers: Novel Strategies for Effective Transdermal Applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 9, p. 1–17, 2021.

YUE, Grace G.L. *et al.* Evaluation of in vitro anti-proliferative and immunomodulatory activities of compounds isolated from *Curcuma longa*. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 48, n. 8–9, p. 2011–2020, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.039>.

YUE, Grace Gar Lee *et al.* Novel anti-angiogenic effects of aromatic-turmerone, essential oil isolated from spice turmeric. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 15, p. 243–253, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.03.030>.

ZIANI, Khalid *et al.* Influence of surfactant charge on antimicrobial efficacy of surfactant-stabilized thyme oil nanoemulsions. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 59, n. 11, p. 6247–6255, 2011.

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CARTA DE APROVAÇÃO

Projeto Nº: 40087

TÍTULO: AVALIACAO DO POTENCIAL IRRITANTE, ANTIANGIOGENICO E INSULINO-MIMETICO DE SUBSTANCIAS NATURAIS, SINTETICAS E/OU ASSOCIACOES VEICULADAS OU NAO EM SISTEMAS TECNOLOGICOS EM MODELOS IN OVO

Equipe UFRGS:

Nome: LETICIA SCHERER KOESTER

Coordenador - Início: 01/01/2021 Previsão de término: 31/12/2022

Nome: Patricia Weimer

Ensino: doutorado - Início: 01/01/2021 Previsão de término: 31/12/2022

Nome: SHEILA PORTO DE MATOS

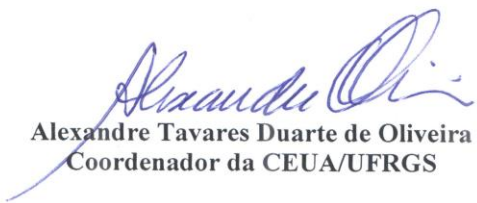
Ensino: doutorado - Início: 01/01/2021 Previsão de término: 31/12/2022

Nome: Tainá Kreutz

Ensino: doutorado - Início: 01/01/2021 Previsão de término: 31/12/2022

A Comissão de Ética No Uso de Animais aprovou o projeto em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 4.332 ovos embrionados de galinha, provenientes dos aviários Grupo Vibra (Razão Social: Vibra Agroindustrial S/A; CNPJ: 93.586.303/0001-19; Endereço: Rodovia RS 124, Km 02, S/N, bairro Estação, Montenegro – RS, CEP 95780-000) e Mercoaves (Razão Social: Mercoaves Comércio de Aves Ltda; CNPJ: 04.137.827/0001-00; Endereço: Estrada Bom Fim Baixo, nº 1156, bairro Bom Fim Baixo, Bom Princípio – RS, CEP 95765-000). Os ovos serão transportados até a Faculdade de Farmácia seguindo normativas sanitárias e serão recebidos ao longo de 24 meses. O projeto foi aprovado de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, 04 de março de 2021


Alexandre Tavares Duarte de Oliveira
Coordenador da CEUA/UFRGS