



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
FACULDADE DE VETERINÁRIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE HUMANA E
ANIMAL

SANDRA HELENA ARAÚJO SILVA MACHADO

PREPARAÇÃO DE HIDROGEL DE QUITOSANA EM ÁCIDO GLICÓLICO
ADITIVADO COM ÓLEO DE ROSA MOSQUETA COM POTENCIAL AÇÃO
CICATRIZANTE

FORTALEZA – CEARÁ

2023

SANDRA HELENA ARAÚJO SILVA MACHADO

PREPARAÇÃO DE HIDROGEL DE QUITOSANA EM ÁCIDO GLICÓLICO
ADITIVADO COM ÓLEO DE ROSA MOSQUETA COM POTENCIAL AÇÃO
CICATRIZANTE

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia do Programa Profissional de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para à obtenção do título de mestre em Biotecnologia.

Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Antônia Debora Sales.

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Antônia Fádía Valentim de Amorim.

FORTALEZA - CEARÁ

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Estadual do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo SidUECE, mediante os dados fornecidos pelo(a)

Machado, Sandra Helena Araujo Silva.

Preparação de hidrogel de quitosana em ácido glicólico aditivado com óleo de rosa mosqueta com potencial ação cicatrizante [recurso eletrônico] / Sandra Helena Araujo Silva Machado. - 2023.

68 f. : il.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Curso de Mestrado Profissional - Programa de Pós-graduação Em Biotecnologia Em Saúde Humana E Animal, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof.^a Dra. Antonia Debora Sales.

Coorientação: Prof.^a. Dra. Antonia Fadia Valentim de Amorim.

1. hidrogel. 2. quitosana. 3. óleo de rosa mosqueta. 4. cicatrização. 5. curativo. I. Título.

SANDRA HELENA ARAÚJO SILVA MACHADO

PREPARAÇÃO DE HIDROGEL DE QUITOSANA EM ÁCIDO GLICÓLICO
ADITIVADO COM ÓLEO DE ROSA MOSQUETA COM POTENCIAL AÇÃO
CICATRIZANTE

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal.
Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde.

Aprovada em: 17 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Antônia Debora Sales (Orientadora)
Universidade Estadual do Ceará – UECE

Prof.^a Dr.^a Antônia Fádía Valentim de Amorim (Coorientadora)
Universidade Estadual do Ceará – UECE

Prof. Dr. José Ferreira Nunes
Universidade Estadual do Ceará – UECE

Prof.^a Dr.^a Cristiane Duarte Alexandrino Tavares
Faculdade Cisne

A Deus, por estar sempre ao meu lado, protegendo-me, guiando meus passos e iluminando os meus caminhos. Aos meus pais, Artur e Irene, e à minha filha, Letícia, por me proporcionarem a dádiva de receber e sentir o amor mais puro e verdadeiro. Ao meu esposo Rafael por todo o companheirismo e dedicação a nossa família. Amo vocês e para vocês dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por esta oportunidade profissional, por ser o meu confidente e pela força e tranquilidade nos momentos de dificuldades. Obrigada por me cercar de pessoas tão maravilhosas que não mensuraram esforços para me ajudar na realização deste projeto.

Ao meu pai, por ser minha referência de profissionalismo e humildade. À minha mãe, que abdicou de muitas coisas para cuidar da família. Obrigada por todo amor, confiança, apoio incondicional e investimento financeiro que depositaram em mim durante toda a minha vida. Obrigada por estarem presentes em todos os momentos da minha vida, pela educação que me forneceram e por me ensinarem valores como gratidão, honestidade e respeito. Meu eterno amor, gratidão e admiração. Vocês são minha base e meus exemplos de vida.

Ao meu esposo, por todo amor, companheirismo, apoio e dedicação à nossa família. Obrigada por me oferecer suporte em todos os momentos que precisei. À minha filha, minha doce princesinha, a quem tenho um sentimento tão forte e inexplicável. Meu eterno amor maior. Você traz alegria, cor e leveza aos meus dias. Minha gratidão a vocês por todo o incentivo, carinho e paciência nos momentos difíceis dessa caminhada.

A mais nova integrante da família, minha “netinha” Chanel, pelo carinho e companhia durante a escrita desse trabalho.

Aos meus irmãos e sobrinhos, pelo carinho e apoio nessa jornada da vida.

À minha orientadora, Profa. Dr.^a Antônia Debora Sales, pela oportunidade desta pesquisa e pelo incentivo.

À minha coorientadora, Profa. Dr.^a Antônia Fádria Valentim de Amorim, por ter aberto as portas do laboratório para realização desta pesquisa. E, principalmente, pela paciência, acolhimento, orientação na elaboração e condução deste estudo, e por toda a disponibilidade que generosamente me dedicou. Deixo expresso meu sincero agradecimento, carinho e admiração pelo seu profissionalismo.

Ao Prof. Dr. José Ferreira Nunes, por ser tão humano, humilde e sempre ajudar a todos que o procuram. Meu respeito e admiração por sua pessoa, profissionalismo e dedicação à pesquisa.

Aos membros das Bancas de Qualificação e de Defesa, Prof. Dr. José Ferreira Nunes, Ma Amanda Maria Barros Alves e Profa. Dr.^a Cristiane Duarte Alexandrino Tavares, por aceitarem o convite e pelas sugestões para o aperfeiçoamento deste trabalho. À Dr.^a Cristiane Clemente de Mello Salgueiro, pelas sugestões para o aperfeiçoamento deste trabalho.

À Universidade Estadual do Ceará, pela estrutura e profissionais utilizados.

Ao PPGBiotec, pela oportunidade. Aos professores do PPGBiotec, por todos os ensinamentos. Ao Francisco Cláudio, por toda dedicação, suporte e paciência com os alunos do programa.

À Lais Andrade e Teresinha Negreiros, amigas que o mestrado me trouxe, pelo carinho, apoio e risadas. Vocês tornaram essa trajetória mais leve. Laisinha, minha eterna gratidão por se prontificar em ajudar toda vez que foi preciso, por ter participado efetivamente da parte laboratorial como se o estudo fosse seu e por todas as vezes que escutou minhas dúvidas e anseios. Obrigada pelo seu tempo dedicado ao meu trabalho, sem sua ajuda ele não seria possível. Foi maravilhoso conhecê-las!

Às colegas Liv Rabelo e Joiceiny Silva, pela disponibilidade em me oferecer ajuda. A todos os colegas da turma 2019 pela convivência harmoniosa.

Aos bolsistas do Laboratório de Tecnologia Química e Desenvolvimento de Biocosméticos, Anna Albie e Macário, pela ajuda quando necessária.

Àqueles que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho, encerrando mais um ciclo em minha vida.

“Trate todo paciente, não apenas a lesão
no paciente.”

(Dr Gary Sibbald)

RESUMO

A ferida é um desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo, com consequências sociais, econômicas, emocionais e físicas. Diante desta problemática, produtos naturais despertam o interesse de pesquisadores visando o desenvolvimento de novos produtos atóxicos e de baixo custo para a população e o Sistema Público de Saúde, no tratamento de feridas crônicas. A quitosana é um polímero catiônico natural, derivado da quitina, com características importantes, como a biodegradabilidade, biocompatibilidade, não toxicidade e presença de atividade antimicrobiana. Sabe-se que o óleo de Rosa Mosqueta possui propriedades terapêuticas que fornecem benefícios do seu uso para a regeneração tecidual por conter diferentes fatores de crescimento. Mediante isso, este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar a estabilidade de hidrogel de quitosana em ácido glicólico, associado ao óleo de Rosa mosqueta (*Rosa aff. rubiginosa*) emulsionado. Após o desenvolvimento da formulação, realizou-se as avaliações das propriedades organolépticas e da estabilidade físico-química, a fim de analisar e julgar a estabilidade do produto desenvolvido. O pH e o odor da formulação proposta não apresentaram alteração após os testes. No entanto, se faz necessária a correção do pH a fim de alcançar a finalidade proposta pelo hidrogel de quitosana aditivado com óleo de rosa mosqueta. As observações organolépticas da cor e aspecto apresentaram uma leve alteração devido à perda de água. Testes adicionais, como toxicidade e espalhabilidade, são necessários a fim de se obter informações mais detalhadas do produto para identificar possíveis melhorias e garantir a qualidade e eficácia do biohidrogel proposto.

Palavras-chave: hidrogel; quitosana; óleo de rosa mosqueta; cicatrização; curativo.

ABSTRACT

The wound is a challenge for healthcare systems around the world, with social, economic, emotional and physical consequences. Faced with this problem, natural products arouse the interest of researchers aiming to develop new non-toxic and low-cost products for the population and the Public Health System, in the treatment of chronic wounds. Chitosan is a natural cationic polymer, derived from chitin, with important characteristics, such as biodegradability, biocompatibility, non-toxicity and presence of antimicrobial activity. It is known that Rosehip oil has therapeutic properties that provide benefits from its use for tissue regeneration as it contains different growth factors. Therefore, this work aimed to develop and evaluate the stability of chitosan hydrogel in glycolic acid, associated with emulsified Rosehip oil (*Rosa aff. Ruriginosa*). After developing the formulation, evaluations of the organoleptic properties and physical-chemical stability were carried out, in order to analyze and judge the stability of the developed product. The pH and odor of the proposed formulation did not change after the tests. However, it is necessary to correct the pH in order to achieve the purpose proposed by the chitosan hydrogel added with rosehip oil. Organoleptic observations of color and appearance showed a slight change due to water loss. Additional tests, such as toxicity and spreadability, are necessary in order to obtain more detailed product information to identify possible improvements and ensure the quality and effectiveness of the proposed biohydrogel.

Keywords: hydrogel; chitosan; rosehip oil; healing; curative.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Representação das camadas da pele.....	16
Figura 2	Representação das fases do processo cicatricial.....	22
Figura 3 –	Estrutura química da quitina.....	24
Figura 4 –	Estrutura química da quitosana.....	25
Figura 5 –	Rosa Mosqueta com frutos.....	28
Figura 6 –	Solução de ácido glicólico.....	31
Figura 7 –	Etapas do biohidrogel de quitosana.....	40
Figura 8 –	PH do biohidrogel de quitosana.....	40
Figura 9 –	Emulsão a partir do óleo de rosa mosqueta.....	41
Figura 10 –	Biohidrogel de quitosana após a incorporação da emulsão do óleo de rosa mosqueta (Rosa aff rubiginosa) e com repouso de 48 horas.....	42
Figura 11 –	pH aferido através do pHmetro.....	43
Figura 12 –	Amostra do hidrogel antes e após o teste de centrifugação.....	44
Figura 13 –	Amostras do hidrogel antes e após o teste estresse térmico....	46
Figura 14 –	Amostra do hidrogel antes do 1º ciclo gela-degela.....	47
Figura 15 –	Amostra do hidrogel após o 3º ciclo gela-degela.....	48
Figura 16 –	Hidratação de uma porção da amostra do hidrogel para aferição do pH.....	48
Figura 17 –	Picnômetro durante o teste.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DD	Grau de Desacetilação
DEA	Dietanolamina
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
G/MOL	Grama por Mol
GlcN	2-amino-2-desoxi-D-glicopiranoose
GlcNAc	2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranoose
ILPI	Instituição de Longa Permanência para Idosos
LTQDB	Laboratório de Tecnologia Química e Desenvolvimento de Biocosméticos
MW	Massa Molar
OH	Grupo Hidroxila
O/A	Óleo em Água
PA	Para Análise
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PH	Potencial Hidrogeniônico
P/P	Percentual peso por peso
RPM	Rotação por minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	Pele.....	16
2.2	Ferida.....	17
2.3	Cicatrização.....	19
2.4	Hidrogel.....	23
2.5	Quitina.....	23
2.6	Quitosana.....	24
2.7	Óleo de Rosa Mosqueta.....	27
3	OBJETIVOS.....	29
3.1	Geral.....	29
3.2	Específicos.....	29
4	MATERIAL E MÉTODO.....	30
4.1	Reagentes e Métodos Físicos.....	30
4.2	Fonte dos Polissacarídeos	31
4.3	Desenvolvimento da Formulação do Biohidrogel de Quitosana e Óleo de Rosa Mosqueta.....	31
4.3.1	Preparação da Solução de Ácido Glicólico.....	31
4.3.2	Preparação do Hidrogel Quitosana.....	32
4.3.3	Preparação da emulsão a partir do Óleo de Rosa Mosqueta (<i>Rosa aff rubiginosa</i>).....	32
4.3.4	Incorporação da Emulsão do Óleo de Rosa Mosqueta (<i>rosa aff rubiginosa</i>) a Hidrogel de Quitosana.....	32
4.4	Testes de Avaliação das Propriedades Organolépticas.....	33
4.4.1	Análises Organolépticas	33
4.5	Testes de Avaliação da Estabilidade Físico-química.....	33
4.5.1	Avaliação do pH.....	33
4.5.2	Avaliação frente à centrifugação.....	33
4.5.3	Estresse térmico.....	34
4.5.4	Ciclo gela-degela.....	34
4.5.5	Determinação da densidade específica.....	34

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1	Preparação do Hidrogel Quitosana.....	40
5.2	Preparação da Emulsão a partir do Óleo de Rosa Mosqueta (Rosa aff rubiginosa).....	41
5.3	Incorporação da Emulsão do Óleo de Rosa Mosqueta (Rosa aff rubiginosa) ao hidrogel de quitosana.....	41
5.4	Testes de Avaliação das Propriedades Organolépticas.....	42
5.5	Testes de Avaliação da Estabilidade Físico-química do hidrogel de quitosana aditivado com óleo de rosa mosqueta.....	42
5.5.1	Avaliação do pH.....	42
5.5.2	Avaliação frente à centrifugação.....	44
5.5.3	Estresse térmico.....	45
5.5.4	Ciclo gela-degela.....	46
5.5.5	Determinação da densidade específica.....	48
6	CONCLUSÃO.....	50
7	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	51
	REFERÊNCIAS.....	52

1 INTRODUÇÃO

A ferida crônica representa um ciclo vicioso e uma epidemia silenciosa que afeta uma grande parte da população mundial (JÄRBRINK *et al.*, 2016; WARD *et al.*, 2019), tornando-se um problema de saúde pública em todo o mundo (FRYKBERG; BANKS, 2015; LAROUCHE *et al.*, 2018). Causa dor, angústia, ansiedade, depressão, perda de produtividade, constrangimento e isolamento social, internações prolongadas, morbidade crônica e óbito (COPELAND; PURVIS, 2017). Gerando um impacto significativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares (SMITH; SHARP, 2019; JÄRBRINK *et al.*, 2016).

O recobrimento rápido e efetivo da ferida se faz necessário a fim de prevenir a contaminação e infecção da enfermidade. Sendo a escolha de tratamentos adequados essencial para promover um ambiente propício que auxilie e acelere a sua cicatrização (CHETTER *et al.*, 2019).

O curativo é o tratamento de feridas mais utilizado. Sua boa compatibilidade celular e tecidual sem causar toxicidade ou inflamação da ferida, capacidade de absorção e retenção de umidade, excelente respirabilidade e sua flexibilidade mecânica e força suficiente para garantir o contato com a pele por um longo período são importantes requisitos para a cicatrização de lesões (PANG *et al.*, 2023).

Dentre os diversos materiais de curativos biológicos, os biopolímeros, como a quitosana, têm se destacado cada vez mais devido as suas propriedades intrínsecas, como atoxicidade, anti-inflamatória, antimicrobiana, imunomoduladora e hidratação, que proporcionam um ambiente favorável a regeneração tecidual (SAHANA; REKHA, 2018; GÜNEŞ; TIHMINLIOĞLU, 2017).

Neste contexto, diversas pesquisas utilizando curativos à base de quitosana surgiram nos últimos anos demonstrando ser viável a aplicação da quitosana na cicatrização de feridas na pele.

Dentre os ácidos mais utilizados para a solubilização da quitosana estão os ácidos fórmico, acético e ascórbico (VAN AUBEL *et al.*, 2016). No entanto, optou-se pelo ácido glicólico devido a sua facilidade de penetração na pele (LESSA, 2020) e sua ação na estimulação direta da produção de colágeno, elastina e mucopolissacarídeos nas camadas profundas da pele (BORGES; SCORZA, 2016). Em adição aos atributos da quitosana, as propriedades cicatrizantes, antioxidantes e regenerativas do óleo de rosa mosqueta (LEI *et al.*, 2019), proporcionam uma

alternativa promissora e economicamente viável de curativo para acelerar o processo de regeneração tecidual.

Diante o exposto, o objetivo desta pesquisa foi produzir um hidrogel de quitosana em ácido glicólico aditivado com óleo de Rosa Mosqueta com o intuito de promover a cicatrização de feridas cutâneas, e com custo-benefício superior aos produtos encontrados no mercado.

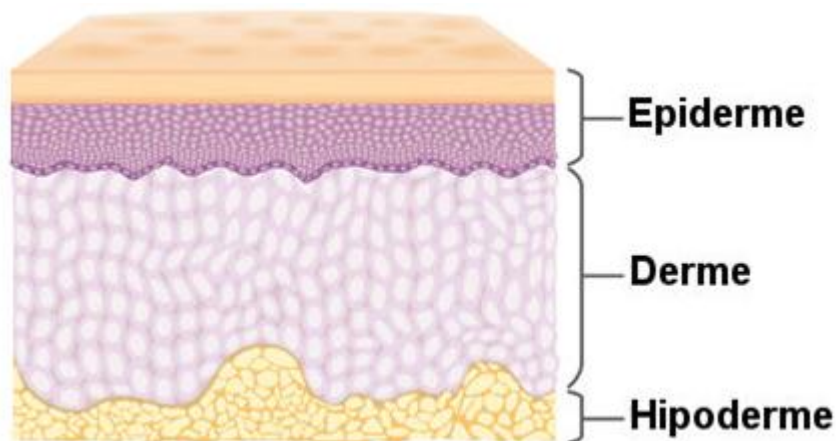
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Pele

A pele é o maior órgão do ser humano e possui diversas funções entre elas a inicialização da síntese de vitamina D (BORENA *et al.*, 2015), a homeostase (OTSUKA *et al.*, 2022; PASPARAKIS *et al.*, 2014; SHEDOEVA *et al.*, 2019), a percepção de sensações de toque, dor, temperatura e coceira (SHARMA; BATRA, 2019) e a formação de barreira protetora do corpo contra micro-organismos, danos físicos e perda de fluidos (NEJATI *et al.*, 2013). Seu pH é levemente ácido (4,5 - 6,5), devido aos ácidos graxos e sais secretados pelas glândulas sebáceas e sudoríparas (SHARMA; BATRA, 2019).

É um órgão dinâmico cuja composição e forma sofrem influência de fatores como idade, região do corpo e fatores externos. Constituído principalmente por três camadas: epiderme, derme e subcutânea (SHARMA; BATRA, 2019). A figura 1 mostra uma ilustração das camadas da pele.

Figura 1 – Representação das camadas da pele



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia (2023).

A epiderme é a camada mais externa da pele e sua renovação celular ocorre a cada 28 dias. Ela é responsável pela proteção contra a invasão de micro-organismos, alérgenos e luz ultravioleta (SHARMA; BATRA, 2019). É constituída por

quatro ou cinco subcamadas estratificadas, dependendo da região do corpo (MAN; HOSKINS, 2020).

Entre as células que constituem a epiderme encontramos os queratinócitos, os melanócitos (SHARMA; BATRA, 2019), as células de Langerhans e as células de Merkel (RITTIÉ, 2016). Os melanócitos produzem a melanina, substância responsável pela pigmentação e fotoproteção da pele (SHARMA; BATRA, 2019).

A derme é a camada de tecido conjuntivo amorfo localizada logo abaixo da epiderme. É composta por fibras de colágeno e elastina, fibroblastos, mastócitos, linfócitos, nervos e receptores sensoriais. Ao reter a água, a derme mantém a umidade e regulação térmica da pele. A camada subcutânea, também chamada de hipoderme e a mais profunda, tem várias funções como armazenar energia, gordura e nutrientes (SHARMA; BATRA, 2019).

2.2 Ferida

Uma ferida é uma interrupção da integridade do tecido corpóreo, caracterizada pela perda de estrutura e funções normais da pele devido a um agente físico, mecânico ou químico (CRIOLLO-MENDOZA *et al.*, 2023).

As feridas são classificadas principalmente em duas categorias:

- a) Conforme a sua espessura: superficial (envolve a epiderme e a derme superior), parcial (envolve perda de pele até a derme inferior), espessura total (envolve perda de pele até o tecido subcutâneo) ou feridas complexas profundas (envolve danos até a cavidade corporal) (SHARMA; BATRA, 2019);
- b) De acordo com o tempo de reparo tecidual: aguda (demora entre sete e 10 dias para cicatrizar) ou crônica (não conseguiu prosseguir no processo ordenado de cicatrização nesse tempo) (CRIOLLO-MENDOZA *et al.*, 2023).

As feridas agudas geralmente passam por um processo de cicatrização ordenado e relativamente rápido (HARPER *et al.*, 2014), resultando na restauração da integridade anatômica e funcional (TOTTOLI *et al.*, 2020).

Pelo contrário, as feridas crônicas são caracterizadas por um processo de reparo lento, variando de quatro semanas a mais de três meses (JÄRBRINK *et al.*, 2016), e desordenado. Geralmente estão associadas a medicamentos ou comprometimento sistêmico, como diabetes mellitus e doenças vasculares, que interrompem as interações moleculares e celulares do processo de cicatrização (EMING *et al.*, 2014; KARIMI *et al.*, 2017).

As feridas causam grande impacto social e emocional na vida do paciente como resultado de dor física contínua, mobilidade reduzida, estresse, depressão, ansiedade, alterações no sono e nos hábitos alimentares (OUSEY; EDWARD, 2014), incapacidade funcional e dependência (SANTO *et al.*, 2013). Além de ser um fardo econômico para o indivíduo, o sistema de saúde e a sociedade como um todo (HEYER *et al.*, 2013; JÄRBRINK *et al.*, 2016; ZHAO *et al.*, 2016).

Freitas *et al.* (2011) após estudo retrospectivo, de natureza quantitativa, realizado em uma ILPI, na cidade de Fortaleza (Ceará) no Brasil no período de 2006 a 2009, observaram uma prevalência de úlcera por pressão de 18,8%, com variação de 11,1 a 23,2%. Prevalência semelhante (11,8%) foi observada por Vieira e Araújo (2018) ao estudar feridas cônicas em idosos atendidos na atenção básica da cidade de Terezinha (Piauí-BR). Estudo epidemiológico realizado em um hospital do Paraná (Brasil) identificou um alto índice de lesões de pele nos idosos internados (GRDEN *et al.*, 2018).

As ulcerações no pé diabético têm uma prevalência mundial de 6,3% (ZHANG *et al.*, 2017) e atinge aproximadamente 2% dos pacientes diabéticos. Estima-se que ocorre uma amputação a cada 30 segundos ocasionada por úlceras diabéticas (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). Estima-se que 1 a 2% da população dos países desenvolvidos enfrentará dificuldades de cicatrização ao longo de suas vidas (JÄRBRINK *et al.*, 2016).

O tratamento eficaz deve ser o menos invasivo possível, projetado para curar a ferida aguda diminuindo a possibilidade da sua cronicidade, de fácil utilização e capaz de reduzir o número de internações hospitalares e o consumo de antibióticos (MAN; HOSKINS, 2020). Necessidades essas, obtidas com o uso do curativo biológico como o proposto por esse trabalho.

Uma revisão integrativa da literatura, dos artigos com testes *in vivo*, com o objetivo de avaliar a eficácia do curativo à base de quitosana na aceleração e na qualidade da cicatrização, Queiroz e Tomaz (2020) concluíram que o curativo de

quitosana em todos os artigos estudados, mesmo com as diferenças presentes nas metodologias de cada estudo, acelera a cicatrização e melhora o aspecto da ferida.

2.3 Cicatrização

Uma vez instalada uma lesão cutânea, como um corte ou queimadura, inicia-se imediatamente um processo de cicatrização tecidual, que é uma sequência complexa e multifatorial de processos celulares e bioquímicos envolvendo células mononucleares do sangue periférico, células residentes da pele, matriz extracelular, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e moléculas reguladoras (CAÑEDO-DORANTES; CAÑEDO-AYALA, 2019; GONZALEZ *et al.*, 2016). O processo é dividido em três fases sobrepostas e inter-relacionadas: a fase inflamatória, a fase proliferativa e a fase de remodelação (RODRIGUES *et al.*, 2019).

A fase inflamatória é caracterizada pelo surgimento dos sinais clássicos da inflamação como rubor, calor e edema (HARPER *et al.*, 2014). E tem como principal objetivo prevenir a infecção (SINGH; YOUNG; MAC NAUGHT, 2017).

Os eventos da fase inflamatória começam nos primeiros segundos após a lesão, podendo durar até cinco dias, ocorrendo a ativação de plaquetas para formar um coágulo de fibrina (ANDRADE *et al.*, 2010; DAI *et al.*, 2009). Esse coágulo promoverá a proteção da região contra a contaminação (TAZIMA *et al.*, 2008) e a hemostasia. Além de servir como matriz temporária para o recrutamento de células, como os fibroblastos e queratinócitos, nas fases seguintes (KORDESTANI, 2019; TEJIRAM *et al.*, 2016).

Plaquetas e células da ferida liberam citocina e fatores de crescimento que atraem leucócitos para a lesão (RODRIGUES *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2018). Segue-se o rápido recrutamento de neutrófilos para o tecido lesado como uma primeira linha de defesa contra as bactérias (WILGUS *et al.*, 2013). Essas células de defesa também realizam o desbridamento da ferida (KORDESTANI, 2019; TEJIRAM *et al.*, 2016).

Os neutrófilos são gradativamente substituídos por macrófagos, que continuarão com o desbridamento da ferida e com a fagocitose de patógenos. Os macrófagos secretam fatores de crescimento e citocinas que permitem as fases subsequentes da cicatrização de feridas (KORDESTANI, 2019; TEJIRAM *et al.*, 2016; TSOURDI *et al.*, 2013).

A fase de proliferação tem como foco a recuperação da superfície da lesão tecidual, a formação do tecido de granulação, a restauração da vascularização, deposição de colágeno e a retração da ferida (SINGH; YOUNG; MAC NAUGHT, 2017). Seu início começa 16-24 horas após a lesão tecidual e permanece até a fase de remodelação da cicatrização (ROUSSELLE *et al.*, 2019).

Os macrófagos são as principais células dessa fase (NOVAK; KOH, 2013; WYNN; VANNELLA, 2016; WILLENBORG; EMING, 2014). Essas células realizam a fagocitose de fibrina e restos celulares, e liberam fatores de crescimento que promovem a migração de outras células como fibroblastos e células endoteliais (KIM *et al.*, 2019).

O fator de crescimento transformador (TGF) e o fator de crescimento epidérmico (EGF) são os responsáveis pela proliferação, migração e diferenciação dos fibroblastos e dos queratinócitos (CERCERÓ-FERRAGUT *et al.*, 2017; MAVER *et al.*, 2015; NAPAICHAYANUN; ARAMWIT, 2017).

Os fibroblastos auxiliam na formação da nova matriz extracelular necessária ao crescimento celular através da síntese de colágeno (SINGH; YOUNG; MAC NAUGHT, 2017) e de outras proteínas como o ácido hialurônico (KORDESTANI, 2019; TEJIRAM *et al.*, 2016).

Logo após, a ativação dos fibroblastos se intensifica iniciando a formação do tecido de granulação e novos vasos sanguíneos. Fibroblastos, macrófagos e células endoteliais em conjunto com a matriz extracelular compõe o tecido de granulação (TOTTOLI *et al.*, 2020). Este tecido preenche a lacuna tecidual (FENG *et al.*, 2021) e apresenta aspecto granuloso (GONZALEZ *et al.*, 2016), edemaciado, coloração avermelhada e sangra facilmente (BALBINO *et al.*, 2005).

O acúmulo de colágeno na lesão, resulta na substituição da matriz extracelular por um tecido conjuntivo mais forte e elástico, aumentando a resistência a rupturas (TAZIMA *et al.*, 2008). Além disso, fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos causando a contração da ferida, facilitando a aproximação das bordas da lesão (ALHAJJ; GOYAL, 2022).

Na reepitelização os queratinócitos, estimulados por fatores de crescimento, se proliferam e migram das bordas da ferida em direção à parte central da lesão (KIM *et al.*, 2019), para cobrir o tecido de granulação criando uma barreira epidérmica (TEJIRAM *et al.*, 2016; TSOURDI *et al.*, 2013). Quando a ferida é mais

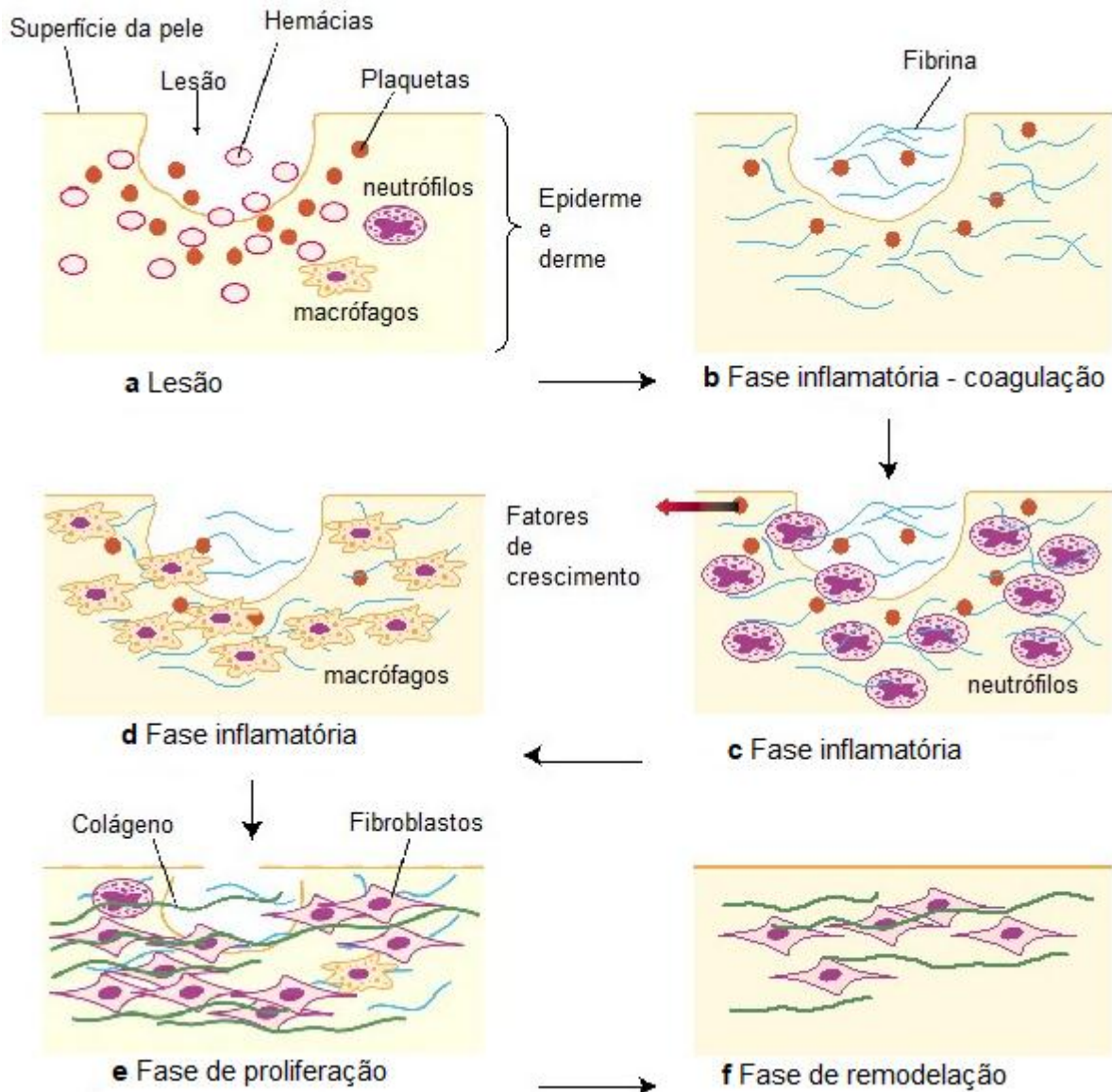
superficial também ocorre a migração de queratinócitos dos anexos epiteliais (WILLIAMS; MOORES, 2013).

Paralelamente, ocorre a angiogênese regulada por fatores de crescimento como VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (LANDEN *et al.*, 2016; REINKE; SORG, 2012) e pela hipóxia no local da lesão (CAÑEDO-DORANTES; CAÑEDO-AYALA, 2019), que induzem as células endoteliais a desencadear a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (LANDEN *et al.*, 2016; REINKE; SORG, 2012; VEITH *et al.*, 2019), bem como o reparo dos vasos sanguíneos danificados (SINGH; YOUNG; MAC NAUGHT, 2017), essenciais para a adequada cicatrização.

Durante a fase de remodelação a contração da ferida atinge seu pico máximo (GONZALEZ *et al.*, 2016) e a matriz extracelular se remodela e amadurece, atingindo 80% da resistência à tração original (SINGH; YOUNG; MAC NAUGHT, 2017). Ocorre uma diminuição do tecido de granulação e suas células sofrem o processo de apoptose (KARPPINEN *et al.*, 2019). Aqui, ocorre a maturação e o rearranjo do colágeno, o colágeno tipo III é substituído por colágeno tipo I, com fibras colágenas dispostas ao longo do tecido conjuntivo normal adjacente para restabelecer suas funções e forças mecânicas (GONZALEZ *et al.*, 2016; LANDÉN *et al.*, 2016; MACLEOD; MANSBRIDGE, 2016).

Por último, há diminuição de novos vasos sanguíneos e da vascularização, alterando assim a cor da cicatriz de vermelho para rosa e cinza ao mesmo tempo (RODRIGUES *et al.*, 2019; SINGH; YOUNG; MAC NAUGHT, 2017). Uma lesão cutânea com cicatrização aceitável é aquela que apresenta aparências anatômicas normais e retorno da sua função (TOTTOLI *et al.*, 2020). A figura 2 mostra uma ilustração das fases do processo cicatricial.

Figura 2 – Representação das fases do processo cicatricial



(a) Imediatamente após a lesão cutânea, elementos do sangue e aminas vasoativas extravasam de vasos sanguíneos danificados através da derme. A permeabilidade vascular é temporariamente aumentada para permitir a infiltração de neutrófilos, plaquetas e proteínas plasmáticas. Em seguida, ocorre a vasoconstrição em resposta à fatores liberados por essas células, (b) A coagulação ocorre com a ativação de plaquetas para formar um coágulo de fibrina, (c) Plaquetas e células da ferida liberam fatores de crescimento. Recrutamento de neutrófilos para o tecido lesado, (d) Os macrófagos substituem os neutrófilos como a principal célula inflamatória. Eles realizam o desbridamento da ferida, secretam fatores de crescimento e iniciam a reorganização da matriz extracelular, (e) A fase de proliferação inicia assim que os fibroblastos, recrutados à ferida por fatores de crescimento libertados pelos macrófagos, iniciam a síntese de colágeno, (f) Apesar da síntese de colágeno diminuir após três semanas, a maturação e o rearranjo do colágeno ocorrem durante meses. Fonte: Adaptado de Beanes *et al.* (2003).

2.4 Hidrogel

Hidrogéis são formados por redes reticuladas tridimensionais de biopolímeros com capacidade de absorver e reter água (BIDUSKI *et al.*, 2018). Essa capacidade de absorção se deve a sua estrutura reticulada tridimensionalmente (KRAMER *et al.*, 2020) e a presença de alguns grupos funcionais, como o grupo OH (hidroxila), que possuem grande afinidade por água (AHMED, 2015; YUE *et al.*, 2020; GARG *et al.*, 2016).

Tendo em vista seu elevado acúmulo de água, o hidrogel é uma opção para curativos de feridas. Visto que esse teor de água concede semelhança física e biocompatibilidade aos tecidos corporais (KAMOUN *et al.*, 2017; YOUNGBLOOD *et al.*, 2018), além de hidratar e manter um ambiente favorável a angiogênese (FIELD; KERSTEIN, 1994). Além disso, possui capacidade de adsorção de exsudato (REZVANI GHOMI *et al.*, 2019) e de formar uma barreira física antibacteriana, protegendo as feridas de infecções (REZVANI GHOMI *et al.*, 2019; QU *et al.*, 2018).

Atualmente, os hidrogéis são utilizados em diversas áreas no campo da biotecnologia e biomedicina, dentre elas a fabricação de lentes de contato, carreadores de drogas de liberação prolongada, andaimes de engenharia de tecidos e curativos para feridas (CALÓ; KHUTORYANSKIY, 2015; YUE *et al.*, 2020).

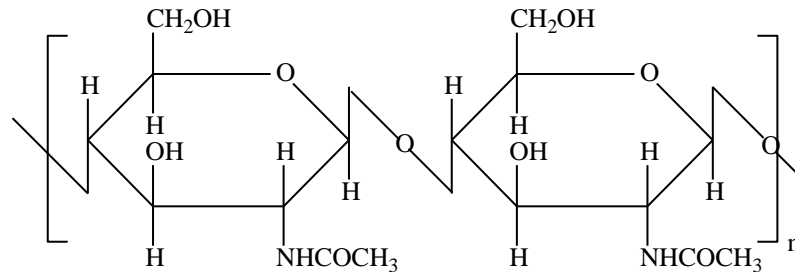
Quanto a sua origem os hidrogéis podem ser classificados como naturais, sintéticos ou híbridos (BAHRAM *et al.*, 2016). Devido à sua compatibilidade com o corpo humano (MOHAMMADINEJAD *et al.*, 2019) e biodegradabilidade (HU *et al.*, 2015), os hidrogéis naturais têm despertado crescente interesse da indústria e comunidade científica. Ácido hialurônico, alginato, celulose, colágeno, gelatina e quitosana estão entre as substâncias utilizadas no desenvolvimento de hidrogéis naturais (GYLES *et al.*, 2017).

2.5 Quitina

A quitina é um dos polissacarídeos mais abundantes na natureza após a celulose, constituído por unidades de N-acetil-d-glucosamina e d-glucosamina (ROLIM *et al.*, 2018). Sua resistência mecânica, capacidade filmogênica e acessibilidade na formação de géis têm gerado atração da área da biotecnologia,

farmacêutica e agroindústria (SRINIVASAN *et al.*, 2018). A figura 3 mostra a estrutura química da quitina.

Figura 3 – Estrutura química da quitina



Fonte: elaborada pela autora.

Pode ser encontrada em exoesqueleto de crustáceos e insetos, em algas, leveduras, moluscos e na parede celular de esporos e de fungos (AHMED; IKRAM, 2017; JAYAKUMAR *et al.*, 2010; ROLIM *et al.*, 2018; SIVARAMAKRISHNA *et al.*, 2020; TAVARIA *et al.*, 2013; XIONG *et al.* 2019; YOUNES; RINAUDO, 2015). A quitosana proveniente da quitina presente em fungos, além de ser vegana, apresenta um alto grau de desacetilação (GHORMADE *et al.*, 2017).

A fonte mais explorada e economicamente mais viável de quitina é o resíduo da indústria pesqueira, obtido pelo processamento de crustáceos (DAVE; ROUSTRAY, 2018; EL KNIDRI *et al.*, 2018).

2.6 Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo obtido a partir da desacetilação alcalina da quitina, em um grau de desacetilação superior a 50% (FAN *et al.*, 2018; YADAV *et al.*, 2019). Sendo solúvel em soluções aquosas de ácidos orgânicos e inorgânicos (DEEPTHI *et al.*, 2016).

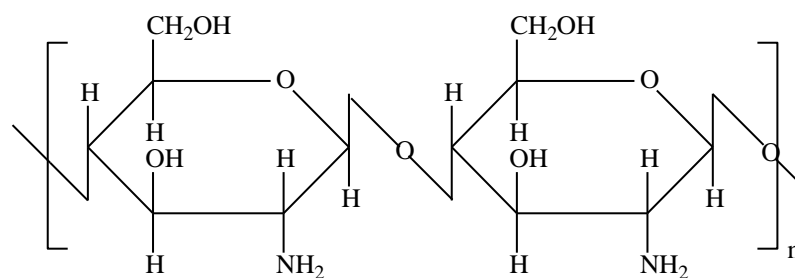
Desacetilação é o processo que ocorre a remoção de grupos acetil da N-acetilglucosamina para formar unidades D-glucosamina, que contêm grupos amino livres e aumentam a solubilidade do polímero em meio aquoso (PHILILIBERT *et al.*, 2017). Este processo é realizado de forma química ou

enzimática. O método químico, utilizando base forte, é o mais utilizado devido a maior capacidade de produção e o baixo custo (FELIPE *et al.*, 2017; YOUNES; RINAUDO, 2015).

Já o grau de desacetilação é o percentual de monômeros de 2-amino-2-deoxi- β -D-glicopiranosose (D-glicosamina) presentes dentre a quantidade total de monômeros de uma cadeia polissacarídica (BEDIAN *et al.*, 2017). Quanto maior o grau de desacetilação, maior a solubilidade em solução aquosa ligeiramente ácida (GARCIA *et al.*, 2020). Sua solubilidade também é afetada por sua massa molecular, quanto maior a sua massa molecular mais difícil será a sua dissolução, devido ao grande número de pontes de hidrogênio (ZARGAR *et al.*, 2015).

Sua estrutura química é constituída por unidades estruturais de 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose (GlcN) e 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose (GlcNAc) unidas por ligações glicosídicas do tipo β (1 \rightarrow 4) (DEEPTHI *et al.*, 2016; YOUNES; RINAUDO, 2015), com uma predominância das unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose (CAMPANA-FILHO *et al.*, 2007). Possui diversas ligações de hidrogênio e elevada densidade de carga e de grupos reativos (TAVARIA *et al.*, 2013). A figura 4 mostra a estrutura química da quitosana.

Figura 4 – Estrutura química da quitosana



Fonte: elaborada pela autora.

Após a dissolução em meio ácido, a quitosana se torna policatiônica devido à protonação dos seus grupos amino livres (DASH *et al.*, 2011), sendo mais suscetível a interação com diversas moléculas carregadas negativamente como as proteínas presentes na pele (BHATTARAI *et al.*, 2010; LLOYD *et al.*, 1998) e a membrana celular de micro-organismos (CAZÓN *et al.*, 2017).

Sua natureza policatiônica também possibilita a manipulação da quitosana em biomateriais com diferentes formas, tais como géis, filmes, cápsulas e partículas (LIZARDI-MENDONZA *et al.*, 2016).

Apresenta diversas propriedades intrínsecas, como anti-inflamatória (CHANG *et al.*, 2019; KIM, 2018), antifúngica (ASHRAFI *et al.*, 2020; SHIH *et al.*, 2019), hemostática, anticarcinogênica (NAVEED *et al.*, 2019), biocompatibilidade, não-toxicidade (PIRES *et al.*, 2015), analgésica, antimicrobiana, mucoadesividade, bioadesividade (MORIN-CRINE *et al.*, 2019), antioxidante (GUTIÉRREZ, 2017), cicatrizante (MOURA *et al.*, 2013), biodegradabilidade, hidratação (ANITHA *et al.*, 2014), antidiabética (NGO; KIM, 2014), imunomoduladora, antitumoral (SHI *et al.*, 2017; UDAYANGANI *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2019), não antigênica (KHAN *et al.*, 2017), filmogênica (SRINIVASAN *et al.*, 2018) além de atuar na redução do colesterol e triglicerídeos (RIZZO *et al.*, 2014). Seus grupos funcionais amino, carboxila e hidroxila são susceptíveis a modificações químicas que podem proporcionar propriedades adicionais (MADNI *et al.*, 2021).

As características físico-químicas da quitosana são influenciadas por diversos fatores como o grau de desacetilação (DD) e sua massa molar (MW) (GHOSH; ALI, 2012).

O efeito hemostático da quitosana independe do sistema clássico da cascata de coagulação (LEONHARDT *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019). Sua atuação é através da agregação de eritrócitos (SINGH; SHITIZ; SINGH, 2017), adesão de plaquetas e a adsorção de fibrinogênio (WANG *et al.*, 2019).

Seu principal efeito analgésico é ocasionado pela redução da concentração de mediadores inflamatórios (bradicinina) presentes na ferida (OKAMOTO *et al.*, 2002). Ademais, os íons de prótons presentes na ferida podem protonar os grupos amino, ocasionando assim um efeito analgésico (MACAGNANO *et al.*, 2015). A ação anti-inflamatória é obtida ao reduzir a liberação das citocinas pró-inflamatórias (MADNI *et al.*, 2021).

A forma como a quitosana exerce sua propriedade antibacteriana ainda não foi esclarecida (ARANAZ *et al.*, 2021). São possíveis mecanismos: a ruptura das paredes e membranas celulares das bactérias, a quelação de fragmentos de cátions metálicos e a interação com alvos intracelulares e depósitos em bactérias (FENG *et al.*, 2021).

Devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas, a quitosana tem sido aplicada em diversas áreas, como medicina, farmácia, indústria de alimentos e têxtil, odontologia, medicina veterinária, cosméticos, agricultura, biotecnologia, química dentre outras (MORIN-CRINE *et al.*, 2019).

As principais aplicações comerciais do campo da medicina são na cicatrização de feridas. Estando disponíveis comercialmente diversas apresentações como por exemplo o ChitoSam™, Chitopack C® e Chitopack S®, Chitodine® e ChitosanSkin® (MORIN-CRINE *et al.*, 2019).

Estudo com andaimes de nanofibras de quitosana-poli (caprolactona) (CPCL) eletrofiados mostrou que os andaimes aumentaram a taxa de cicatrização da ferida e promoveram um fechamento mais completo da ferida quando comparados com o Tegaderm, um curativo oclusivo disponível comercialmente (LEVENGOD *et al.*, 2017). Uma melhora no processo de cicatrização de feridas em ratos também foi observada em estudo com estruturas híbridas de poli (3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBV)/nanofibrosos de quitosana como suporte para regeneração da pele (VELEIRINHO *et al.*, 2012).

2.7 Óleo de Rosa Mosqueta

A Rosa Mosqueta (*R. canina L. ou Rosa rubiginosa*) é uma espécie vegetal selvagem da família das Rosaceae, do gênero Rosa que compreende aproximadamente 200 espécies (ANGELOV *et al.*, 2014) encontrada na forma de grandes arbustos ou pequenas árvores (PATEL, 2017). Originária da Europa Central e Oriental, foi trazida para a América do Sul pelos colonizadores espanhóis (ESPINOZA, *et al.*, 2016) estando presente na Argentina, Peru, centro e sul do Chile e Estados Unidos (BOTTA I ORFILA; VILA CASANOVAS, 2017).

Suas flores variam do vermelho ao laranja, e os frutos são compostos por sementes e pericarpo (QADIR; ANWAR, 2020).

Seu fruto é utilizado na fitoterapia há 2000 anos (WINTHER *et al.*, 2016), apresentando inúmeros benefícios como atividade anti-inflamatória, antioxidante e antibacteriana (GRUENWALD *et al.*, 2019; GULBAGCA *et al.*, 2019). Seu óleo é aproveitado na indústria cosmética devido às suas características organolépticas e sua composição rica em ácidos graxos essenciais (WINTHER *et al.*, 2013). A figura 5 mostra a planta rosa mosqueta com frutos.

Figura 5 - Rosa Mosqueta com frutos



Fonte: Wikipedia (2023).

O óleo é extraído das sementes das plantas (HAPPY *et al.*, 2021) por meio da prensagem a frio, o que permite a obtenção de um óleo natural e seguro, uma vez que esse método não envolve tratamentos térmicos (DABROWSKA *et al.*, 2019). Outra vantagem desse processo é a preservação intacta dos bioativos e dos ácidos graxos poli-insaturados (SALGIN *et al.*, 2016; TOPKAFKA,2016).

O óleo de rosa mosqueta é uma fonte valiosa de ácidos graxos essenciais poli-insaturados, destacando-se os ácidos linoleico, linolênico e oleico. Apresentando as concentrações na seguinte ordem, de acordo com revisão de literatura realizada por Mannozi *et al.* (2020): ácido linoleico (36-55%), ácido linolênico (17-27%) e ácido oleico (15-22%). Quantidades menores de ácidos graxos saturados também estão presentes. Contém ainda minerais, fibras, açúcares, fenólicos, carotenoides, alto valor de vitamina C, vitaminas A, B1, B2, B6, D, E e K (ALP *et al.*, 2016; DEMIR *et al.*, 2014; KOCZKA *et al.*, 2018), esteróis e tocoferóis (GRAJZER *et al.*,2015; ILYASOĞLU, 2014; KIRALAN *et al.*, 2019).

No Brasil o óleo de rosa mosqueta é explorado comercialmente no mercado de alimentos e cosméticos na forma de cápsulas, solução oleosa ou emulsão (ROMAN *et al.*, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Produzir hidrogel de quitosana em ácido glicólico, aditivado com óleo de Rosa Mosqueta (*Rosa aff. rubiginosa*) emulsionada para ser usado como um possível cicatrizante.

3.2 Específicos

- a) Produzir solução de quitosana com ácido glicólico aditivado;
- b) Produzir a emulsão do óleo de rosa mosqueta;
- c) Preparar o biohidrogel a partir da solução de quitosana e a emulsão do óleo de rosa mosqueta;
- d) Determinar o pH do hidrogel aditivado;
- e) Efetuar estudo organoléptico;
- f) Analisar a estabilidade do biohidrogel.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Reagentes e Métodos Físicos

Os reagentes utilizados foram todos de grau analítico (PA) e já fazem parte de formulações comerciais aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Os experimentos da formulação do biomaterial foram realizados no laboratório LTQDB (Laboratório de Tecnologia Química e Desenvolvimento de Biocosméticos) da Universidade Estadual do Ceará (UECE). A tabela 1 exibe as matérias-primas utilizadas.

Tabela 1 – Matérias-primas utilizadas

MATÉRIAS-PRIMAS	MARCA	DATA DE VALIDADE	LOTE
ÁCIDO GLICÓLICO A 57%	DINÂMICA QUÍMICA CONTEMPORÂNEA LTDA	28/04/2025	114528
QUITOSANA	POLYMAR®	2022	-
AMINA PK60	TEBRAS TENSOATIVOS DO BRASIL LTDA	22/02/2022	56874
ÓLEO VEGETAL DE SEMENTE DE ROSA MOSQUETA	DERMA CLEAN COSMETICS	01/2024	22443
ÁGUA DESTILADA	PRODUZIDA NO LABORATÓRIO LTQDB		

Fonte: Elaborado pela própria autora.

O óleo de rosa mosqueta (*Rosa aff rubiginosa*) utilizado na formulação proposta é livre de parabenos, corantes e conservantes artificiais; e obtido com prensagem a frio conforme informações do fabricante.

4.2 Fonte dos Polissacarídeos

Atualmente, a quitosana é disponibilizada por vários fornecedores em diferentes graus de pureza, massa molecular e grau de desacetilação. A quitosana utilizada neste trabalho apresenta grau de desacetilação 95% e foi obtida da empresa Polymar® (Ceará, Brasil) sendo, segundo informação descrita, procedente da purificação de quitinas extraídas de cascas de crustáceos.

4.3 Desenvolvimento da Formulação do Biohidrogel de Quitosana e Óleo de Rosa Mosqueta

4.3.1 Preparação da Solução de Ácido Glicólico

Em um balão volumétrico de 50 mL, adicionou-se 35 mL de água destilada e 2 mL de ácido glicólico a 57%. Posteriormente, acrescentou-se água destilada até a completa marcação da vidraria. Em seguida, homogeneizou-se a solução e aferiu-se o pH. A figura 6 exibe a solução preparada.

Figura 6 – Solução de ácido glicólico



Fonte: Elaborado pela autora

4.3.2 Preparação do Hidrogel Quitosana

Preparou-se o hidrogel de quitosana pela dissolução de 2,5 g do pó do polímero em 50 mL da solução recém-preparada de ácido glicólico (2,28% v/v), em seguida adicionou-se 50 mL de água destilada e aferiu-se o pH, baseando-se em uma adaptação do estudo de Abreu *et al.* (2013). Levou-se a mistura a agitação sem aquecimento a 40 rpm por 48 horas em agitador magnético da marca KASVI até a completa dissolução dos componentes. Em seguida, o hidrogel obtido foi armazenado ao abrigo da luz.

4.3.3 Preparação da Emulsão a Partir do Óleo de Rosa Mosqueta (*Rosa aff rubiginosa*)

Preparou-se a emulsão por método de inversão de fases, sem aquecimento, onde o surfactante é solubilizado na fase oleosa, baseando-se em uma adaptação da metodologia descrita por Vieira *et al.* (2023).

Utilizou-se 9 mL de água destilada e levou-se a agitação a 20 rpm no agitador magnético da marca KASVI. Com o béquer em agitação, adicionou-se aos poucos 7 mL de dietanolamina PK-60 e em seguida adicionou-se 1 mL do óleo de rosa mosqueta, permanecendo em agitação por mais 1 hora elevando-se a 40 rpm. Em seguida, levou-se a emulsão ao ultrassom da marca UNIQUE modelo MAXICLEAN 1450 por 15 minutos. Aferindo-se o pH ao final do processo. Armazenou-se a emulsão ao abrigo da luz.

4.3.4 Incorporação da Emulsão do Óleo de Rosa Mosqueta (*Rosa aff rubiginosa*) a Hidrogel de Quitosana

Adicionou-se 8,9 g da emulsão a 12,56 g de biohidrogel de quitosana. Homogeneizou-se o biohidrogel por uma hora a 40 rpm com auxílio do agitador magnético da marca KASVI sem aquecimento, armazenando-se ao abrigo da luz logo em seguida. Esta metodologia baseou-se em tentativas para se adquirir uma melhor consistência do hidrogel.

4.4 Testes de Avaliação das Propriedades Organolépticas

4.4.1 Análises Organolépticas

Esse tipo de avaliação permite analisar o estado que se encontra a amostra em estudo, através de avaliações comparativas, objetivando observar modificações como: separações de fases, precipitações e turvação, assim possibilitando o reconhecimento primário do produto desenvolvido. Necessita-se usar uma amostra como referência, ou uma amostra do produto guardada em temperatura adequada, visando impossibilitar possíveis modificações nas propriedades organolépticas (BRASIL, 2004).

As análises organolépticas envolveram avaliação de cor, odor e aspecto da formulação proposta através de análises visuais, sensoriais e olfativas (BRASIL, 2008).

4.5 Testes de Avaliação da Estabilidade Físico-química

4.5.1 Avaliação do pH

O valor do pH de uma formulação é caracterizado pela sua acidez ou alcalinidade. A escala de pH varia de 1 (ácido) a 14 (alcalino), sendo o valor 7 considerado neutro (BRASIL, 2004).

Avaliou-se o pH de duas formas: em solução diluída e em contato direto. Diluiu-se 0,2 g do biohidrogel desenvolvido em 2 mL de água destilada, na solução resultante dessa diluição aferiu-se o pH no pHmetro. Determinou-se, em contato direto, o pH diretamente no biohidrogel desenvolvido por meio de fita indicadora de pH da marca KASVI (adaptado BRASIL, 2008; RIBEIRO, 2016).

4.5.2 Avaliação frente à centrifugação

Em tubo de centrifugação do tipo Falcon graduado, adicionou-se 4 g do biohidrogel e outra com água com a mesma proporção para balancear o equipamento. Submeteu-se a amostra aos ciclos de 1.000, 2.500 e 3.500 rpm durante 15 minutos

em cada rotação a temperatura ambiente. A centrífuga utilizada nos testes é da marca EPPENDORF modelo Centrifuge 5804R (adaptado RIBEIRO, 2016).

4.5.3 Estresse térmico

Baseando-se em uma adaptação da metodologia descrita por Freitas (2020), colocou-se três amostras de diferentes pesagens (4 g, 5 g e 6 g) em béqueres de 50 mL. Envolveu-se as superfícies superiores das vidrarias com filme de PVC e submeteu-se ao aquecimento em banho termostatzado na faixa de temperatura de 40°C a 80 °C, programando-se o aumento da temperatura de 5°C e mantendo-se por 30 minutos em cada temperatura. Avaliou-se as amostras, que permaneceram macroscopicamente estáveis, a partir dos seguintes parâmetros: análise organoléptica (cor, textura e odor) e determinação do valor de pH. O banho-maria utilizado nos testes é da marca QUIMIS, modelo Q215M2 (RIBEIRO, 2016).

4.5.4 Ciclo gela-degela

Submeteu-se o biohidrogel a diferentes condições de temperatura. Durante 24 horas a amostra permaneceu armazenada na geladeira com temperatura em torno de 4°C ± 2°C, depois disso, retirou-se a amostra e a levou para a estufa com temperatura 45°C ± 2°C por mais 24 horas, encerando-se o primeiro ciclo. Ocorrendo essa alternância até o prazo preestabelecido de seis dias que é equivalente a três ciclos. A estufa utilizada nos testes é da marca QUIMIS® e a geladeira da marca CONSUL (adaptado RIBEIRO, 2016).

4.5.5 Determinação da densidade específica

Utilizou-se um picnômetro de vidro para definir a densidade específica do biohidrogel desenvolvido. Pesou-se o picnômetro vazio e anotou o seu peso. Preencheu-se 25 mL dessa vidraria com água destilada, pesando posteriormente o picnômetro. Em seguida, secou-se cuidadosamente a vidraria e pesou-se novamente anotando seu peso. Por fim o picnômetro, limpo e seco, foi preenchido com biohidrogel até a marcação correspondente ao mesmo volume da água, e pesado pela última vez (BRASIL, 2008).

A densidade específica das amostras foi determinada através de um picnômetro de vidro com um volume de 25 mL a temperatura de 20°C.

$$d = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

A equação acima representa o cálculo da densidade específica, onde: d = densidade específica, M_1 = massa do picnômetro com a água destilada em gramas, M_2 = massa do picnômetro com as amostras em gramas e M_0 = massa do picnômetro vazio em gramas (BRASIL, 2008).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cicatrização é um processo biológico complexo e multifatorial. O tratamento de uma ferida, além do elevado custo, pode gerar danos diversos aos pacientes e seus familiares. Assim sendo, é promissor o estudo de substâncias preventivas e curativas mais eficientes e que possam estar à disposição dos profissionais da saúde e da população, diminuindo assim a possibilidade de complicações e que acelerem o processo de cicatrização (CACIOPPO *et al.*, 2003; GONZALEZ *et al.*, 2016; MAN; HOSKINS, 2020).

Diante de muitas propriedades biológicas como, alta biocompatibilidade, cicatrizante, anti-inflamatória, e capacidade hidratante (GÜNEŞ; TIHMINLIOĞLU, 2017), percebe-se que é viável a utilização da quitosana como curativo de ferida, pois não apenas acelera o processo de cicatrização, mas também previne a infecção da ferida. A existência de inúmeros curativos à base de quitosana no mercado reforça a opção do biopolímero como solução custo-efetiva para o tratamento de feridas (MATICA *et al.*, 2019).

Os efeitos cicatrizante e antioxidante da quitosana foram avaliados em lesões cutâneas de camundongos (peso 20 ± 2 g). Para tanto um gel de quitosana a 2% foi preparado dissolvendo 2g em 50mL de solução aquosa de ácido láctico 5% adicionando em seguida 50mL de álcool 90%. Os animais foram divididos em três grupos: grupo controle negativo (CN), que recebeu topicamente água destilada; grupo controle positivo (CP), que recebeu topicamente solução de alantoína (50 mg/kg/dia) e grupo experimental (CQ), tratado com hidrogel de quitosana a 2% (20 mg/ kg /dia). Posteriormente, cada grupo foi subdividido em cinco grupos (n=6, por grupo). Os animais receberam uma aplicação tópica durante três, seis, nove, 12 e 15 dias, com início imediatamente após o procedimento cirúrgico. Os resultados demonstraram que a quitosana atua nas três fases cicatriciais. Na fase inflamatória, diminuiu o *burst* respiratório, atenuando o estresse oxidativo. Na fase proliferativa, promoveu a deposição e organização do colágeno e na fase de remodelação a fibroplasia estimulou a migração e proliferação de queratinócitos na borda da ferida, resultando em uma nova epiderme. Comprovando o benefício da quitosana no processo de cicatrização de feridas, uma vez que o polímero foi capaz de proporcionar a resolução das lesões cutâneas em um período menor de tratamento em comparação com as lesões dos grupos positivo e negativo (GARCIA, 2011).

Santos (2016) obteve resultados semelhantes ao avaliar e comparar o efeito do gel de quitosana 2% e spray à base de quitosana na cicatrização por segunda intenção de feridas em 54 ratas diabéticas adultas. Após análises microscópicas e macroscópicas, observou-se que o polímero potencializou o processo de cicatrização por meio do recrutamento antecipado de células mononucleares na fase inicial da cicatrização, na indução acentuada de fibroplasia e tecido fibrovascular denso e fibroso.

De acordo com Feng *et al.* (2021), a quitosana favorece a cicatrização da ferida ao ajudar a estancar o sangue na hemostasia, eliminar as bactérias durante a fase de inflamação e promover o crescimento do tecido de granulação, composto por células inflamatórias, fibroblastos e novos capilares.

Um estudo em 48 camundongos albinos adultos, machos e fêmeas, foi realizado para avaliar o efeito cicatrizante de um gel de quitosana obtido do exoesqueleto do camarão branco *Litopenaeus vannamei* (MARTÍNEZ SÁNCHEZ *et al.*, 2014). Para a preparação do gel de quitosana nas concentrações de 0,15% e 0,30%, foram utilizados água morna, 50% p/p de carbopol, 40% p/p de trietanolamina e 9,7% p/p de álcool. Foi utilizada quitosana de DD 76% e peso molecular de $1,5 \times 10^5$ g/mol. Os animais foram agrupados em quatro tratamentos: gel de quitosana de 0,15%, gel de quitosana de 0,30%, branco (sem tratamento) e controle (tratado com cicatrizante a base de Ketanserina 2%). As aplicações dérmicas nas feridas de 1 cm² foram realizadas diariamente durante 14 dias. Os resultados permitem deduzir que o gel de quitosana em ambas as concentrações pode ser utilizado na regeneração de feridas, reduzindo o tempo de cicatrização em 50%. Por não apresentarem diferenças significativas na regeneração tecidual, os autores recomendam o gel em concentração de 0,15% devido à menor quantidade de quitosana que pode reduzir os custos do produto com a mesma eficácia do gel 0,30%.

O grau de desacetilação da quitosana está diretamente relacionado com a sua capacidade de cicatrização. Resultados indicam que quitosana altamente desacetiladas, como a utilizada na formulação proposta, são biologicamente mais ativas que as quitosana menos desacetiladas, apresentando assim um maior potencial como agente cicatrizante e material de curativo (HOWLING *et al.*, 2001).

Estudo *in vivo* em animais, proposto por Alsarra (2009), demonstrou efeitos superiores da quitosana de alto peso molecular com alto grau de desacetilação (DD) no tratamento de queimaduras em comparação com quitosana de médio peso

molecular com médio DD e de baixo peso molecular com baixo DD. Achados histológicos evidenciaram que a quitosana acelera o reparo dos tecidos conjuntivos. No presente estudo, os géis foram preparados dissolvendo 2% do polímero em ácido acético aquoso a 1%.

O outro ativo do produto estudado, o óleo de Rosa Mosqueta, tem composição bioquímica rica em ácidos graxos, vitaminas A, C, B1, B2, B6, D, E e K, que também proporciona benefícios no processo cicatricial cutâneo.

Baseados em evidências de ensaios clínicos e estudos de pesquisa básica, Jara *et al.* (2020), constaram que tratamento tópico com ácidos graxos ou seus bioprodutos acelera o processo de cicatrização de feridas cutâneas crônicas. O efeito dos ácidos graxos envolve todo o processo de resolução da ferida, principalmente na fase inflamatória. Além de criarem uma película oclusiva na pele, diminuindo a perda de água transepidermica (KNOWLES; WATKINSON, 2014; ZIELIŃSKA; NOWAK, 2017).

Em revisão de estudos experimentais e clínicos, Santos *et al.* (2009), relata que o ácido linoleico melhora a cicatrização de feridas ao modular a resposta celular, aumentar a migração e as funções das células inflamatórias e endoteliais, além de induzir a angiogênese no local da ferida.

As vitaminas são bastantes ativas no processo de cicatrização de feridas. De acordo com Polcz e Barbul (2019) a vitamina A estimula a regeneração do tecido, a angiogênese e a síntese de colágeno, além de reverter os efeitos inibitórios dos esteroides anti-inflamatórios sobre a cicatrização da ferida.

A vitamina C é um excelente antioxidante que age no processo de cicatrização de feridas ao aumentar a função imunológica e a proliferação e migração de fibroblastos, e promover a síntese de colágeno e a atividade dos neutrófilos. A má cicatrização é um indicador de sua deficiência (PULLAR *et al.*, 2017; SAGHALEINI *et al.*, 2018; SINNO *et al.* 2013).

Atila *et al.* (2022) observaram efeito sinérgico das vitaminas C e E na atividade antioxidante, síntese de colágeno e no fechamento de feridas, ao utilizarem curativos de duas camadas carregados com vitaminas C e E em leitos de feridas.

Em um estudo *in vivo*, realizado em 63 pacientes submetidos a tratamento com eletrocautério de alta frequência, observou-se que a aplicação tópica de vitamina

K aumentou significativamente a taxa de contração da ferida. Comprovando o benefício da vitamina K no processo de cicatrização de feridas e recomendando o uso da mesmo como tratamento adicional à terapia padrão (PAZYAR *et al.*, 2019).

Em adição, os carotenoides contribuem para a atividade cicatrizante do óleo, além de diminuir o risco de cicatrizes hipertróficas e queloides (BOTTA-I-ORFILA; VILA-CASANOVAS, 2017).

Para estudar os efeitos do óleo puro de rosa mosqueta Repavar® na melhora das cicatrizes cutâneas pós-cirúrgicas, foi realizado um ensaio clínico prospectivo comparativo de centro único em 108 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos abertos para remoção de tumores de pele de lesões pigmentadas cutâneas. Os parâmetros de eritema, descoloração, atrofia e hipertrofia foram avaliados após seis e 12 semanas de pós-operatório em 76 adultos que trataram as cicatrizes com o óleo puro duas vezes ao dia (grupo teste) e 32 pacientes sem tratamento (grupo controle). Observou-se um menor grau de eritema após seis e 12 semanas de pós-operatório nos pacientes tratados com o óleo em comparação com o grupo controle; e diminuição da descoloração e atrofia após 12 semanas, com diferenças estatisticamente significativas em todos os casos. Demonstrando uma melhor evolução da ferida e da estética das cicatrizes dos pacientes do grupo teste. Ressalta ainda que nenhum efeito adverso foi observado nos grupos (VALERÓN-ALMAZÁN *et al.*, 2015).

Em um estudo in vivo, 21 dias após o procedimento de ooforectomia, 27 ratas Wistar adultas foram distribuídas em três grupos: grupo controle (tratamento da ferida com água destilada); grupo colagenase (tratamento com pomada de colagenase); e grupo rosa mosqueta (tratamento realizado com óleo de rosa mosqueta). Posteriormente os grupos foram distribuídos de forma aleatória em três subgrupos (N=3 cada): grupo água destilada sete, 14 e 21 dias; grupo colagenase sete, 14 e 21 dias; e grupo rosa mosqueta sete, 14 e 21 dias, de acordo com o tempo decorrido da cirurgia até a eutanásia. O tratamento foi realizado diariamente uma vez ao dia. Após análises microscópicas e macroscópicas, observou-se uma cicatrização acelerada das feridas do grupo tratado com o óleo de rosa mosqueta em comparação aos demais grupos, sobretudo após o 14º dia (CAVALCANTE *et al.*, 2017).

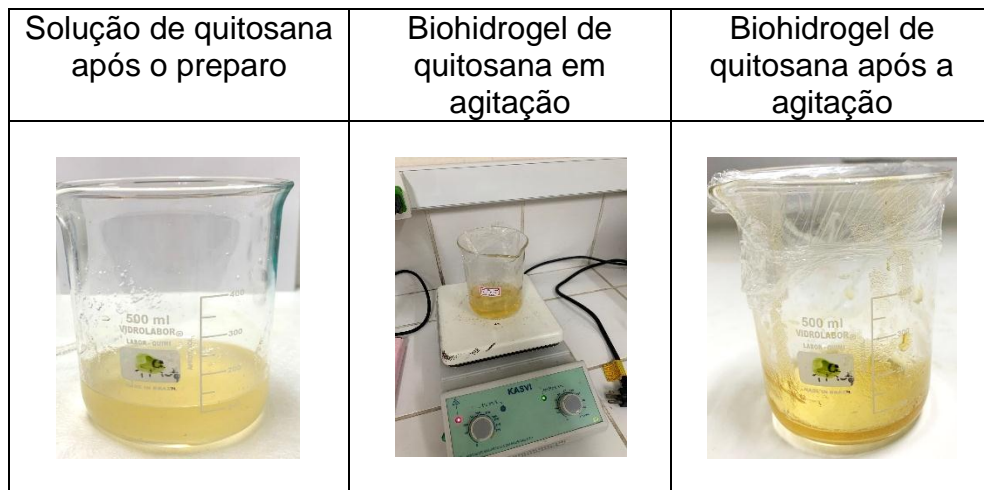
Estudos comparando o óleo de rosa mosqueta com outros óleos prensados a frio demonstraram a superioridade do óleo de rosa mosqueta frente as características antirradicais e antioxidantes (QADIR; ANWAR, 2020). Seu uso tópico

reduz a inflamação e facilita a cicatrização de feridas com melhor aparência das cicatrizes (LEI *et al.*, 2019; VALERÓN-ALMAZÁN *et al.*, 2015).

5.1 Preparação do Hidrogel Quitosana

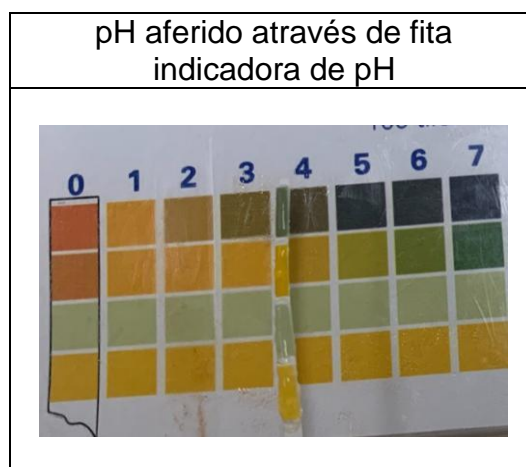
A figura 7 exibe as etapas da formulação do hidrogel de quitosana. Observou-se que a solução de quitosana apresentava características mais líquida e com muitas partículas de quitosana. Houve total dissolução das partículas após a agitação e posterior descanso. O pH aferido do hidrogel foi 3 (figura 8).

Figura 7 – Etapas do hidrogel de quitosana



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 8 – pH do hidrogel de quitosana


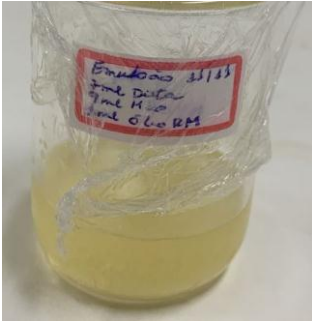
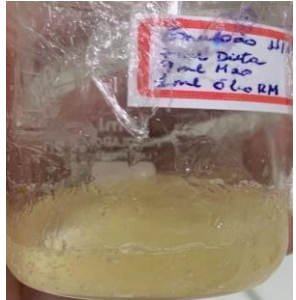


Fonte: Elaborado pela autora

5.2 Preparação da Emulsão a partir do Óleo de Rosa Mosqueta (*rosa aff rubiginosa*)

Posteriormente, elaborou-se a emulsão a partir do óleo de rosa mosqueta que apresentou uma leve estabilidade após saída do ultrassom, permanecendo em repouso por 48 horas ao abrigo da luz, para posterior observação e confirmação da estabilidade da emulsão, pois não apresentou separação de fases. O pH aferido da emulsão foi 10. A figura 9 exibe as etapas de preparação e o resultado da emulsão.

Figura 9 – Emulsão a partir do óleo de rosa mosqueta

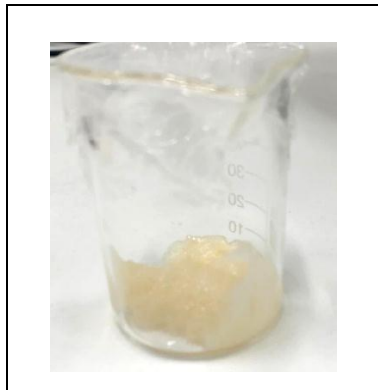
Emulsão do óleo de rosa mosqueta após o preparo	Emulsão do óleo de rosa mosqueta após agitação	Emulsão do óleo de rosa mosqueta após 48h de descanso
		

Fonte: Elaborado pela autora

5.3 Incorporação da Emulsão do Óleo de Rosa Mosqueta (*Rosa aff rubiginosa*) ao hidrogel de quitosana

Após o período de descanso de 48 horas da incorporação da emulsão de rosa mosqueta ao hidrogel de quitosana, observou-se a estabilidade do biohidrogel e sua total homogeneização. A figura 10 mostra o biohidrogel de quitosana após a incorporação da emulsão e com período de 48 horas de descanso.

Figura 10 – Biohidrogel de quitosana após a incorporação da emulsão do óleo de rosa mosqueta (*Rosa aff rubiginosa*) e com repouso de 48 horas



Fonte: Elaborada pela autora

5.4 Testes de Avaliação das Propriedades Organolépticas

O hidrogel de quitosana apresentou coloração amarelada de aspecto de gel, sem partículas de quitosana e com perda considerável de água após a agitação.

A emulsão do óleo de rosa mosqueta apresentou coloração amarelo claro. O óleo está completamente incorporado a DEA e com aspecto viscoso.

E o biohidrogel de quitosana com óleo de rosa mosqueta não apresentou separação de fases, porém com características aeradas. Cor levemente esbranquiçada e odor característico da DEA. Acredita-se que devido a pouca quantidade do óleo de rosa mosqueta, e a ausência de essência para garantir uma formulação mais natural possível, o forte odor do DEA sobressaiu. O aspecto aerado e mais esbranquiçado foi obtido após o período de 1 hora de agitação do biohidrogel de quitosana aditivado com óleo de rosa mosqueta, o que ocasionou a incorporação de ar na formulação.

5.5 Testes de Avaliação da Estabilidade Físico-química do hidrogel de quitosana aditivado com óleo de rosa mosqueta

5.5.1 Avaliação do pH

Posteriormente, as avaliações das propriedades organolépticas, foram realizados testes de estabilidade físico-química do hidrogel de quitosana aditivado com óleo de rosa mosqueta.

Observou-se que o pH após a diluição e diretamente no hidrogel de quitosana com óleo de rosa mosqueta apresentou o pH 8, conforme figura 11 abaixo.

Figura 11 – pH aferido através do pHmetro



Fonte: Elaborado pela autora

O pH da pele intacta e não infectada é ligeiramente ácido, variando entre 4 e 6 (ESKILSON *et al.*, 2023) e de acordo com a região corporal (MELO; CAMPOS, 2016). Essa leve acidez exerce uma função preventiva bactericida e fungicida (MELO; CAMPOS, 2016).

Em um estudo *in vivo*, realizado em 54 ratas adultas diabéticas, foi formulado um gel de quitosana a 2% para avaliar o efeito da quitosana no processo cicatricial. No presente estudo, o gel de quitosana a 2%, com pH médio de 4,86, foi preparado a partir da dissolução do polímero em solução de ácido acético glacial, e acelerou a reepitelização do leito das feridas cutâneas auxiliando assim o processo cicatricial (DIAS, 2012).

De acordo com Eskilson *et al.* (2023) os valores de pH de feridas crônicas estão na faixa de 7-9. Destaca ainda que a cicatrização mais lenta ocorre em feridas com pH alcalino elevado. Tan *et al.* (2023) ressalta que feridas crônicas com altas cargas bacterianas possuem um pH entre 7 e 9, enquanto um pH ácido caracteriza o processo de cicatrização.

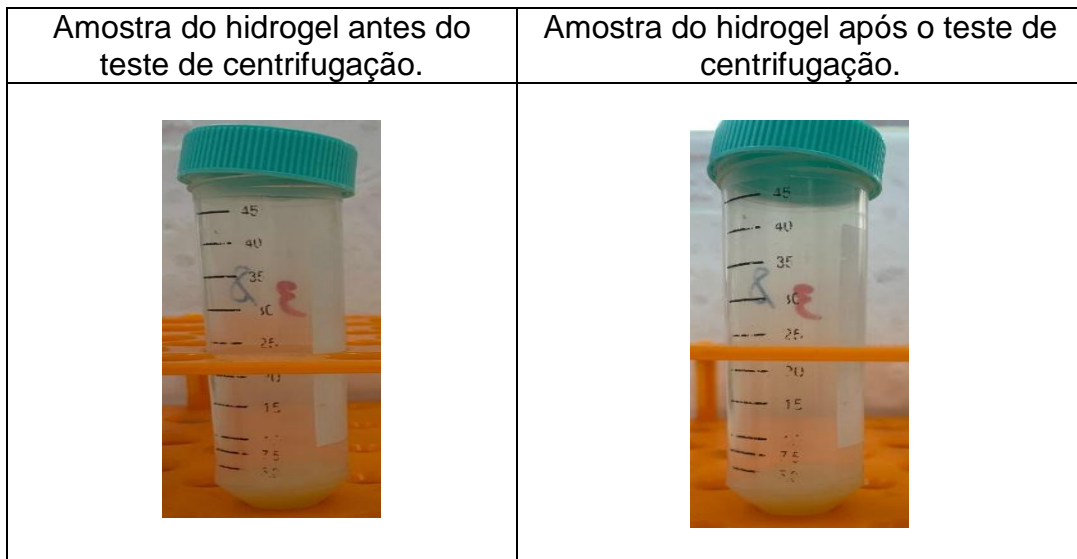
Dessa forma, o pH do produto é incompatível com o objetivo proposto sendo necessária a adequação do pH por meio de gotejamento de um corretor de pH.

Um pH próximo a 4,5 foi alcançado em estudo com hidrogel de quitosana contendo nanocápsulas carregadas de capsaicinóides com a adição de ácido láctico na formulação (CONTRI *et al.*, 2010).

5.5.2 Avaliação frente à centrifugação

Na avaliação frente à centrifugação não houve separação de fases nem alteração do pH após os três ciclos de centrifugação. O teste de centrifugação foi realizado com tubo cônico para centrífuga sendo adicionado 1 g de amostra, a temperatura ambiente e submetido a três ciclos de 15 minutos de duração cada, com rpm de 1000, 2500 e 3500. A figura 12 mostra o biohidrogel antes e após o teste de centrifugação.

Figura 12 – Amostra do hidrogel antes e após o teste de centrifugação



Fonte: Elaborado pela autora.

Bem como Ferreira e Souza (2010), que em seu estudo de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel, não detectaram qualquer sinal de separação de fases ou indícios de instabilidade. O mesmo resultado positivo foi alcançado em amostras de formulações contendo 5% de extrato de folhas de calêndula (DEUSCHLE *et al.*, 2015) e de gel à base de Aloe vera (MENDES-ACIOLE *et al.*, 2020).

Devemos considerar que “não ocorrência de separação de fases não assegura sua estabilidade, somente indica que o produto pode ser submetido, sem necessidade de reformulação, aos testes de estabilidade” (ISAAC *et al.*, 2008, p.4).

5.5.3 Estresse Térmico

As amostras em triplicata foram submetidas ao ciclo de aumento de temperatura gradual por um período de 30 minutos em cada temperatura do ciclo, a fim de se observar possíveis instabilidades. A cada elevação de 5°C, uma análise macroscópica das formulações foi realizada. As três amostras apresentaram os mesmos resultados até a temperatura de 55 °C, conforme tabela 2.

Tabela 2 – Resultados da análise do estresse térmico de todas as amostras

Temperatura	Coloração	Aspecto	Odor	pH
40°C	Esbranquiçada	Aerado	DEA	8
45°C	Esbranquiçada	Aerado	DEA	8
50°C	Esbranquiçada	Aerado	DEA	8
55°C	Esbranquiçada	Aerado	DEA	8
60°C	Levemente amarelada	Aerado	DEA	8
65°C	Levemente amarelada	Aerado	DEA	8
70°C	Levemente amarelada	Levemente ressecada	DEA	8
75°C	Levemente amarelada	Levemente ressecada	DEA	8
80°C	Levemente amarelada	Levemente ressecada	DEA	8

Fonte: Elaborada pela autora.

O odor e pH das amostras mantiveram-se inalterados durante toda a análise. A partir de 60°C houve leve perda de água e leve mudança de coloração nas três amostras. As amostras tiveram perda considerável de água a partir de 70°C, tornando-se levemente ressecadas e com ressecamento aparente.

Esta desestabilização pode ter ocorrido por fatores como pequena quantidade do biohidrogel nas amostras ou baixa concentração de óleo de rosa




mosqueta na formulação. A não aceitação do produto a temperaturas elevadas também não pode ser descartada.

Não houve separação de fases nas amostras, sendo essa ausência uma indicativa de estabilidade do produto ensaiado (ISAAC *et al.*, 2008). A diferença de massa nas amostras não influenciou os resultados.

No estudo sobre biohidrogéis de galactomanana aditivado com emulsão de óleo de abacate, o ressecamento das amostras foi observado com o aumento da temperatura para 75 e 80°C (FREITAS *et al.*, 2020).

A figura 13 exibe as amostras antes e depois do teste estresse térmico.

Figura 13 – Amostras do hidrogel antes e após o teste estresse térmico

amostra 1 antes e após o teste	amostra 2 antes e após o teste	amostra 3 antes e após o teste
		

Fonte: Elaborada pela autora

5.5.4 Ciclo gela-degela

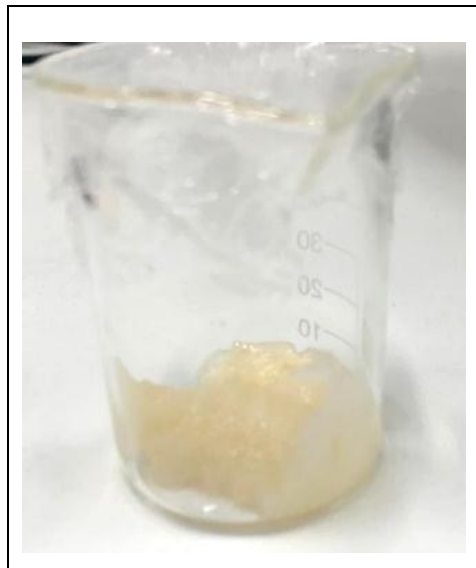
Neste ensaio, a amostra de 5 g foi submetida a diferentes condições de temperatura. Por um período de 24 horas a amostra foi armazenada na estufa com a faixa na temperatura 45°C, depois desse período a amostra foi retirada e posta na geladeira com a faixa na temperatura 5°C por mais 24 horas. Após todos esses processos se finalizou o primeiro ciclo. Essa variação ocorreu até se completar uma quantidade de três ciclos. As propriedades, tanto organolépticas quanto físico-químicas, foram avaliadas após cada ciclo. Os resultados estão reproduzidos na tabela 3.

Tabela 3 – Resultados da análise do ciclo gela-degela

Características	1º ciclo	2ºciclo	3ºciclo
pH	8	8	8
Aspecto	Aerado	ressecado	Sólido fragmentado
Coloração	Esbranquiçada	Esbranquiçada	Esbranquiçada

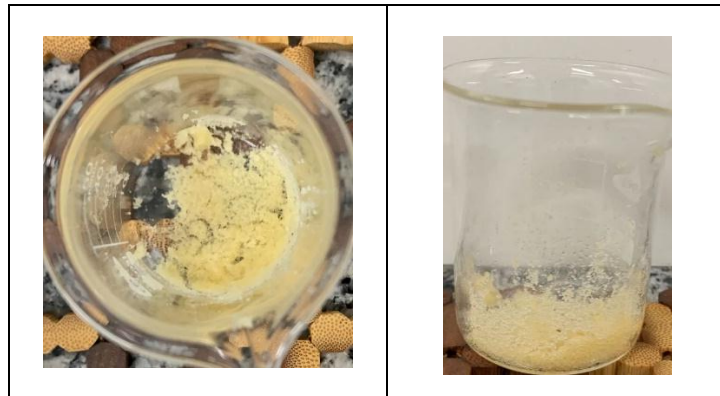
Fonte: Elaborada pela autora.

A amostra manteve odor inalterado em todos os ciclos. Durante o teste, a amostra sofreu considerável perda de água ficando em estado sólido levemente fragmentado e com cor levemente amarelada, no entanto, ela ainda apresentava leve oleosidade. A figura 14 mostra o biohidrogel antes do 1º ciclo e a figura 15 mostra o biohidrogel após o 3º ciclo. Devido à perda de água, houve a necessidade de hidratação de uma pequena porção com água destilada para aferição do pH. A figura 16 mostra a hidratação da amostra do biohidrogel para aferição do pH.

Figura 14 – Amostra do hidrogel antes do 1º ciclo gela-degela

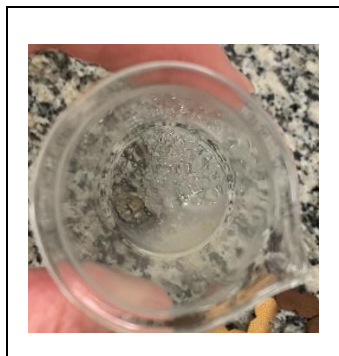
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 15 – Amostra do hidrogel após o 3º ciclo gela-degela



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 16 – Hidratação de uma porção da amostra do hidrogel para aferição do pH



Fonte: Elaborada pela autora.

Não ocorreu separação de fases durante o ensaio, divergindo dos resultados obtidos de Daher *et al.* (2014) em estudo com emulsões O/A contendo extrato glicólico de açaí, onde amostras apresentaram uma diminuição da viscosidade após testes gela-degela e estresse térmico sinalizando instabilidade.

5.5.5 Determinação da Densidade Específica

A densidade é uma propriedade física intensiva, ou seja, independe da quantidade de matéria presente na amostra. Essa característica é dada pela razão entre a massa e o volume (CÉSAR *et al.*, 2018). O resultado da densidade específica da amostra está reproduzido conforme cálculo abaixo:

$$d = \frac{M2 - M0}{M1 - M0}$$




$$d = \frac{45,76 - 22,49}{46,86 - 22,49}$$

$$d = \frac{23,27}{24,37}$$

$$d = 0,95g$$

A figura 17 mostra as imagens do picnômetro durante do teste.

Figura 17 – Picnômetro durante o teste

Peso do picnômetro vazio	Peso do picnômetro com água destilada	Peso do picnômetro com o hidrogel de quitosana com óleo de rosa mosqueta
		

Fonte: elaborada pela autora.

Embora não tenha sido realizado o teste de toxicidade do produto, é importante ressaltar que os ativos presentes na formulação do produto proposto são encontrados em produtos registrados como cosméticos e/ou alimentos e/ou medicamentos e produtos para saúde (MORIN-CRINE *et al.*, 2019; ROMAN *et al.*, 2013; SANTOS; LUBI, 2017).

A escassez de publicações com relação a metodologia de preparo de hidrogéis de quitosana e emulsões à base de óleo de rosa mosqueta impossibilitaram comparações de metodologia e resultados das formulações.

6 CONCLUSÃO

A formulação do bioproduto à base de quitosana e rosa de mosqueta mostrou estabilidade aceitável para a continuação do desenvolvimento do bioproduto nas próximas etapas exigidas para uma melhor adequação à aplicação do produto e à legislação vigente.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

- a) Ajustes nas quantidades dos princípios ativos;
- b) Correção do pH;
- c) Teste de degradação acelerada;
- d) Teste de toxicidade;
- e) Teste de espalhabilidade;
- f) Teste *in vitro* em modelo murídeo.

REFERÊNCIAS

- ABREU, F. O. *et al.* Propriedades e características da quitosana obtida a partir do exoesqueleto de caranguejo-uçá utilizando radiação de microondas. **Polímeros**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 630-635, jan. 2013.
- AHMED, E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. **Journal of advanced research**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 105-121, fev. 2015.
- AHMED, S.; IKRAM, S. (Eds.). **Chitosan: derivatives, composites and applications**. Trenton: John Wiley & Sons, 2017.
- ALP, S.; ERCISLI, S.; JURIKOVA, T.; CAKIR, O.; GOZLEKCI, S. Bioactive content of rose hips of different wildly grown *Rosa dumalis* genotypes. **Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 472-476, fev. 2016.
- ALHAJJ, M.; GOYAL, A. **Physiology, Granulation Tissue**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554402/> Acesso em: 10 out. 2023.
- ALSARRA, I. A. Chitosan topical gel formulation in the management of burn wounds. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 16-21, jan. 2009.
- ANDRADE, A. G.; LIMA, C. F.; ALBUQUERQUE, A. K. B. Efeitos do laser terapêutico no processo de cicatrização das queimaduras: uma revisão bibliográfica. **Rev. bras. queimaduras**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 21-30, jan. 2010.
- ANGELOV, G.; BOYADZHIEVA, S. S.; GEORGIEVA, S. S. Rosehip extraction: Process optimization and antioxidant capacity of extracts. **Central European journal of chemistry**, [s. l.] v. 12, n. 4, p. 502-508, 2014.
- ANITHA, A. *et al.* Chitin and chitosan in selected biomedical applications. **Progress in polymer science**, [s. l.], v. 39, n. 9, p. 1644-1667, set. 2014.
- ARANAZ, I. *et al.* Chitosan: an overview of its properties and applications. **Polymers**, [s. l.], v. 13, n. 19, p. 3256-3262, jun. 2021.
- ASHRAFI, M. *et al.* Antimicrobial effect of chitosan–silver–copper nanocomposite on *Candida albicans*. **Journal of Nanostructure in Chemistry**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 87-95, jan. 2020.
- ATILA, D. *et al.* Pullulan hydrogel-immobilized bacterial cellulose membranes with dual-release of vitamin C and E for wound dressing applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 218, n. 1, p. 760-774, jan. 2022.

BAHRAM, M.; MOHSENI, N.; MOGHTADER, M. An introduction to hydrogels and some recent applications. *In*: MAJEE, S. B. (Ed.). **Emerging concepts in analysis and applications of hydrogels**. [S. l.]: IntechOpen, 2016. cap. 2, p. 11-28.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 27-51, jan. 2005.

BEANES, S. R. *et al.* Skin repair and scar formation: the central role of TGF- β . **Expert Reviews in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. 1-22, ago. 2003.

BEDIAN, L. *et al.* Bio-based materials with novel characteristics for tissue engineering applications - a review. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 837-846, jan. 2017.

BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 83-99, jan. 2010.

BIDUSKI, B. *et al.* Starch hydrogels: the influence of the amylose content and gelatinization method. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 113, n. 1, p. 443-449, jan. 2018.

BORENA, B. M. *et al.* Regenerative skin wound healing in mammals: state-of-the-art on growth factor and stem cell based treatments. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 1-23, jan. 2015.

BORGES, S. F.; SCORZA, F. A. **Terapêutica em estética: conceito e técnica**. São Paulo: Phorte, 2016.

BOTTA-I-ORFILA, A.; VILA-CASANOVAS, R. Evidencias para el empleo del aceite de rosa mosqueta en heridas y cicatrices cutáneas. **Revista de Fitoterapia**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 133-143, fev. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: Anvisa, 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf> Acesso em: 10 out. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2008. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf> Acesso em: 10 out. 2023.

CACIOPPO, J. T.; HAWKLEY, L. C. Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. **Perspectives in biology and medicine**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 39-52, mar. 2003.

CALÓ, E.; KHUTORYANSKIY, V. V. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. **European polymer journal**, [s. l.], v. 65, n. 1, p. 252-267, jan. 2015.

CAMPANA FILHO, S. P. *et al.* Extração, estruturas e propriedades de α e β -quitina. **Quim. Nova**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 644-650, mar. 2007.

CAÑEDO-DORANTES, L.; CAÑEDO-AYALA, M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. **International journal of inflammation**, [s. l.], v. 2019, n. 2, p. 1-7, jun. 2019.

CAVALCANTE, L. C. C. *et al.* Healing incisional surgical wounds using Rose Hip oil in rats. **International Archives of Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 39, p. 1-6, jan. 2017.

CAZÓN, P.; VELAZQUEZ, G.; RAMÍREZ, J. A.; VÁZQUEZ, M. Polysaccharide-based films and coatings for food packaging: a review. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 136-148, jan. 2017.

CERVERÓ-FERRAGUT, S. *et al.* Quantitative analysis of blood cells and inflammatory factors in wounds. **Journal of Wound Care**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 121-125, mar. 2017.

CÉSAR, J.; PAOLI, M. A. D.; ANDRADE, J. C. A. determinação da densidade de sólidos e líquidos. **Rev. Chemkeys**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1-8, set. 2018.

CHANG, S. H. *et al.* Effect of chitosan molecular weight on anti-inflammatory activity in the RAW 264.7 macrophage model. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 167-175, jan. 2019.

CHETTER, I. C. *et al.* Patients with surgical wounds healing by secondary intention: a prospective, cohort study. **International Journal of Nursing Studies**, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 62-71, jan. 2019.

CONTRI, R. V. *et al.* Chitosan hydrogel containing capsaicinoids-loaded nanocapsules: an innovative formulation for topical delivery. **Soft Materials**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 370-385, abr. 2010.

COPELAND, K.; PURVIS, A. R. A Retrospective chart review of chronic wound patients treated with topical oxygen therapy. **Adv Wound Care**, New Rochelle, v. 6, n. 5, p. 143-152, maio 2017.

CRIOLLO-MENDOZA, M. S. *et al.* Wound healing properties of natural products: mechanisms of action. **Molecules**, Basel, v. 28, n. 2, p. 598-604, fev. 2023.

DĄBROWSKA, M.; MACIEJCZYK, E.; KALEMBA, D. Rose hip seed oil: Methods of extraction and chemical composition. **European Journal of Lipid Science and Technology**, [s. l.], v. 121, n. 8, p. 1-8, ago. 2019.

DAI, T. *et al.* Chitosan acetate bandage as a topical antimicrobial dressing for infected burns. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 393-400, fev. 2009.

DAHER, C. C. *et al.* Development of O/W emulsions containing Euterpe oleracea extract and evaluation of photoprotective efficacy. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 639-652, jul. 2014.

DASH, M. *et al.* Chitosan-A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, [s. l.], v. 36, n. 8, p. 981-1014, ago. 2011.

DAVE, D.; ROUTRAY, W. Current scenario of Canadian fishery and corresponding underutilized species and fishery byproducts: a potential source of omega-3 fatty acids. **Journal of Cleaner Production**, [s. l.], v. 180, n. 1, p. 617-641, jan. 2018.

DEEPTHI, S. *et al.* An overview of chitin or chitosan/nano ceramic composite scaffolds for bone tissue engineering, **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 1338-1353, fev. 2016.

DEMIR, N. *et al.* Evaluation of volatiles, phenolic compounds and antioxidant activities of rose hip (*Rosa L.*) fruits in Turkey. **Lwt-food science and technology**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 126-133, jan. 2014.

DEUSCHLE, V. C. K. N. *et al.* Physical chemistry evaluation of stability, spreadability, in vitro antioxidant, and photo-protective capacities of topical formulations containing *Calendula officinalis L.* leaf extract. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 63-75, jan. 2015.

DIAS, T. A. **Gel de quitosana à 2% na cicatrização de feridas cutâneas em ratas diabéticas**. 2012. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/900> Acesso em: 10 jan. 2023.

EL KNIDRI, H. *et al.* Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 120, n. 1, p. 1181-1189, jan. 2018.

EMING, S. A.; MARTIN, P.; TOMIC-CANIC, M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. **Science translational medicine**, [s. l.], v. 6, n. 265, p. 1-6, jan. 2014.

ESKILSON, O. *et al.* Nanocellulose composite wound dressings for real-time pH wound monitoring. **Materials Today Bio**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 100-107, jan. 2023.

ESPINOZA, T. T. M. *et al.* Physical and chemical properties importance of Rose hip (R. canina, R. rubiginosa): a review. **Scientia Agropecuaria**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 67-78, jan. 2016.

FAN, Z. *et al.* Synthesis, characterization, and antifungal evaluation of diethoxyphosphoryl polyaminoethyl chitosan derivatives. **Carbohydrate polymers**, [s. l.], v. 190, n. 1, p. 1-11, jan. 2018.

FELIPE, L. O. *et al.* Quitosana: da química básica à bioengenharia. **Química Nova esc.**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 312-320, abr. 2017.

FENG, P. *et al.* Chitosan-based functional materials for skin wound repair: Mechanisms and applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1-8, jan. 2021.

FERREIRA, J. R. N.; SOUZA, V. B.; Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (Vitis labrusca L.). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 1-10, mar. 2010.

FIELD, C. K.; KERSTEIN, M. D. Overview of wound healing in a moist environment. **The American journal of surgery**, v. 167, n. 1, p. S2-S6, 1994.

FREITAS, C. E. P. *et al.* Obtenção e estudos de estabilidade de Biohidrogeis de galactomanana aditivado com emulsão de óleo de abacate. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 52280–52290, jul. 2020.

FREITAS, M. C. *et al.* Úlcera por pressão em idosos institucionalizados: análise da prevalência e fatores de risco. **Revista Gaúcha De Enfermagem**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 143-150, jan. 2011.

FRYKBERG R. G.; BANKS, J. Challenges in the treatment of chronic wounds. **Advances in wound care**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 560-582, jan. 2015.

GARCIA, I. A. *et al.* Evaluation of titulometric methods for determination of deacetylation's degree in chitosan. **Braz. J. of Develop.**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 4066-4084, jan. 2020.

GARCIA, S. J. F. **Avaliação do efeito cicatrizante do hidrogel de quitosana a 2% no tratamento de lesões cutâneas em camundongos**. 2011. 116 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

GARG, S.; GARG, A.; VISHWAVIDYALAYA, R. D. Hydrogel: Classification, properties, preparation and technical features. **Asian J. Biomater. Res**, [s. l.], v. 2, n. 6, p. 163-170, jun. 2016.

GHORMADE, V.; PATHAN, E. K.; DESHPANDE, M. V. Can fungi compete with marine sources for chitosan production? **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 104, n. 1, p. 1415-1421, jan. 2017.

GHOSH, A.; ALI, M. A. Studies on physicochemical characteristics of chitosan derivatives with dicarboxylic acids. **Journal of Materials Science**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 1196-1204, jan. 2012.

GONZALEZ, A. C. O. *et al.* Wound healing-A literature review. **Anais brasileiros de dermatologia**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 614-620, jan. 2016.

GRAJZER, M. *et al.* Characteristics of rose hip (*Rosa canina* L.) cold-pressed oil and its oxidative stability studied by the differential scanning calorimetry method. **Food chemistry**, [s. l.], v. 188, n. 1, p. 459-466, jan. 2015.

GRDEN, C. R. B. *et al.* Lesões de pele em idosos hospitalizados. **ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1-9, jan. 2018.

GRUENWALD, J.; UEBELHACK, R.; MORE, M. I. Rosa canina–Rose hip pharmacological ingredients and molecular mechanics counteracting osteoarthritis–A systematic review. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 1-9, jan. 2019.

GULBAGCA, F. *et al.* Synthesis and characterization of Rosa canina-mediated biogenic silver nanoparticles for anti-oxidant, antibacterial, antifungal, and DNA cleavage activities. **Heliyon**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. 1-10, dez. 2019.

GÜNEŞ, S.; TIHMİNLİOĞLU, F. Hypericum perforatum incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 102, n. 1, p. 933-943, jan. 2017.

GUTIÉRREZ, T. J. Chitosan applications for the food industry. *In*: AHMED, S.; IKRAM, S. (Eds.). **Chitosan: derivatives, composites and applications**. Marshall: Wiley, 2017. p. 183-232.

GYLES, D. A. *et al.* A review of the designs and prominent biomedical advances of natural and synthetic hydrogel formulations. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 373-392, jan. 2017.

HAPPY, A. A.; JAHAN, F.; MOMEN, M. A. Essential oils: Magical ingredients for skin care. **J. Plant Sci.**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 54-61, fev. 2021.

HARPER, D.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. **Surgery (Oxford)**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 445-450, set. 2014.

HEYER, K. *et al.* Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. **Dermatology**, [s. l.], v. 226, n. 2, p. 172-184, fev. 2013.

HOWLING, G.I. *et al.* The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. **Biomaterials**, [s. l.], v. 22, n. 22, p. 2959-2966, jun. 2001.

HU, X. *et al.* Weak hydrogen bonding enables hard, strong, tough, and elastic hydrogels. **Advanced materials**, [s. l.], v. 27, n. 43, p. 6899-6905, dez. 2015.

ILYASOĞLU, H. Characterization of rosehip (*Rosa canina* L.) seed and seed oil. **International Journal of Food Properties**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 1591-1598, jul. 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019**. [S. l.]: IDF, 2019. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/> Acesso em: 10 jan. 2023.

ISAAC, V. L. B. *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 1-9, jan. 2008.

JARA, C. P. *et al.* Bioactive fatty acids in the resolution of chronic inflammation in skin wounds. **Advances in wound care**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 472-490, ago. 2020.

JÄRBRINK, K. *et al.* Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. **Systematic reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 1-6, jan. 2016.

JAYAKUMAR, R. *et al.* Biomedical applications of chitin and chitosan based nanomaterials - A short review. Carbohydrate Polymers. **Carbohydrate polymers**, [s. l.], v. 82, n. 2, p. 227-232, fev. 2010.

KAMOON, E. A.; KENAWY, E. R. S.; CHEN, X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. **Journal of advanced research**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 217-233, mar. 2017.

KARIMI, K. *et al.* Acute cutaneous necrosis: a guide to early diagnosis and treatment. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 425-437, maio 2017.

KARPPINEN, S. M. *et al.* Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. **F1000Research**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1-7, jan. 2019.

KHAN, G. *et al.* Tinidazole functionalized homogeneous electrospun chitosan/poly (ϵ -caprolactone) hybrid nanofiber membrane: Development, optimization and its clinical implications. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 103, n. 1, p. 1311-1326, jan. 2017.

KIM, H. S. *et al.* Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. **Advanced drug delivery reviews**, [s. l.], v. 146, n. 1, p. 209-239, jan. 2019.

- KIM, S. Competitive biological activities of chitosan and its derivatives: antimicrobial, antioxidant, anticancer, and anti-inflammatory activities. **International journal of polymer science**, [s. l.], v. 2018, n. 1, p. 1-14, jan. 2018.
- KIRALAN, M.; YILDIRIM, G. Rosehip (*Rosa canina* L.) oil. *In*: RAMADAN, M. F. (Ed.). **Fruit oils: chemistry and functionality**. [S. l.]: Springer, 2019. p. 803-814.
- KNOWLES, J.; WATKINSON, C. Extraction of omega-6 fatty acids from speciality seeds. **Lipid Technol.**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 107-110, jan. 2014.
- KORDESTANI, S. S. **Atlas of wound healing: a tissue engineering approach**. [S. l.]: Elsevier Health Sciences, 2019.
- KOCZKA, N.; STEFANOVITS-BÁNYAI, É.; OMBÓDI, A. Total polyphenol content and antioxidant capacity of rosehips of some *Rosa* species. **Medicines**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 84-93, mar. 2018.
- KRAMER, G. D. *et al.* A importância dos hidrogéis nas pesquisas antimicrobiana: revisão de literatura. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc São Miguel do Oeste**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 1-10, jan. 2020. Disponível em: <https://periodicos.unoesc.edu.br/apeusmo/article/view/26554>. Acesso em: 6 jul. 2023.
- LANDÉN, N. X.; LI, D.; STÄHLE, M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 3861-3885, jan. 2016.
- LAROUCHE, J. *et al.* Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. **Advances in wound care**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 209-231, jul. 2018.
- LEI, Z. *et al.* Rosehip oil promotes excisional wound healing by accelerating the phenotypic transition of macrophages. **Planta Medica**, [s. l.], v. 85, n. 7, p. 563-569, jul. 2019.
- LEONHARDT, E. E. *et al.* Absorbable hemostatic hydrogels comprising composites of sacrificial templates and honeycomb-like nanofibrous mats of chitosan. **Nature communications**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1-9, jan. 2019.
- LESSA, K. A. **Efeitos do peeling químico no processo de envelhecimento facial utilizando o ácido glicólico**: uma revisão integrativa. 2020. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) – Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, 2020.
- LEVENGOD, S. L. *et al.* Chitosan–poly (caprolactone) nanofibers for skin repair. **Journal of Materials Chemistry B**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1822-1833, jan. 2017.
- LIZARDI-MENDOZA, J.; MONAL, W. M. A.; VALENCIA, F. M. G. Chemical characteristics and functional properties of chitosan. *In*: BATISTA-BAÑOS, S.;

ROMANAZZI, G.; JIMÉNEZ-APARICIO, A. (Eds.). **Chitosan in the preservation of agricultural commodities**. [S. l.]: Academic Press, 2016. p. 3-31.

LLOYD, L. L. *et al.* Carbohydrate polymers as wound management aids. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 315-322, mar. 1998.

MACAGNANO, A.; ZAMPETTI, E.; KNY, E. (Eds.). **Electrospinning for high performance sensors**. Cham: Springer International Publishing, 2015.

MACLEOD, A. S.; MANSBRIDGE, J. N. The innate immune system in acute and chronic wounds. **Advances in wound care**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 65-78, fev. 2016.

MADNI, A. *et al.* Recent advancements in applications of chitosan-based biomaterials for skin tissue engineering. **Journal of Bioresources and Bioproducts**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 11-25, jan. 2021.

MAN, E.; HOSKINS, C. Towards advanced wound regeneration. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 149, n. 1, p. 105-113, jan. 2020.

MANNOZZI, C. *et al.* Characterization of lipid substances of rose hip seeds as a potential source of functional components: a review. **Italian Journal of Food Science**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 1-10, abr. 2020.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, H. F. *et al.* Evaluación in vivo del efecto cicatrizante de un gel a base de quitosano obtenido de exoesqueleto de camarón blanco *Litopenaeus vannamei*. **Rev. colomb. biotecnol**, Bogotá, v. 16, n. 1, p. 45-50, jul. 2014.

MATICA, M. A., AACHMANN, F. L., TØNDERVIK, A., SLETTA, H., & OSTAFE, V. (2019). Chitosan as a wound dressing starting material: Antimicrobial properties and mode of action. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5889.

MAVER, T. *et al.* A review of herbal medicines in wound healing. **International journal of dermatology**, [s. l.], v. 54, n. 7, p. 740-751, jul. 2015.

MELO, M. O.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Função de barreira da pele e pH cutâneo. **Cosmetics & Toiletries**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 34-38, jan. 2016.

MENDES-ACIOLE, I. H. *et al.* Aloe gel: Manipulation and characterization of physical-chemical quality adjustment. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 790-805, mar. 2020.

MOHAMMADINEJAD, R. *et al.* Status and future scope of plant-based green hydrogels in biomedical engineering. **Applied Materials Today**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 213-246, jan. 2019.

MORIN-CRINI, N. *et al.* Applications of chitosan in food, pharmaceuticals, medicine, cosmetics, agriculture, textiles, pulp and paper, biotechnology, and environmental

chemistry. **Environmental Chemistry Letters**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 1667-1692, abr. 2019.

MOURA, L. I. F. *et al.* Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment – a review. **Acta biomaterialia**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 7093-7114, jul. 2013.

NAPAVICHAYANUN, S.; ARAMWIT, P. Effect of animal products and extracts on wound healing promotion in topical applications: a review. **Journal of Biomaterials science, Polymer edition**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 703-729, ago. 2017.

NAVEED, M. *et al.* Chitosan oligosaccharide (COS): An overview. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 129, n. 1, p. 827-843, jan. 2019.

NEJATI, R.; KOVACIC, D.; SLOMINSKI, A. Neuro-immune-endocrine functions of the skin: an overview. **Expert review of dermatology**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 581-583, jun. 2013.

NGO, D. N.; KIM, S. K. Antioxidant effects of chitin, chitosan, and their derivatives. **Advances in food and nutrition research**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 15-31, jan. 2014.

NOVAK, M. L.; KOH, T. J. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. **The American journal of pathology**, [s. l.], v. 183, n. 5, p. 1352-1363, maio 2013.

OKAMOTO, Y. *et al.* Analgesic effects of chitin and chitosan. **Carbohydr. Polym.**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 249-252, mar. 2002.

OTSUKA, T.; KAN, H. M.; LAURENCIN, C. T. Regenerative engineering approaches to scar-free skin regeneration. **Regenerative Engineering and Translational Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 1-23, abr. 2022.

OUSEY, K.; EDWARD, K. L. Exploring resilience when living with a wound—an integrative literature review. **Healthcare**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 346-355, mar. 2014.

PANG, Q. *et al.* Smart wound dressing for advanced wound management: Real-time monitoring and on-demand treatment. **Materials & Design**, [s. l.], v. 229, n. 1, p. 111-119, jan. 2023.

PASPARAKIS, M.; HAASE, I.; NESTLE, F. O. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. **Nature reviews immunology**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 289-301, maio 2014.

PATEL, S. Rose hip as an underutilized functional food: evidence-based review. **Trends in Food Science & Technology**, [s. l.], v. 63, n. 1, p. 29-38, jan. 2017.

PAZYAR, N. *et al.* Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial. **Indian Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 88-95, fev. 2019.

PHILILIBERT, T., LEE, B. H.; FABIEN, N. Current status and new perspectives on chitin and chitosan as functional biopolymers. **Applied biochemistry and biotechnology**, [s. l.], v. 181, n. 1, p. 1314-1337, jan. 2017.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 957–971, ago. 2015.

POLCZ, M. E.; BARBUL, A. The role of vitamin A in wound healing. **Nutrition in Clinical Practice**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 695-700, maio 2019.

PULLAR, J. M.; CARR, A. C.; VISSERS, M. C. M. The roles of vitamin C in skin health. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 866-872, ago. 2017.

QADIR, R.; ANWAR, F. (2020). Cold pressed rosehip seed oil. *In*: RAMADAN, M. F. (Ed.). **Cold pressed oils**. [S. l.]: Academic Press, 2020. p. 315-322.

QU, J. *et al.* Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing. **Biomaterials**, [s. l.], v. 183, n. 1, p. 185-199, jan. 2018.

QUEIROZ, B. B.; TOMAZ, A. F. Eficácia do curativo de quitosana na cicatrização: uma revisão integrativa. **TEMA-Revista Eletrônica de Ciências**, [s. l.], v. 21, n. 34, p. 1-13, jan. 2020.

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. **European surgical research**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 35-43, jan. 2012.

REZVANI GHOMI, E. *et al.* Wound dressings: current advances and future directions. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 136, n. 27, p. 1-12, jan. 2019.

RIBEIRO, T. B. **Preparação e estudo de estabilidade de biohidrogéis a partir de polissacarídeos extraídos da delonix regia associados ao ácido azelaico com potencial uso no tratamento da acne**. 2016. 74 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Centro de Ciências e Tecnologias, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2016.

RITTIÉ, L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. **Journal of cell communication and signaling**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 103-120, jan. 2016.

RIZZO, M. *et al.* Effects of chitosan on plasma lipids and lipoproteins: a 4-month prospective pilot study. **Angiology**, [s. l.], v. 65, n. 6, p. 538-542, jun. 2014.

RODRIGUES, M. *et al.* Wound healing: a cellular perspective. **Physiological reviews**, [s. l.], v. 99, n. 1, p. 665-706, jan. 2019.

ROLIM, A. E. *et al.* Chitosan scaffolds - physico -chemical and biological properties for bone repair. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 211-228, fev. 2018.

ROMAN, I.; STĂNILĂ, A.; STĂNILĂ, S. Bioactive compounds and antioxidant activity of *Rosa canina* L. biotypes from spontaneous flora of Transylvania. **Chemistry Central Journal**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1-10, jan. 2013.

ROUSSELLE, P.; BRAYE, F.; DAYAN, G. Re-epithelialization of adult skin wounds: cellular mechanisms and therapeutic strategies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 146, n. 1, p. 344-365, jan. 2019.

SAGHALEINI, S. H. *et al.* Pressure ulcer and nutrition. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 283-291, abr. 2018.

SAHANA, T. G.; REKHA, P. D. Biopolymers: applications in wound healing and skin tissue engineering. **Molecular biology reports**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 2857-2867, jan. 2018.

SALGIN, U.; SALGIN, S.; EKICI, D. D.; ULUDA, L. G. Oil recovery in rosehip seeds from food plant waste products using supercritical CO₂ extraction. **The Journal of Supercritical Fluids**, [s. l.], v. 118, n. 1, p. 194-202, jan. 2016.

SANTO, P. F. D. E. *et al.* Avaliação do nível de depressão em indivíduos com feridas crônicas. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 665-671, out. 2013.

SANTOS, J. S.; VIEIRA, A. B. D.; KAMADA, I. A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 62, n. 3, p. 457-462, maio 2009.

SANTOS, R. C. R.; LUBI, N. **Tratamento para acne com ácido glicólico**. [S. l.]: UTP, 2017. Disponível em:
<https://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/TRATAMENTO-PARA-ACNE-COM-ACIDO-GLICOLICO.pdf> Acesso em: 10 jan. 2023.

SANTOS, T. C. C. **Spray de quitosana na cicatrização de feridas cutâneas em ratos diabéticos**. 2016. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.

SHARMA, S.; BATRA, S. Recent advances of chitosan composites in artificial skin: the next era for potential biomedical application. *In*: HOLBAN, A. M.; GRUMEZESCU, A. M. (Eds.). **Materials for Biomedical Engineering**. [S. l.]: Elsevier, 2019. p. 97-119.

SHEDOEVA, A. *et al.* Wound healing and the use of medicinal plants. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2019, n. 9, p. 1-7, set. 2019.

SHI, G. N. *et al.* Enhanced antitumor immunity by targeting dendritic cells with tumor cell lysate-loaded chitosan nanoparticles vaccine. **Biomaterials**, [s. l.], v. 113, n. 1, p. 191-202, jan. 2017.

SHIH, P. Y. *et al.* A potential antifungal effect of chitosan against *Candida albicans* is mediated via the inhibition of SAGA complex component expression and the subsequent alteration of cell surface integrity. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 602-610, jan. 2019.

SINGH, R.; SHITIZ, K.; SINGH, A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. **International wound journal**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1276-1289, jun. 2017.

SINGH, S.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. **Surgery (Oxford)**, [s. l.], v. 35, n. 9, p. 473-477, set. 2017.

SINNO, H.; PRAKASH, S. Complements and the wound healing cascade: an updated review. **Plastic surgery international**, [s. l.], v. 2013, v. 7, p. 1-9, jul. 2013.

SIVARAMAKRISHNA, D. *et al.* Pretreatment with KOH and KOH-urea enhanced hydrolysis of α -chitin by an endo-chitinase from *Enterobacter cloacae* subsp. *cloacae*. **Carbohydrate polymers**, [s. l.], v. 235, n. 1, p. 1-10, jan. 2020.

SMITH, F.; SHARP, A. Undertaking a person-centred assessment of patients with chronic wounds. **Nursing Standard**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 77-82, out. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Conheça a pele**. [S. l.]: SBD, 2023. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/cuidados/conheca-a-pele/> Acesso em: 10 jan. 2023.

SRINIVASAN, H.; KANAYAIRAM, V.; RAVICHANDRAN, R. Chitin and chitosan preparation from shrimp shells *Penaeus monodon* and its human ovarian cancer cell line, PA-1. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 107, n. 1, p. 662-667, jan. 2018.

TAN, S. *et al.* Epigallocatechin gallate-loaded pH-responsive dressing with effective antioxidant, antibacterial and anti-biofilm properties for wound healing. **Materials & Design**, [s. l.], v. 227, n. 1, p. 111-117, jan. 2023.

TAVARIA, F. K. *et al.* A quitosana como biomaterial odontológico: estado da arte. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 110-120, jan. 2013.

TAZIMA, M. F. G. S. *et al.* Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 3, p. 259-264, mar. 2008.

TEJIRAM, S. *et al.* Wound healing. In: ÅGREN, M. S. (Ed.). **Wound Healing Biomaterials**. [S. l.]: Woodhead Publishing, 2016. p. 3-39.

TOPKAFA, M. Evaluation of chemical properties of cold pressed onion, okra, rosehip, safflower and carrot seed oils: triglyceride, fatty acid and tocol compositions. **Analytical methods**, [s. l.], v. 8, n. 21, p. 4220-4225, ago. 2016.

TOTTOLI, E. M. *et al.* Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 735-742, ago. 2020.

TSOURDI, E. *et al.* Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus. **BioMed research international**, [s. l.], v. 2013, n. 4, p. 1-10, abr. 2013.

UDAYANGANI, R. M. C. *et al.* Metagenomics analysis of gut microbiota and immune modulation in zebrafish (*Danio rerio*) fed chitosan silver nanocomposites. **Fish & shellfish immunology**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 173-184, jan. 2017.

VALERÓN-ALMAZÁN, P. *et al.* Evolution of post-surgical scars treated with pure rosehip seed oil. **Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 161-169, fev. 2015.

VAN AUBEL, G. *et al.* Plant immunity induced by COS-OGA elicitor is a cumulative process that involves salicylic acid. **Plant Science**, [s. l.], v. 247, n. 1, p. 60-70, jan. 2016.

VEITH, A. P. *et al.* Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. **Advanced drug delivery reviews**, [s. l.], v. 146, n. 1, p. 97-125, jan. 2019.

VELEIRINHO, B. *et al.* Nanofibrous poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/chitosan scaffolds for skin regeneration. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 343-350, abr. 2012.

VIEIRA, A. A.; SANTOS, M. S.; RUELA, A. L. M. Emulgel baseado em quitosana contendo extrato de própolis vermelha para tratamento de infecções vulvovaginais. **BIOFARM - Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 58-77, jan. 2023. Disponível em: <https://revista.uepb.edu.br/BIOFARM/article/view/2231>. Acesso em: 18 out. 2023

VIEIRA, C. P. D. B.; ARAÚJO, T. M. E. D. Prevalence and factors associated with chronic wounds in older adults in primary care. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 1-13, jan. 2018.

WANG, P. H. *et al.* Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 94-101, fev. 2018.

WANG, Y. W. *et al.* Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism. **Polymers**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. 1906-1911, nov. 2019.

WARD, J. *et al.* Management of wounds in the community: five principles. **British journal of community nursing**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 20-23, jun. 2019.

WEI, L. *et al.* The antioxidant and antifungal activity of chitosan derivatives bearing Schiff bases and quaternary ammonium salts. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 226, n. 1, p. 115-126, jan. 2019.

WIKIPEDIA. **Rosa mosqueta**. [S. l.]: Wikipedia, 2023. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Rosa_Mosqueta.jpg Acesso em: 10 jan. 2023.

WILGUS, T. A.; ROY, S.; MAC DANIEL, J. C. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions. **Advances in wound care**, [s. l.], v. 2, n. 7, p. 379-388, jul. 2013.

WILLENBORG, S.; EMING, S. A. Macrophages—sensors and effectors coordinating skin damage and repair. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 214-221, mar. 2014.

WILLIAMS, J.; MOORES, A. **Manual de feridas em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. 276 p.

WINTHER, K.; CAMPBELL-TOFTE, J.; HANSEN, P. Rose hip powder that contains the natural amount of shells and seeds alleviates pain in osteoarthritis of the dominant hand—a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial. **Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 172-180, mar. 2013.

WINTHER, K.; VINTER-HANSEN, A. S. V.; CAMPBELL-TOFTE, J. Bioactive ingredients of rose hips (*Rosa canina* L) with special reference to antioxidative and anti-inflammatory properties: in vitro studies. **Botanics: Targets and Therapy**, [s. l.], v. 2016, n. 6, p. 11-23, jun. 2016.

WYNN, T. A.; VANNELLA, K. M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. **Immunity**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 450-462, mar. 2016.

XIONG, Y. *et al.* CuS@ Corn stalk/chitin composite hydrogel for photodegradation and antibacterial. **Polymers**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 1393-1402, set. 2019.

YADAV, M. *et al.* Seafood waste: a source for preparation of commercially employable chitin/chitosan materials. **Bioresources and Bioprocessing**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 1-20, jan. 2019.

YOUNGBLOOD, R. L. *et al.* It's all in the delivery: designing hydrogels for cell and non-viral gene therapies. **Molecular Therapy**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 2087-2106, set. 2018.

YOUNES, I.; RINAUDO, M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. **Marine drugs**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 1133-1174, mar. 2015.

YUE, S. *et al.* Hydrogel as a biomaterial for bone tissue engineering: a review. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 1511-1521, ago. 2020.

ZARGAR, V.; ASGHARI, M.; DASHTI, A. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. **Chem Bio Eng reviews**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 204-226, mar. 2015.

ZHANG, F. *et al.* Acute hypoxia induced an imbalanced M1/M2 activation of microglia through NF- κ B signaling in Alzheimer's disease mice and wild-type littermates. **Frontiers in aging neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 282-290, jan. 2017.

ZHAO, R. *et al.* Inflammation in chronic wounds. **Int J Mol Sci.**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 1-10, dez. 2016.

ZIELIŃSKA, A.; NOWAK, I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. **Lipids in health and disease**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1-11, jan. 2017.