



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE BIOCIÊNCIAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**PPGCB**

PAULO HENRIQUE OLIVEIRA DE MIRANDA

**ATIVIDADE CICATRIZANTE DO ÓLEO FIXO DE *Syagrus coronata* (Mart.) Becc.  
EM FERIDAS CUTÂNEAS EM MODELO *IN VIVO***

Recife

2023

PAULO HENRIQUE OLIVEIRA DE MIRANDA

**ATIVIDADE CICATRIZANTE DO ÓLEO FIXO DE *Syagrus coronata* (Mart.) Becc.  
EM FERIDAS CUTÂNEAS EM MODELO *IN VIVO***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências Biológicas

Área de concentração: Meio Ambiente

Orientador (a): Márcia Vanusa da Silva

Coorientador (a): Luís Cláudio Nascimento da Silva

Recife  
2023

Catálogo na Fonte:  
Bibliotecária Natália Nascimento, CRB4/1743

Miranda, Paulo Henrique Oliveira de.

Atividade cicatrizante do óleo fixo de *syagrus coronata* (Mart.) Becc. em feridas cutâneas em modelo *in vivo*. / Paulo Henrique Oliveira de Miranda. – 2023.

101 f. : il., fig.; tab.

Orientadora: Márcia Vanusa da Silva.

Coorientador: Luís Cláudio Nascimento da Silva.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Ciências biológicas, 2023.

Inclui referências.

1. *Syagrus coronata*. 2. Licuri. 3. cicatrização de feridas. 4. Óleo fixo. 5. Nanocápsulas poliméricas. I. Silva, Márcia Vanusa. (Orient.). II. Silva, Luís Cláudio Nascimento da. (coorient.). III. Título.

587

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2023-110

PAULO HENRIQUE OLIVEIRA DE MIRANDA

**ATIVIDADE CICATRIZANTE DO ÓLEO FIXO DE *Syagrus coronata* (Mart.) Becc.  
EM FERIDAS CUTÂNEAS EM MODELO *IN VIVO***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 27/02/2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Vanusa da Silva (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Paulo Antônio Galindo Soares (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Tereza dos Santos Correia (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Rogério de Aquino Saraiva (Examinador Externo)

Universidade Federal do Cariri

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Angélica Oliveira Marinho (Examinadora Externa)

Universidade Estadual do Tocantins

Dedico este trabalho a meus pais, M<sup>a</sup> Graciete (dona Nova) e Tarcizo (Seu Tarcizo), meu irmão (Tácio Henrique), e a todas as quebradoras de coco Licuri.

## AGRADECIMENTOS

Embora atribuída a pessoas distintas, a frase “Um sonho sonhado sozinho é apenas um sonho, já um sonho sonhado junto é realidade” é uma boa forma de iniciar meus agradecimentos pelo sonho que se concretiza simbolicamente através do presente manuscrito. Como um aluno que veio do interior de Pernambuco para ter acesso a um programa de doutorado, muitas pessoas e instituições tiveram um impacto positivo em minha caminhada, tendo contribuído significativamente para realização desse sonho, portanto...

Agradeço,

À Deus, pois em momentos de fraqueza foi a quem recorri para obter forças para seguir em frente.

Aos meus pais, Maria Graciete e Tarcizo, e meu irmão, Tácio Henrique, que sempre me incentivaram e apoiaram à medida que trilhava esta jornada.

Às irmãs Ana Raquel, Rebeca, Angélica, como também a Socorro pelo acolhimento.

Às minhas tias, tios e primas e primos, os quais sempre me deram diversos tipos de conselhos, alguns mais palpáveis do que outros, mas que sempre demonstraram orgulho pela jornada que escolhi. Destaco aqui o meu tio Marcos (*in memoriam*) que sempre se entusiasmava quando falávamos sobre meu doutorado, mas que infelizmente não resistiu a COVID-19 e não poderá ver esse sonho se concretizar.

Ao longo da nossa jornada, buscamos incorporar características dos profissionais que nos cercam, e vou carregar comigo a paixão pelo trabalho da minha orientadora Márcia Vanusa da Silva, que inicialmente abraçou um projeto que não pôde ir para frente devido a pandemia de COVID-19, e ainda sim acreditou e me confiou a missão de desenvolver a presente pesquisa, mesmo que este fosse totalmente fora da minha área de atuação.

Ao meu coorientador, Luís Cláudio Nascimento da Silva, que abriu as portas de seu laboratório, e priorizou meus experimentos e treinamento em tempos turbulentos pós-CVOID-19, bem como seus orientandos: Simeone, Lucas, Vitor e Izadora.

À Rogério de Aquino Saraiva, profissional que cultivo grande admiração e respeito, anos atrás foi quem me inspirou a seguir essa carreira e me deu diversas oportunidades que contribuíram para meu crescimento.

Aos meus colegas de laboratório e grupo de pesquisa, Ricardo, Maisa, Luciclaudio, Paulo Eloi, Katia e Lucas, por todo o apoio e coleguismo.

Aos meus amigos Lucas, Sarah, Ingrid, Mayra, Flávio, Jeffeson, Hector, Luiz e Ryan.

À Universidade Federal de Pernambuco e Universidade CEUMA pela infraestrutura para realização de experimentos.

À Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina, pela concessão do óleo do Licuri para realização das pesquisas científicas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/CAPES, pela concessão da Bolsa de doutorado ao longo dos quatro anos.

Ao Ministério da Ciência e Tecnologia, pelo financiamento das pesquisas realizadas com o óleo do Licuri chefiadas pela Prof<sup>a</sup>. Maria Tereza dos Santos Correia e Márcia Vanusa da Silva.

Meus mais sinceros agradecimentos!

Parte da jornada é o fim

## RESUMO

*Syagrus coronata* (Mart.) Becc. (Arecaceae) é uma espécie endêmica de palmeira com ocorrência exclusiva no bioma Caatinga. Popularmente conhecida como Licuri, de seus frutos se extrai um óleo rico em ácidos graxos que é bastante apreciado por habitantes da Caatinga como fonte de renda, uma vez que este óleo é utilizado na gastronomia e medicina popular. O óleo inclusive já foi objeto de estudos, tendo sido comprovado sua ação antimicrobiana, anti-leishmaniose, antibiofilme, além de constatar a ausência de efeitos tóxicos decorrentes de sua ingestão. Com base nessas informações, a presente pesquisa teve como objetivo comprovar a ação cicatrizante do óleo fixo de *S. coronata* (OFSC), bem como a formulação de nanocápsulas poliméricas produzidas com o óleo. Para alcançar esse objetivo, o óleo foi obtido comercialmente diretamente de uma das cooperativas que comercializam o óleo, a Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina (COPES), e foi caracterizado utilizando cromatografia gasosa acoplado a espectrômetro de massas. Uma alíquota do óleo foi utilizada para formulação das nanocápsulas por meio da metodologia da deposição do óleo em polímero pré-formado (Eudagrit RS100®). A atividade cicatrizante foi avaliada em feridas cutâneas em camundongos *Swiss*, com aplicação tópica e diária das nanocápsulas, diferentes concentrações do OFSC, e a loção comercial Dersani como controle positivo, o controle negativo consistiu no solvente DMSO 2%, utilizado para diluir o OFSC em diferentes concentrações. Por 15 dias as feridas foram avaliadas quanto a parâmetros macroscópicos (formação de edema, exsudato, vermelhidão, presença de casca e necrose) e ao final do 15º dia, o tecido cicatricial foi coletado para avaliação histológica. A caracterização química do OFSC indicou a presença de 8 compostos, sendo o ácido láurico o composto majoritário. As nanocápsulas obtidas apresentaram um tamanho uniforme (135 nm) e carga superficial positiva ( $+4,42 \pm 0,44$  mV). Quanto a cicatrização, o OFSC foi capaz de induzir uma aceleração no processo de cicatrização, induzido o fechamento completo da ferida já no 10º dia após o início do experimento em 3 dos tratamentos aplicado (OFSC 25%, 100% e nanocápsulas), ao passo que demais grupos atingiram esse marco entre o 12º e 13º dia. Além disso, as análises histológicas dos animais tratados com OFSC 25%, 100%, nanocápsulas e Dersani

apresentaram maior adensamento de fibras colágenas e maior vascularização quando comparado ao grupo OFSC 10%, ao passo que o grupo controle negativo, do ponto de vista microscópico, não apresentou fechamento completo a ferida. Com os dados obtidos foi possível comprovar, a utilização na medicina popular do OFSC para cicatrização de feridas cutâneas.

**Palavras-chave:** *Syagrus coronata*. Licuri. Cicatrização de feridas. Óleo fixo. Nanocápsulas poliméricas.

## ABSTRACT

*Syagrus coronata* (Mart.) Becc. (Arecaceae) is a palm tree species endemic from Brazil and exclusive occurrence in the Caatinga biome. Popularly known as Licuri, from its fruits is extracted an oil rich in fatty acids appreciated by Caatinga inhabitants, once its oil is used in the gastronomy, folk medicine and consequently economy generation in a local level. The oil has been object of study, and was proven its antimicrobial action, as well absence of toxic effect due to its ingestion. With that in mind, the aim of the preset work was to evaluate the wound healing potential of the fixed oil of *S. coronate* (OFSC), as well to formulate a nanocapsule loaded with the oil. To achieve that, the oil was obtained commercially from the cooperatives that market the oil, the Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina (known as COPES), and it was characterized using Gas Chromatography attached to Mass Spectrometer (CG-MS). An aliquot from the oil was used to formulate the nanocapsules using a methodology of oil deposition in a pre-formed polymer (Eudagrit RS100). The wound healing activity was evaluated in cutaneous wounds in mice Swiss, with topical application of a 20  $\mu$ L dose of the nanocapsules, the OFSC in different concentration (10%, 25% e 100%), the commercial lotion Derssani as positive control, and the negative control consisted in the solvent used to dilute the OFSC (DMSO 2%). For 15 days, the wound were evaluated in the light of macroscopic parameters (edema formation, exudate, redness, scab and necrosis) and at the end of day 15<sup>th</sup>, the scar tissue was removed to histological evaluation. The phytochemical characterization had showed the presence of 8 different compounds, with lauric acid being the major compound. As for the formulated nanocapsules, they have uniform diameter size (135 nm), and positive superficial charge ( $+4.42 \pm 0.44$  mV). As for the wound healing activity, the OFSC was able to induce an acceleration of the healing process, being able to induce complete closure at the 10<sup>th</sup> day after the experiment beginning in 3 different concentrations (OFSC 25%, 100%, and nanocapsules), while the other groups have achieved full closure between the 11 and 14<sup>th</sup> day. Besides that, the histological analysis had shown that the animals treated with OFSC 25%, 100%, nanocapsules and Derssani had a higher percentual of collagen fibers area, when compared to the OFSC 10%, as for the negative control group, in a microscopic view, it didn't present full

closure. The obtained results prove the usage of OFSC in the folk medicine as wound healing agent for cutaneous wounds.

**Keywords:** *Syagrus coronata*. Licuri. Wound healing. Fixed oil. Polymeric nanocapsules.

## SUMÁRIO

|              |                                                                                                                                     |           |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO</b>                                                                                                                   | <b>14</b> |
| <b>2</b>     | <b>OBJETIVOS</b>                                                                                                                    | <b>17</b> |
| 2.1          | GERAL                                                                                                                               | 17        |
| 2.2          | ESPECÍFICOS                                                                                                                         | 17        |
| <b>3</b>     | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>                                                                                                        | <b>18</b> |
| 3.1          | BIOPROSPECÇÃO MOLECULAR E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS                                                                               | 18        |
| 3.2          | CAATINGA                                                                                                                            | 20        |
| 3.3          | <i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc.                                                                                               | 22        |
| <b>3.3.1</b> | <b>Aspectos botânicos de <i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc</b>                                                                   | <b>22</b> |
| <b>3.3.2</b> | <b>Convivência de comunidades tradicionais com o <i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc.: Bioprospecção e bioeconomia na Caatinga</b> | <b>24</b> |
| <b>3.3.3</b> | <b>Pesquisas científicas que comprovam atividades biológicas de <i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc.</b>                           | <b>25</b> |
| <b>3.3.4</b> | <b>O óleo obtido das sementes de <i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc.</b>                                                          | <b>26</b> |
| 3.4          | CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS                                                                                                    | 29        |
| <b>3.4.1</b> | <b>A pele</b>                                                                                                                       | <b>29</b> |
| <b>3.4.2</b> | <b>As etapas da cicatrização</b>                                                                                                    | <b>31</b> |
| <b>3.4.3</b> | <b>Fatores que modulam o processo de cicatrização</b>                                                                               | <b>35</b> |
| <b>3.4.4</b> | <b>Considerações gerais sobre desenvolvimento de tecnologias para o processo de cicatrização</b>                                    | <b>38</b> |
| <b>3.5</b>   | <b>CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE NANOENCAPSULAMENTO DE PRODUTOS NATURAIS E APLICAÇÃO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS</b>                    | <b>40</b> |
| <b>4.</b>    | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                                                                                                       | <b>42</b> |
| 4.1          | PRODUTO 1 - ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODICO RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT                                                         | 43        |
| 4.2          | PRODUTO 2 – ARTIGO SUBMETIDO AO PERÍODICO JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY                                                              | 58        |

|     |                                           |     |
|-----|-------------------------------------------|-----|
| 4.3 | PRODUTO 3 – DÉPOSITO DE PEDIDO DE PATENTE | 71  |
| 5.  | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>               | 83  |
| 6.  | <b>SÚMULA CURRICULAR</b>                  | 84  |
| 7.  | <b>REFERÊNCIAS</b>                        | 86  |
|     | <b>ANEXO A</b>                            | 99  |
|     | <b>ANEXO B</b>                            | 100 |
|     | <b>ANEXO C</b>                            | 101 |

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil abriga uma vasta biodiversidade distribuída em seis biomas. Dentre eles há a Caatinga, um bioma exclusivamente brasileiro com aproximadamente 850 mil km<sup>2</sup> de extensão e com ocorrência em todos os estados do Nordeste e ao norte do estado de Minas Gerais (Araújo et al., 2022). Por se tratar de um bioma com clima tipicamente semiárido, as espécies de plantas com ocorrência na Caatinga estão constantemente expostas a um tempo seco, além de alta incidência de raios solares e baixa disponibilidade hídrica. Para mitigar estes fatores estressores, a síntese de metabolitos secundários é intensificada (Amorim et al. 2021).

Devido a estas características, muitas espécies de plantas da Caatinga são frequentemente utilizadas como primeira opção terapêutica, na medicina popular, para tratar as mais diversas enfermidades. Devido a esse fato, o conhecimento acerca destas plantas se estabelece como uma prática comum e perpetuada através das gerações. Todo esse conhecimento, em torno das plantas medicinais, são estudados por diversos pesquisadores há décadas, alimentando todo um sistema de pesquisas científicas que buscam comprovar a eficácia destes tratamentos aplicados, principalmente sobre a ótica da bioprospecção, que consiste na busca sistemática de potenciais produtos oriundos da biodiversidade (Albuquerque e Melo, 2018).

É através da bioprospecção que conseguimos compreender quais os efeitos benéficos e potenciais efeitos tóxicos da aplicação de determinadas plantas, bem como desenvolver produtos que efetivamente chegam a adentrar no mercado, como os fitoterápicos. Temos como principal exemplo de fitoterápico o Acheflan, que tem como princípio ativo o óleo essencial obtido da *Cordia verbanaceae* Dc., empregado no tratamento da inflamação e dores musculares. A partir das pesquisas de bioprospecção, o óleo passou a ser incorporado em diversos tipos de formulações, como emulsões e *sprays*, tudo isso visando um melhor desempenho do produto.

Boa parte das pesquisas científicas de bioprospecção, nesse sentido, nascem da medicina popular, em que os relatos das comunidades que utilizam determinadas plantas são traduzidos e investigados em laboratório. Uma planta que possui um grande potencial nesse contexto é o *Syagrus coronata* (Mart.) Becc., conhecido como Licuri. Esta trata-se de uma espécie de palmeira pertencente à família Arecaceae, endêmica do Brasil e que possui ampla distribuição no Nordeste, sendo caracterizada

como uma espécie tolerante ao clima semiárido da Caatinga e ocorrendo apenas nos estados: Alagoas, Bahia, Pernambuco, Sergipe e Minas Gerais (Guimarães et al., 2021).

*Syagrus coronata* é uma espécie amplamente explorada no Nordeste, desde seus frutos, os quais consistem em pequenos cocos ricos em ácidos graxos, até às suas folhas que são utilizadas para artesanato (Campos et al., 2019). O Licuri é tão presente não só na cultura como também no dia a dia de comunidades que habitam o semiárido, existindo até mesmo festividades locais celebradas em alguns lugares, como a festa do Licuri, promovida pela Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina (COOPES) (Aroucha e Aroucha, 2013).

Do fruto do Licuri se extrai diversos produtos artesanais, inclusive um óleo que possui aplicação na culinária e na medicina popular para tratamento de enfermidades distintas. Pesquisas testaram e comprovaram sua ação anti-inflamatória, antioxidante e antibacteriana, e obtiveram dados da composição química deste óleo, cujo principal composto é o ácido láurico (Bessa et al. 2016; Santos et al., 2017; Santos et al., 2019; Souza et al., 2021). Estes estudos tiveram como base os relatos etnobotânicos das comunidades que se desenvolveram com o Licuri. Vale ressaltar que outras espécies da família Arecaceae também apresentam propriedades medicinais, assim como composição química similar, como o *Cocos nucifera* L., *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng. (Osman, 2019; Santos et al.; 2020), e até mesmo o gênero *Syagrus*, como é o caso de dados inéditos deste grupo de pesquisa com a espécie *S. schizophylla* (Mart.) Glassman.

Nas pesquisas etnobotânicas também há relatos do uso do óleo do licuri na cicatrização de feridas cutâneas (Rufino et al., 2008; Andrade et al., 2015). Conforme Gonzalez et al. (2016), o processo de cicatrização consiste em um complexo sistema de regeneração tecidual, com quatro etapas bem características, iniciando pela homeostase, em seguida inflamação, proliferação e remodelação. Estas etapas dependem da mobilização de elementos do organismo, e diversos fatores podem influenciá-las negativamente, como o estado nutricional do organismo, isquemia, infecções, presença de contaminantes, comorbidades como diabetes melitos, hipotireoidismo, hemofilia, insuficiência renal, dentre diversos outros (Rodrigues et al., 2019).

Por outro lado, o processo de cicatrização pode ser acelerado por meio de moléculas exógenas, como, por exemplo alguns ácidos graxos promovem esse efeito por meio da atuação na fase inflamatória, favorecendo o início da fase proliferativa (Silva et al., 2018). Desta forma, a presente pesquisa objetivou validar o conhecimento etnobotânico acerca da aplicação do óleo de Licuri (*S. coronata*) no tratamento de feridas cutânea, bem como autenticar uma formulação produzida a partir do seu óleo, que culminou no depósito de um pedido de patente no Instituto Nacional de Propriedade Industrial.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

O presente trabalho objetivou investigar o efeito cicatrizante do óleo fixo das sementes de *Syagrus coronata* sobre feridas cutâneas utilizando camudongos. *Swiss* como organismo modelo, e a formulação de uma nanocápsula carregadas com o óleo para depósito de um pedido de Patente no INPI.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Realizar a caracterização fitoquímica do óleo fixo das sementes de *Syagrus coronata*;
- Formular nanocápsulas do óleo fixo das sementes de *Syagrus coronata*;
- Investigar a ação cicatrizante do óleo fixo das sementes de *Syagrus coronata* *in vivo*;

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 BIOPROSPECÇÃO MOLECULAR E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

A bioprospecção é um ramo da ciência que engloba muitas áreas do conhecimento, tendo como seu principal enfoque a busca por espécies de seres vivos que possam se tornar fonte de moléculas de interesse medicinal ou de interesse biotecnológico (Cicka e Quave, 2019). Os estudos de bioprospecção, geralmente, seguem etapas bem definidas, e são realizados por diversos grupos de pesquisadores de áreas especializadas, com cada grupo contribuindo um pouco com o conhecimento formado a respeito desses objetos de estudos.

Historicamente, a bioprospecção sempre esteve fortemente presente na nossa sociedade. No âmbito da área da farmacobotânica, os registros mais antigos datam da China pré-histórica, em 3.000 a.C., de documentos do imperador Cho-Chin-Kei que descrevem diversos modos de preparo e aplicação para saúde da Cânfora e do Ginseng (Potenza et al., 2022). Outro registro relevante na história da bioprospecção data de 1.500 a.C., no Egito antigo, sendo o Papiro de Ebers o responsável por repassar informações de mais de 700 espécies de plantas medicinais (Egbuna et al., 2018). Após estes marcos, foi publicado o *Corpus hipocraticum* (460-361 a.C.), cuja autoria é atribuída a Hipócrates. Nessa coletânea de livros há diversos relatos do uso de plantas no tratamento de doenças distintas (Petrovska, 2012). Mais de 500 anos depois, entre algumas publicações e outras, o greco-romano Dioscorides publica sua obra "*Di Materia Medica*", embasada na maior parte das técnicas de Bioprospecção existentes e o consagrou como o pai da farmacognosia (Staub et al., 2016).

Séculos depois, com o crescimento expressivo da indústria farmacêutica no século XX, ocorre nesse período uma desvalorização da medicina popular e da exploração de plantas medicinais, e há um investimento na produção em massa de medicamentos de origem sintética (Rocha et al., 2022). A comercialização destes medicamentos se expande nos centros urbanos, mas a medicina popular com base nas plantas medicinais ainda se fez fortemente presente nas zonas rurais. Entretanto, no final da década de 1970, a Organização Mundial da Saúde passa a incentivar os países a produzir, pesquisar e regulamentar medicamentos fitoterápicos (Tomlinson e Akelere, 2015). Como consequência disso, muitos dos métodos

empregados na indústria farmacêutica passam a ser utilizados na busca por medicamentos fitoterápicos, fortalecendo ainda mais a bioprospecção, que passa a incorporar os métodos de investigação e comprovação científica.

Como mencionado anteriormente, a bioprospecção é embasada por diversas áreas das ciências, mas, de modo geral, segue um fluxo de pesquisas científicas para atingir seus objetivos, começando desde a escolha de interesse que apresente indícios de que há uma atividade biológica de relevância, até a comprovação destas atividades de forma segura e eficaz, ao mesmo tempo que promove a ideia de utilização sustentável, justa e igualitária (David et al., 2015).

Sendo o Brasil possuidor de boa parte da biodiversidade mundial, o país acaba assumindo uma posição de privilégio e relevância no âmbito da pesquisa e desenvolvimento de produtos naturais, porém, essa exploração no Brasil é ainda muito recente, visto que foi em 1981, por meio da portaria 212/1981 que o estudo de plantas medicinais foi posto como prioridade no país (Rocha et al., 2021). De lá pra cá muitas pesquisas científicas são desenvolvidas com esse foco, a exemplo do nosso grupo de pesquisa, o Núcleo de Bioprospecção da Caatinga, da Universidade Federal de Pernambuco, com publicações científicas na área, e depósito de pedido de patentes a base de produtos naturais.

Além disso, a bioprospecção tem tomado forma e conquistado o mercado aos poucos, como é o caso do medicamento Acheflan, um anti-inflamatório não esteroideal produzido a partir da espécie *Cordia verbanacea* DC, rica em  $\alpha$ -humuleno e responsável pelo efeito biológico do medicamento. Ao todo, foram investidos 7 anos de pesquisas para o desenvolvimento do medicamento, cuja aceitação atual no mercado é alta (Oliveira et al., 2021).

Por fim, um dos grandes desafios da bioprospecção é ultrapassar a barreira de como implementar indústrias focadas no uso sustentável da biodiversidade brasileira, de modo que não apenas nosso patrimônio genético e natural seja respeitado, como também para que todos que contribuíram para esse processo possam ser beneficiados, afinal de contas boa parte das pesquisas de bioprospecção são embasadas pelo conhecimento de comunidades dos povos tradicionais brasileiros e, também, uma forma de desenvolver tecnologias que democratizem o acesso aos produtos produzidos no Brasil (Bolzani, 2016). Alguns passos já foram dados rumo a esse objetivo, como é caso da Lei Federal 13.123 de 2015, conhecida como a Lei da

Biodiversidade, que dispõe, sobre as medidas de proteção do patrimônio genético, conhecimento tradicional e repartição dos benefícios da biodiversidade brasileira.

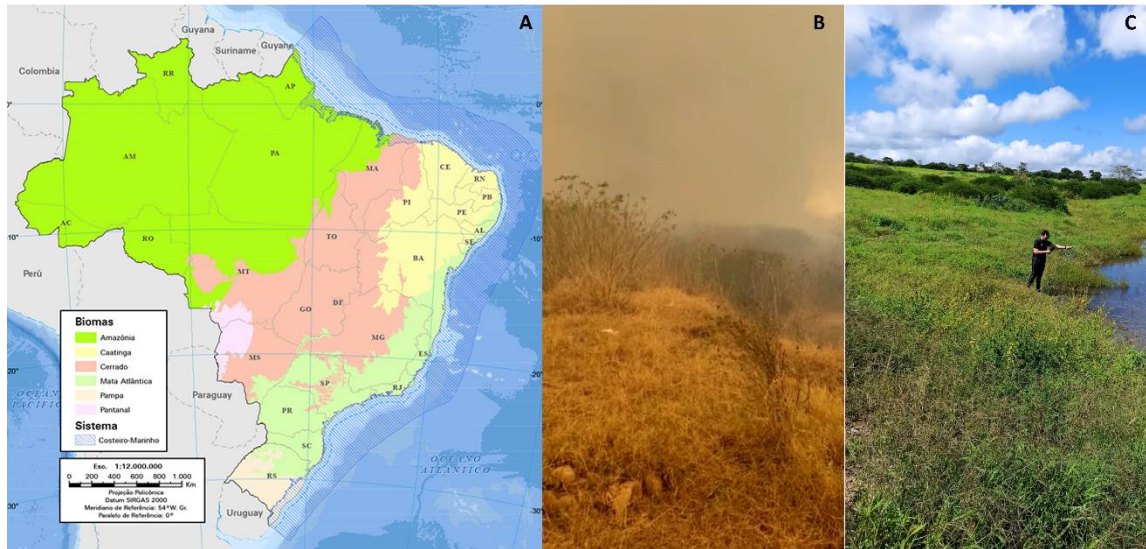
### 3.2 CAATINGA

O Brasil é um país globalmente conhecido devido a sua grande biodiversidade. De acordo com a base dados Flora e Funga do Brasil (2022), existem aproximadamente 45 mil espécies vegetais com ocorrência no Brasil, distribuídas entre os seis biomas brasileiros: Amazônia, Cerrado, Pantanal, Mata Atlântica, Pampa e a Caatinga. Tratando deste último, a Caatinga (do tupi guarani: *kaa-tínga* = mata branca), é um bioma exclusivamente brasileiro com cerca de 850.000 km<sup>2</sup> de extensão, abrangendo estados do Nordeste brasileiro e o norte do estado de Minas Gerais (Araujo et al. 2022).

Frequentemente descrita como uma savana sazonal, a Caatinga possui um clima tipicamente semiárido e baixo índice pluviométrico, com o período de chuva concentrado em poucos meses do ano, seguido de um período prolongado de seca. Além disso, possui solos rasos e arenosos, alto índice de radiação solar e baixa umidade relativa do ar. Todos esses fatores fizeram com que as espécies que fossem se estabelecendo na Caatinga começassem a apresentar adaptações específicas para estas condições (Silva et al., 2017).

As espécies vegetais que ocorrem na Caatinga são descritas como espécies xerófilas, apresentando elevada produtividade durante os períodos de chuva, e, em seguida, durante o período de seca, as espécies perdem suas folhas, adquirindo um aspecto esbranquiçado, o que justifica, portanto, o bioma carregar este nome (figura 1) (Neto et al., 2021). Além disso, a casca da maioria das espécies arbóreas é bem espessa, com cutículas altamente impermeáveis e folhas modificadas em espinhos. Já dentre as adaptações fisiológicas, por estarem constantemente submetidas ao estresse hídrico e alta radiação solar, apesar de estarem adaptadas e aclimatadas a estes fatores, há um aumento na atividade do metabolismo secundário destas plantas, o que faz com que produzam uma elevada concentração de biomoléculas de interesse biotecnológico (Santos et al., 2014).

Figura 1: A) Delimitação do bioma Caatinga; B) Bioma Caatinga no período de seca; C) Bioma Caatinga no período de chuva



Fonte: A) IBGE (2022) (com modificações); B) Tarcizo Miranda (2022); C) Ana Marinho (2022).

Tratando-se da convivência dos seres humanos com a Caatinga, no artigo de opinião de Albuquerque e Melo (2018), os autores destacam que a Caatinga é uma região altamente populosa, e ao longo do estabelecimento dos Caatingueiros (povo que habita a Caatinga), foi-se desenvolvendo as noções sobre dinâmica dos ecossistemas da Caatinga, de modo que a forma e a intensidade em que a Caatinga é explorada é construída em cima do curto período chuvoso, como por exemplo pela criação de animais mais rústicos, como a caprinocultura. No quesito utilização de plantas medicinais, há um consenso geral de que as partes mais utilizadas das plantas são cascas e raízes, isso porque é um recurso que está disponível durante todo o ano. Contudo, um fato relevante sobre estas espécies é que elas tendem a ser de múltiplo uso, podendo ser utilizadas tanto no âmbito medicinal, alimentício dentre diversos outros.

Inclusive, muitas culturas nascem em torno destas espécies que possuem aplicação para diversas finalidades, como é o caso do pequi do nordeste, o *Caryocar coriaceum* Wittm. LC. Há, para esse contexto, toda uma cultura local na região do Araripe<sup>1</sup> que culmina em festividades locais, como a Festa do Rancho, que é realizada ao fim do período de coleta do pequi (Cavalcanti et al., 2015). Uma outra planta que acaba por se tornar um símbolo local da Caatinga, no interior da Bahia, é a espécie

<sup>1</sup> A região da chapada do Araripe abrange dois biomas: Caatinga e Cerrado, além de zonas de transição com características de Mata Atlântica. Portanto, há autores que associam a espécie *C. coriaceum* ao Cerrado, e há autores que a associam à Caatinga.

*Syagrus coronata*, conhecida vulgarmente como Licuri, uma espécie de palmeira que carrega consigo história e tradição dos povos da Caatinga, especialmente mulheres, as conhecidas quebradeiras de coco Licuri. As festividades em torno dessa espécie são diversas, que vão desde religiosidade e dança até influência à conservação e educação ambiental (Carvalho et al. 2016).

Por fim, Tabarelli et al. (2018) destaca que uma das metas para promover uma Caatinga mais sustentável e que se desenvolva economicamente é através da migração de uma base econômica extrativista para uma base econômica produtora de mercadorias de alto valor sócio-ecológico, o qual podemos interpretar como a produção de produtos e tecnologias a partir da bioprospecção e sustentadas nos pilares da sustentabilidade.

### 3.3 *Syagrus coronata* (Mart.) Becc.

Como citado no item anterior, na Caatinga há diversas espécies botânicas que possuem relevância socioeconômica para diversas populações, e para estas espécies estão agregados um relevante potencial para bioprospecção. Uma destas espécies é a *Syagrus coronata* (Mart.) Becc., uma espécie de Arecaceae que carrega em seus frutos uma importância econômica, cultural e medicinal para diversas populações que habitam a Caatinga.

Brevemente, a família Arecaceae abriga diversas espécies de palmeiras, compreendendo cerca de 2600 espécies distribuídas em 252 gêneros, com ocorrência em regiões tropicais, subtropicais, áridas e desertos. No Brasil, há ocorrência de 300 espécies, distribuídas em 37 gêneros (Soares et al., 2022). Dentre espécies que possuem grande importância no Brasil podemos citar o *Cocus nocifera* L., o coqueiro, a espécie *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng., conhecida como coco babaçu, e algumas espécies do gênero *Syagrus* (Silva et al., 2021), isto porque a convivência com estas espécies está tão enraizada que há toda uma economia que gira em seu entorno.

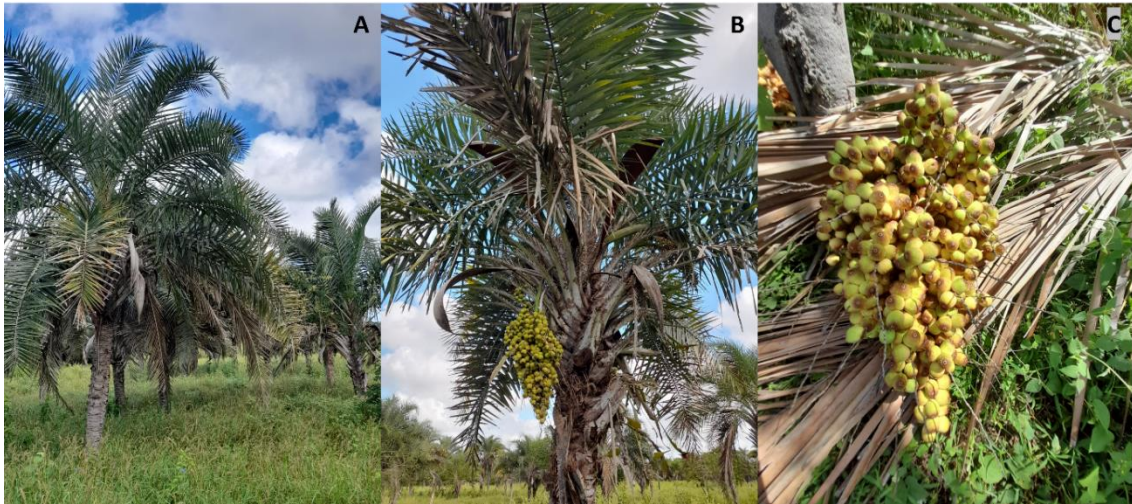
A respeito do gênero *Syagrus*, Noblick (2017) traz atualizações sobre sua distribuição, ecologia e taxonomia na América do Sul, constatando que no Brasil ocorrem 65 espécies deste gênero, incluindo *S. coronata*, o objeto de estudo da presente tese.

#### 3.3.1 Aspectos botânicos de *Syagrus coronata* (Mart.) Becc.

Conhecida popularmente como Licuri, Licurizeiro e Ouricuri, *S. coronata* é endêmica do Brasil, possui alta tolerância a aridez da Caatinga e com ocorrência limitada a alguns estados do nordeste brasileiro (Alagoas, Bahia e Pernambuco), e ao norte do estado de Minas Gerais (BFG, 2015).

De acordo com a revisão taxonômica de Noblick (2017), os Licurizeiros possuem caule do tipo estipe, com altura entre 3 a 12m, e um diâmetro médio de cerca de 20-25cm. A coloração do estipe é cinza escuro e contém cicatrizes proveniente das bainhas foliares. As folhas são dispostas ao redor do estipe, apresentando entre 10-28 folhas arqueadas, com a bainha podendo alcançar até 160cm de comprimento, com os pseudopécios podendo apresentar comprimento superior (entre 50 a 170cm). As folhas também apresentam margem fibroso-denteada e com até 2cm de comprimento. Raques apresentam comprimento entre 75 a 280cm e 80 a 130 pinas de cada lado, e recobertas por uma cera esbranquiçada. A inflorescência andrógina é do tipo pêndula com ramificações em espiral, podendo alcançar até 115cm de comprimento total. As flores apresentam coloração amarela, com um odor doce característico e, tardiamente, tornam-se marrons ou cinza claro. Os frutos são elipsoides, apresentando 2,5-3 x 1,7-2cm. Inicialmente, estes apresentam coloração amarelo-verde e posteriormente se tornam marrons. O epicarpo amarelo-verde ou laranja é altamente fibroso. O mesocarpo, por sua vez, também é fibroso e com sabor adocicado. Já o endocarpo é transparente e sem fibras, enquanto o endosperma é homogêneo e de coloração branca. A floração e frutificação desta espécie pode ocorrer durante o ano todo, com o pico ocorrendo no verão, entre os meses de dezembro e março (figura 2).

Figura 2: A) Licurizeiro; B) Licurizeiro com frutos; C) Infrutescência do Licurizeiro



Fonte: Márcia V. da Silva (2021).

*Syagrus coronata* não está listada como uma espécie ameaçada de extinção, e Noblick (2017) associa esse fato devido à capacidade do Licurizeiro se desenvolver em regiões e solos que não são de interesse da agricultura devido às suas raízes relativamente profundas. Estas garantem longevidade, além de sua importância no provimento de forragem em épocas de seca.

### 3.3.2 Convivência de comunidades tradicionais com o *Syagrus coronata* (Mart.)

#### Becc.: Bioprospecção e bioeconomia na Caatinga

A utilização de *S. coronata* é registrada desde meados do século XX, quando ainda era classificada como sendo do gênero *Cocos*. Bondar (1939) reportou pela primeira vez que partes do fruto são utilizados na alimentação humana, e deles se extrai um óleo para produção de sabão e outras finalidades. Desde então, a utilização de *S. coronata* surge em trabalhos de etnobotânica ou sobre a cultura de habitantes da Caatinga, visto que quase todas as partes destas plantas são aproveitadas por pequenas comunidades em áreas rurais, e muitas destas comunidades se referem ao Licuri como a “árvore da vida” (Aroucha e Aroucha, 2013).

De acordo com a revisão de literatura de Guimarães et al. (2021), todas as partes do Licurizeiro são aproveitáveis, a exemplo das folhas que são utilizadas para construções e artesanatos, os frutos que são utilizados para alimentação animal e humana e até mesmo empregado na fabricação de produtos alimentícios como biscoito e doces, além da comercialização do óleo obtido de seus frutos. Esses fatores

contribuem para que o Licuri faça parte de uma grande cadeia de produtiva e econômica no semiárido brasileiro, que tem início na coleta dos cocos realizada tradicionalmente pelas mulheres até a comercialização dos produtos. Como Noblick (2017) destaca em seu artigo, *S. coronata* foi a responsável por salvar diversas vidas na Caatinga em épocas de emergência ou em ondas econômicas desfavoráveis.

Além da sua aplicação como fonte de alimento, algo que chama atenção no Licuri são suas aplicações no tratamento de diversas enfermidades, registradas tanto em trabalhos etnobotânicos e experimentais. Sobre esta ótica, o óleo obtido dos frutos do Licuri é bastante apreciado na medicina tradicional de catingueiros, uma vez que este é aplicado em tratamento de cicatrização de feridas e como laxante (Rufino et al., 2008; Andrade et al., 2015).

### **3.3.3 Pesquisas científicas que comprovam atividades biológicas de *Syagrus coronata* (Mart.) Becc.**

Nos últimos anos houve um crescimento no número de monografias, dissertações e teses, bem como artigos científicos publicados, a respeito da espécie *S. coronata*, embora a maioria desses esforços sejam focados em fatores nutricionais e na cadeia produtiva do Licuri. Há, também, grupos de pesquisas focados em pesquisar suas aplicações no tratamento de enfermidades.

Estas pesquisas buscando o potencial farmacológico de *S. coronata* são focadas na utilização do óleo obtido das sementes, tendo sido comprovada ação antibacteriana contra diversas cepas de *Staphylococcus aureus*, inclusive cepas multirresistentes a antibióticos (Bessa et al., 2016). Além disso, o óleo essencial de *S. coronata* também é eficiente no combate a infecções bacterianas por outro mecanismo, o efeito chamado de antibiofilme, outrossim a infecção sistemática induzida por *S. aureus* em larvas de *Galleria mellonella* (Santos et al., 2019). Em adição, há, também, atividade anti-*Leishmania amazonensis* por parte do extrato aquoso do Licuri (Rodrigues et al., 2011). Em outros exemplos destas atividades, Santos et al. (2017) constatou que o óleo essencial de *S. coronata* possui ação larvicida sob *Aedes aegypti*, além de inibir a oviposição de ovos de mosquitos fêmeas grávidas.

Dentre as publicações envolvendo *S. coronata*, vale destacar que resultados investigando a segurança de utilização do óleo do Licuri, em modelo *in vivo*, foram

publicados recentemente em modelos de citotoxicidade, toxicidade aguda, e genotoxicidade, e os dados levantados apontam que o óleo do Licuri é seguro para uso, mesmo em concentrações elevadas, como uma dosagem de 2.000mg/kg de óleo (Souza et al., 2021).

No âmbito das formulações, o destaque é para desenvolvimento de produtos da indústria alimentícia. Em levantamento realizado no banco nacional de patentes do INPI há os seguintes registros: BR 10 2021 004384 9, intitulado "Composição de chocolate branco, ao leite ou amargo contendo *Syagrus coronata* (Licuri)"; BR 10 2019 022306 5, intitulado "Formulação de cerveja de licuri (*Syagrus coronata*) e processo de obtenção"; PI 0903475-7, intitulado "Processo e dispositivos para fabricação de briquetes a partir de finos de carvão vegetal com aglomerante a base de extrato de frutos de palmeiras da espécie *Syagrus*"; PI 0402893-7, intitulado "Utilização do óleo de ouricuri (*Syagrus coronata*) em pacientes submetidos a tratamento com drogas quimioterápicas"; BR 10 2019 011775 3, com título "Composição cosmética antipoluição, uso de óleo de Licuri para preparação da dita composição e método cosmético"; e BR 10 2017 028213 9, intitulado "Composição cosmética compreende óleo de Licuri, uso da dita composição e método cosmético". Recentemente, nosso grupo de pesquisa fez o depósito de pedido de patente de número BR 10 2022 00383, "Composição à base do óleo de Licuri (*Syagrus coronata*) para o tratamento da dor, inflamação e febre"; e BR 10 2022 00382, "Composição à base do óleo de Licuri (*Syagrus coronata*) para o tratamento de feridas", esta última dizendo respeito aos resultados da presente tese.

No mais, além de depósito de patentes, há também o registro científico de formulações, como o enxaguante bucal desenvolvido por Basto (2017) que possui atividade antimicrobiana comprovada. Carvão ativo produzido a partir do Licuri para o combate a contaminação de reservatórios aquáticos por diclofenaco (Santos et al., 2020), bem como aplicação de suas fibras para remoção de azul de metileno (Meili et al., 2017).

De forma geral, há recentes esforços na investigação da aplicação do óleo do Licuri, porém nenhum registro a respeito da aplicação deste óleo na principal atividade relatada pela comunidade, que é a cicatrização de feridas.

#### **3.3.4 O óleo obtido das sementes de *Syagrus coronata* (Mart.) Becc.**

Um consenso entre os autores supracitados é que as atividades biológicas registradas são provenientes dos componentes presentes no óleo do Licuri. Tradicionalmente, há diversas formas de se obter o óleo de órgãos vegetais, esses métodos incluem desde maquinaria mais simples, como a prensa mecânica, como também equipamento mais refinados, como é o caso de extrator *soxhlet*. No caso do Licuri, as comunidades tradicionais que realizam essa prática no dia a dia obtém o óleo por meio da prensagem das amêndoas do Licuri (método a frio) ou por meio do aquecimento das amêndoas na água (método a quente), seja com as amêndoas *in natura*, ou amêndoas tostadas (Razera, 2021).

A caracterização química do óleo do Licuri apresenta variações entre os trabalhos publicados, o qual iremos dispor os componentes e respectivas concentrações na tabela 1.

Quadro 1: Composição química do óleo do Licuri de acordo com diferentes autores.

| Produto        | Método de extração | Metabolito (10%)                                                                                                                                                                                                              | Autor                |
|----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Óleo essencial | Extração química   | Ác. láurico (41,58%), ác. oleico (23,81%), ác. mirístico (9,68%), ác. palmítico (7,19%), ác. esteárico (5,32%), ác. caprico (4,54%), ác. linoleico (3,59%)<br><br>E outros 12 ácidos graxos com concentrações inferiores a 1% | Bessa et al. (2016)  |
| Óleo essencial | Extração química   | Ác. caprilico (40,55%), ác. láurico (40,48%), ác. caprico (17,39%)                                                                                                                                                            | Santos et al. (2017) |
| Óleo essencial | Extração química   | Ác. caprilico (46,77%), ác. láurico (22,09%), ác. caprico (20,93%), $\gamma$ -Eudesmol (4,26%), $\alpha$ -Eudesmol (1,84%)                                                                                                    | Santos et al. (2019) |

|           |                       |                                                                                                                                                                                     |                     |
|-----------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|           |                       | E outros 6 compostos com concentrações inferiores a 1%.                                                                                                                             |                     |
| Óleo fixo | Obtido comercialmente | Ác. láurico (43,64%), ác. mirístico (14,32%), ác. oleico (11,78%), ác. caprílico (10,05%), ác. palmítico (6,89%), ác. capríco (6,40%), ác. esteárico (3,83%), ác. linoelico (3,10%) | Souza et al. (2021) |

Fonte: Autor

Apesar de concentrações divergentes, bem como alguns compostos que não são detectados em um, mas sim em outros, alguns dos compostos estão sempre presente no óleo de Licuri, como os ácidos láuricos, caprílico e cáprico, ao passo que outros apresentam também os ácidos mirístico e linoleico. Desta forma, com base nos dados obtidos na presente tese, cujo resultados experimentais estão dispostos no item 4.2, no presente referencial teórico daremos foco aos ácidos graxos majoritários dos nossos resultados, sendo estes o ácido láurico, mirístico, oleico e octanóico.

Começando pelo ácido láurico, ou ácido dodecanóico, este trata-se de um ácido graxo saturado de cadeia média com fórmula química  $\text{CH}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (figura 3a). Este composto está fortemente presente em espécies da família Arecaceae, como o babaçu, coco e diversas espécies do gênero *Syagrus* (Silva et al., 2021). Há relatos na literatura que indicam o ácido láurico como antidiabético, hipotensivo, anti-inflamatório (Dubo et al., 2019; Sheela et al., 2019; Zhou et al., 2020). Embora não existam estudos isolados sobre o passo a passo da atuação do ácido láurico no metabolismo destas patologias, o que todas possuem em comum é que a melhora nos processos avaliados está relacionada à capacidade do ácido láurico de exercer um papel anti-inflamatório, impedindo a formação de radicais livres e modulando citocinas envolvidas no processo inflamatório (Zaidi et al., 2020).

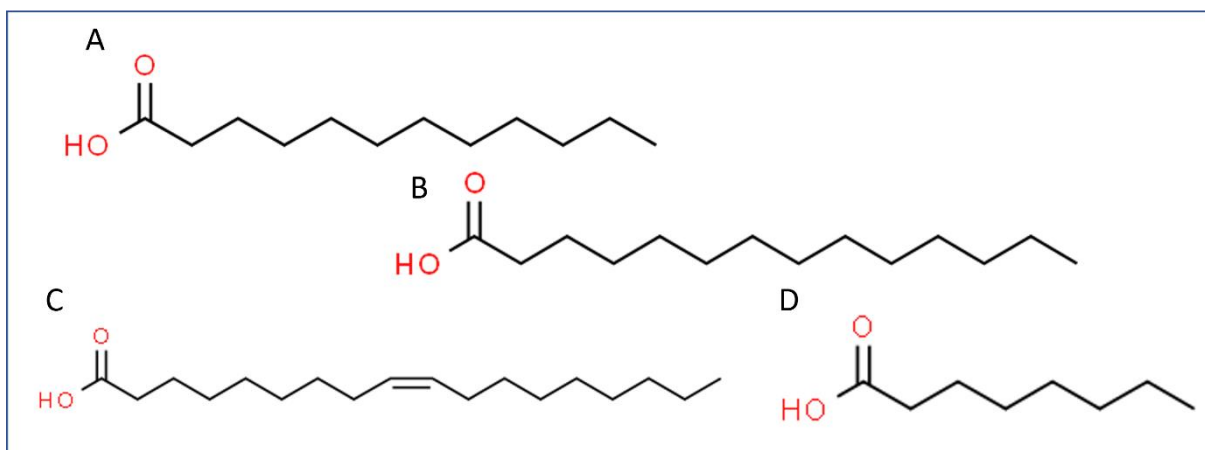
O ácido mirístico, também chamado ácido tetradecanóico, possui 14 carbonos em sua estrutura ( $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$ ) (figura 3b). Este composto se destaca por possuir ação anticâncer (Jozwiak et al., 2020) e antibacteriana, sendo capaz de alterar a permeabilidade da membrana celular das bactérias (Chen et al., 2019). Além disso, também está associado a efeitos anti-inflamatórios originados de infecções sistêmicas

(Prasath et al., 2021), como também de forma local, como a pele. Esse efeito anti-inflamatório se deve a sua capacidade de modular os níveis de citocinas, como a Isoleucina-10 (IL-10) em macrófagos estimulados por lipopolissacarídeos (Alonso-Castro et al., 2021).

Já o ácido oleico ( $C_{18}H_{34}O_2$ ), ou ácido octadec-9,13-dienoico (figura 3c), é um ácido graxo monoinsaturado com diversas aplicações no campo da saúde, como destaca a revisão de Sales-Campos et al., (2013). Dentro da ação anti-inflamatória associada a cicatrização de feridas, o ácido oleico diminui a síntese de óxido nítrico, diminuindo o estresse causado durante a fase inflamatória do processo. Além disso, o ácido oleico apresenta ação antimicrobiana, anticâncer e hipotensiva (Huang, et al., 2010; Selvadoss et al., 2018; Janik-Hakuza et al., 2020; Pinilla et al., 2020), além de aprimorar a absorção de medicamentos no corpo (Sales-Campos et al., 2013).

Por fim, o ácido octanóico (figura 3d), ou ácido caprílico ( $C_8H_{16}O_2$ ), é um ácido graxo de cadeia média e saturada que assim como as moléculas supracitadas, possui ação antimicrobiana, anti-inflamatória e anticâncer (Liu et al., 2013; Zhang et al., 2019; Altinoz et al., 2020; Gupta et al., 2020).

Figura 3: Estruturas químicas dos ácidos graxos, a) ácido láurico, b) ácido mirístico, c) ácido oleico e d) ácido caprílico



Fonte: Plataforma ChemSpider, 2023

### 3.4 CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS

#### 3.4.1 A pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha um papel fundamental para manutenção da saúde, desde regulação da temperatura e isolamento dos órgãos do ambiente externo, até mesmo em defesa contra agentes patógenos. A organização estrutural da pele se dá através de camadas distintas compostas por células com diferentes funções, sendo estas camadas a epiderme, derme e hipoderme (camada subcutânea) (Zaidi e Lanigan, 2010). Alguns autores, como Benson (2012), classificam a camada da pele em quatro, considerando o estrato córneo como uma camada à parte da epiderme.

A epiderme, por sua vez, é a camada mais externa da pele sendo composta por queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel, sendo esta camada caracterizada por não possuir vascularização (Zaidi e Lanigan, 2010). A epiderme possui distintas camadas, sendo o estrato córneo a mais externa, seguido pelos estratos lúcido, granuloso, espinhoso e, por fim a camada basal, que possui uma intensa atividade mitótica devido a sua função de prover novas células para compor os demais estratos. Portanto, essa camada também é chamada de camada germinativa. Nas demais camadas, as células vão passando pelo processo de queratinização até atingir o estrato lúcido, onde as células estarão aplainadas e em uma matriz de lipídios epidérmicos (Benson, 2012; Abdo et al., 2020).

A derme, por sua vez, é uma camada formada por peptídeos como o colágeno, elastina e uma matriz mucosa rica em glicosaminoglicanos, fibroblastos, células dendríticas, mastócitos, nervos, vasos sanguíneos e vasos linfáticos. Não há uma distinção clara de camadas na derme como ocorre na epiderme, mas pode-se classificá-las em derme papilar, com fibras mais finas, e a derme reticular, que possui fibras mais espessas (Zaidi e Lanigan, 2010; Rippa et al., 2019). De acordo com Benson (2012), é essa camada a responsável pela maioria das atividades fisiológicas da pele, como regulação da temperatura e regulação também do processo de cicatrização de feridas.

Por fim, o tecido subcutâneo é composto por células adiposas e tecido conjuntivo, além de quantidades significativamente pequenas de colágeno e elastina, não possuindo vascularização, tampouco inervação (Bensons, 2012)

Diversos fatores contribuem para integridade e manutenção de uma pele saudável, porém, essa integridade e saúde pode ser comprometida no momento em que esta sofre algum dano, formando as feridas, que por sua vez podem ter diferentes origens como atrito, infecções e queimaduras. Quando estas feridas atingem as camadas mais superficiais da pele, são classificadas de feridas cutâneas, ao passo que quando atingem camadas mais profundas, atravessando a epiderme e derme, são classificadas como subcutâneas (Cañedo-Dorantes e Cañedo-Ayala, 2019). Uma outra classificação para feridas é quanto ao seu tempo de cicatrização, podendo ser classificadas como agudas ou crônicas. No primeiro caso, as feridas seguem o curso normal do processo cicatrizante, descritos a seguir. Já o segundo caso, as feridas não seguem o curso normal do processo de cicatrização, acarretando em uma cicatrização lenta, ou até mesmo a não cicatrização da ferida e um quadro de inflamação persistente (Falanga et al., 2022).

### **3.4.2 As etapas da cicatrização**

As feridas podem ser definidas como um tipo de dano que rompe a camada mais externa da pele, podendo ou não danificar a integridade das camadas mais internas dos tecidos. Uma vez que a ferida é formada, dá-se início ao processo de cicatrização, que por sua vez envolve diversos fatores metabólicos que atuarão em conjunto e de forma coordenada, a fim de reestruturar o tecido danificado. Esse processo é classicamente dividido em quatro fases: homeostase, inflamação, proliferação e remodelação (Kim et al., 2019).

A homeostase é a primeira a ser iniciada, e nela ocorre a vasoconstrição e formação de coágulo, de modo que o sangramento na ferida seja interrompido. De acordo com Teller e White (2011), a vasoconstrição é mediada tanto pela epinefrina e norepinefrina circulante, assim como também pelas prostaglandinas que são liberadas das células danificadas no momento em que a ferida é formada. Em contrapartida, a coagulação ocorre devido a ativação da cascata da coagulação, que desencadeia tanto a agregação plaquetária quanto a formação de fibrina a partir do fibrinogênio, de modo que ao final deste processo uma barreira

física seja formada para evitar a perda de sangue e também a liberação de substâncias a partir da degranulação das plaquetas.

Uma vez que a fase da homeostase é finalizada, o processo de inflamação é iniciado, que por sua vez se torna evidente devido a cinco sinais característicos, conhecidos como os cinco sinais cardinais da inflamação: edema, calor, dor, perda de função e rubor, e esses sinais são decorrentes de diversos eventos fisiológicos que ocorrem quase que simultaneamente, como a vasodilatação, quimiotaxia, migração dos leucócitos (neutrófilos, monócitos, mastócitos e linfócitos T) (Cãnedo-Dorantes e Cañedo-Ayala, 2019). Nessa fase, de acordo com Teller e White (2011), ocorre a dilatação dos vasos de modo que a permeabilidade vascular é recuperada, e conseqüentemente mais elementos do sangue são transportados para o local da ferida, como os neutrófilos e monócitos, para que o processo de reestruturação do tecido possa acontecer.

O processo de vasodilatação aumenta o fluxo sanguíneo no local da ferida, facilitando a ocorrência da ruborização e aumento de temperatura. Esse processo é mediado por moléculas como a histamina, as prostaglandinas e os leucotrienos (Cãnedo-Dorantes e Cañedo-Ayala, 2019). Como consequência da vasodilatação, também ocorre o transporte de fluido da matriz extracelular para região, o que acarreta a formação do edema. É nesse processo que ocorre também a quimiotaxia, que inclui moléculas como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, fatores de crescimento, fatores complemento, e são essas substâncias que induzem a migração dos neutrófilos, macrófagos e linfócitos da corrente sanguínea para região inflamada (Rodrigues et al., 2019).

De acordo com Teller e White (2011), durante as primeiras 24 a 48h do processo inflamatório ocorre um aumento expressivo no número de neutrófilos na região da ferida, e sua principal função no local será combater potenciais agentes nocivos, que adentraram o corpo humano antes que a barreira física formada durante a fase de homeostase seja estabelecida. Sua ação se dá por meio do aumento de espécies reativas de oxigênio no local da ferida, e a liberação de proteases. Em paralelo a isso, os neutrófilos também secretam Fator de Necrose Tumoral alfa (do inglês Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), que será fundamental no estímulo de macrófagos, queratinócitos e fibroblastos, para que estes ativem

rotas metabólicas que induzam a angiogênese e síntese de colágeno durante as fases futuras do processo inflamatório (Kim et al., 2019).

Ao final do processo de eliminação de potenciais agentes nocivos por parte dos neutrófilos, em um período de 48 a 96h após o início do processo inflamatório, a quantidade de neutrófilos na região da ferida cai drasticamente e a dos macrófagos aumenta (Teller e White, 2011). Durante este processo, os macrófagos secretam, de forma contínua, diversas citocinas que atuam em processos metabólicos como: mobilização de células, angiogênese e síntese da matriz extracelular. diferentemente dos neutrófilos, os macrófagos se mantêm na região da ferida até que o processo de cicatrização esteja completo (Cãnedo-Dorantes e Cañedo-Ayala, 2019).

Após o estabelecimento dos macrófagos, o tipo celular que tende a se estabelecer e torna-se numeroso é o de linfócitos T, que são mobilizados para região da ferida por intermédio da interleucina-2 (IL-2) (Cãnedo-Dorantes e Cañedo-Ayala, 2019). Sua função na inflamação e cicatrização da ferida é a de produzir anticorpos e secretar mediadores celulares, conhecidos como linfocinas, além de estimular o local da ferida de modo que os fibroblastos possam começar a se estabelecer, embora estas funções sejam essenciais para o processo de cicatrização. Teller e White (2011) afirmam que provavelmente existem outras funções dos linfócitos nesse processo que ainda não são totalmente elucidadas, embora anos depois, Wang et al. (2019) descobriu, em seu experimento, que os linfócitos T geram um atraso no processo de cicatrização para que possa ocorrer uma melhor promoção do processo cicatrizante. Desse modo, indicando que os linfócitos T são importantes reguladores deste processo.

Na fase inflamatória também ocorre o recrutamento de mastócitos, que liberam diversas citocinas, como o TNF- $\alpha$ , prostaglandinas, histaminas e proteases que são fundamentais para o início das fases seguintes da cicatrização: Proliferação e Remodelação (Teller e White, 2011).

Ao final do processo inflamatório, o qual ocorre o desbridamento<sup>2</sup> da ferida, tem-se o início da fase de proliferação, que dura cerca de 12 dias, e é nesta fase que o tecido é efetivamente reconstruído. Durante essa etapa ocorre a proliferação de fibroblastos, células de tecido muscular liso e células do endotélio. Ao final deste, ocorrerá a contração da área ferida e produção de colágeno na área lesionada (Teller e White, 2011; Rognoni et al., 2018).

Os fibroblastos são recrutados para a ferida a partir das citocinas liberadas pelas plaquetas, em especial o fator de crescimento derivado das plaquetas (do inglês *platelet-derived growth factor*, PDGF), o fator de crescimento tumoral (*tumoral growth factor* –  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), e o fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (*Insulin-like growth factor* – 1, IGF-1) (Teller e White, 2011; Rognoni et al., 2018; Huang et al., 2022). Os fibroblastos, junto aos macrófagos, são responsáveis por liberar diversas citocinas como as isoleucinas IL-1, IL-2, IL-8, o próprio PDGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , Fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento endotelial, que irão ativar diversas rotas metabólicas envolvidas na síntese de colágeno. Dentre elas, a síntese de colágeno tipo III, que gradualmente irá preencher a região da ferida, junto com a deposição de matriz extracelular e a angiogênese (Kim et al., 2019; Huang et al., 2022). Um dos fatores mais importantes desta fase é que ocorra a formação de novos vasos sanguíneos de modo que a ferida receba os nutrientes necessários para que a restituição do tecido ocorra.

Um outro ponto relevante é que durante a fase proliferativa, alguns fibroblastos são diferenciados em miofibroblastos, e estes serão responsáveis pela contração da ferida, o que pode ser traduzido em um efeito visual em feridas cutâneas que é quando acontece o fechamento da ferida. Uma característica bem marcante é o aspecto granular do tecido, ao final dessa fase, a ferida deve estar totalmente fechada e a casca da ferida deve cair naturalmente, finalizando esse momento (Kim et al., 2018).

---

<sup>2</sup> Segundo o dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa, desbridamento é um termo utilizado na medicina que diz respeito a remoção de tecido necrosado de uma ferida.

A fase de remodelação é caracterizada, consequentemente, pela diminuição significativa dos componentes celulares descritos anteriormente, e o colágeno tipo III é substituído pelo colágeno tipo I de forma gradual (Huang et al., 2022). Segundo Teller e White (2011), este processo pode durar até 18 meses e feridas cicatrizadas jamais voltam a apresentar a integridade que outrora lhes pertencia. Porém, o processo de substituir o colágeno tipo III pelo colágeno tipo I faz com que a pele cicatrizada se apresente cada vez mais forte e resistente (Pratisinis et al., 2019).

### **3.4.3 Fatores que modulam o processo de cicatrização**

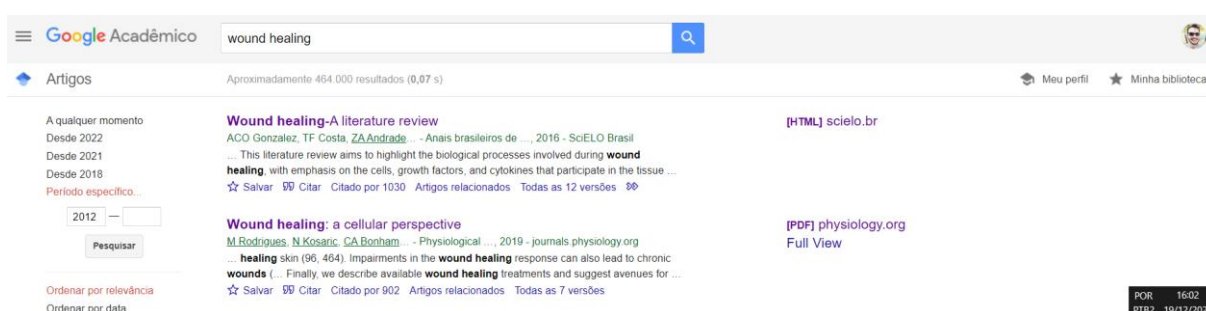
Como discutido, o processo de cicatrização depende de vários processos metabólicos que ocorrem de forma simultânea, que incluem componentes do sistema imune e não imune, existindo diversos fatores que podem influenciar de forma negativa este processo, seja de forma direta ou indireta (Rodrigues et al., 2019).

Na revisão de literatura de Guo e DiPietro (2010), os fatores que afetam o processo cicatrizante são classificados em fatores locais: oxigenação, infecção, presença de corpos estranhos e a disposição das veias. Há também fatores que são classificados como fatores sistêmicos, como idade, gênero, nível de hormônios sexuais, estresse, estado nutricional do organismo, doenças, medicação, dentre outros, criando inúmeras possibilidades de interações entre estes fatores que podem levar a uma cicatrização atrasada, ou até mesmo a uma não cicatrização.

Quanto mais fatores retardam, ou levam a uma não cicatrização de feridas, maiores os riscos à saúde, como infecções persistentes que podem evoluir para um quadro grave de infecção sistêmica. Para se ter uma ideia, Rodrigues et al., (2019) apontam que nos Estados Unidos, as despesas médicas anuais com feridas não crônicas são de cerca de 50 bilhões de dólares, afetando cerca de 6.5 milhões estadunidenses. Esses gastos são decorrentes da administração constante de insumos para tratar as feridas e mantê-las assépticas.

Por outro lado, há esforços constantes da comunidade científica na busca da compreensão do processo de cicatrização. Para se ter uma ideia, nos últimos dez anos (2012 até dezembro de 2022), ao realizar a busca no Google Acadêmico utilizando o termo *Wound Healing*, há o retorno de 464.000 resultados (Figura 4). Embora o Google Acadêmico não tenha um filtro para a qualidade de publicação, ainda sim é uma ferramenta que demonstra o estado da arte no que diz respeito ao interesse de pesquisas científicas na área.

Figura 4 – Captura de tela do Google Acadêmico com pesquisa utilizando o termo *wound healing*, de 2012 até a data de 19/12/2022, com registros de quase 500 mil produções.



Fonte: Autor.

Dentro desta busca há títulos de diversas naturezas, de artigos de revisão de literatura a resultados de experimentação científica envolvendo o desenvolvimento de produtos e a compreensão de fatores isolados que envolvem o processo de cicatrização. Enfim, uma infinidade de produções científicas que abordam diversas vertentes no que diz respeito a cicatrização, dentre elas, a compreensão de fatores que favorecem esses processos.

Para a área de estudo da presente tese, que faz uso da bioprospecção para obtenção de produtos naturais e aplicações em feridas cutâneas, os registros científicos indicam que óleos essenciais, óleos fixos, extratos e moléculas isoladas da biodiversidade modulam positivamente o processo de cicatrização (Monika, et al., 2022). Visto que esse processo depende de múltiplos fatores, as combinações e tipos de tratamentos utilizando produtos naturais também possuem inúmeras abordagens.

Autores como Diniz et al. (2022) acharam evidências de que o óleo essencial de *Eugenia brejoensis*, rico em cariofileno, cadineno e biciclogermacreno, aceleraram o processo de fechamento de feridas infectadas com *Staphylococcus aureus*, indicando um efeito antisséptico e anti-inflamatório,

aumentando a concentração de marcadores moleculares envolvidos neste processo. Da mesma forma, *Mentha piperita* foi capaz de desencadear o mesmo efeito, não apenas com feridas infectadas com *S. aureus*, como também *Pseudomonas aeruginosa*, como afirma Modarresi et al. (2018). Sayyedrostami et al. (2018) ao avaliarem a histologia de feridas cutâneas em ratos, tratadas com o óleo essencial obtido da espécie *Chenopodium botrys* (que apresenta em sua composição Eudemesol, Muurolol e Cubenol), foi observada uma aceleração expressiva no fechamento das feridas, encurtando o tempo de duração da etapa inflamatória.

O emprego de óleos fixos também é amplamente aplicado em estudos de cicatrização de feridas, como exemplo, bem difundido na cultura brasileira óleo de coco, rico em ácido láurico, ácido mirístico e ácido palmítico, *Cocos nucifera* que apresenta efeitos positivos sobre a cicatrização (Nevin e Rajamohan, 2010; Osman, 2019). Uma outra espécie que possui uma composição química similar a *C. nucifera*, é a *Attalea speciosa*, de acordo com Santos et al. (2020), sendo a aplicação tópica do óleo fixo desta espécie um acelerador de forma significativa do processo de fechamento da ferida, sendo capaz de modular o processo inflamatório e estimular a migração de fibroblastos na área da ferida, contribuindo para uma conjuntura antecipada de deposição de colágeno. Já *Caryocar coriaceum*, que apresenta como compostos majoritários o ácido oleico e ácido palmítico, apresenta um efeito cicatrizante que os autores Oliveira et al. (2010) associaram à modulação do processo inflamatório exercida pelos ácidos graxos citados.

Extratos de plantas também induzem efeito cicatrizante, como é o caso da *Aloe vera*, que da mesma forma que os óleos, antecipa o processo de reepitelização (Rodrigues et al., 2018). O extrato de *Pereskia aculeata* aumenta a proliferação de fibroblastos, fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, deposição de colágeno na região das feridas, acelerando o processo de cicatrização (Pinto et al., 2016).

Portanto, no que diz respeito a aplicação de produtos naturais na cicatrização de feridas cutâneas agudas, apesar de citados poucos exemplos de espécies distintas e utilizando produtos distintos, há um consenso geral de que os

metabolitos das plantas tendem a atuar nas etapas do processo de cicatrização de modo que esta seja acelerada. Devido a característica vasta do tema, o item 4.1 da presente tese consiste em uma revisão de literatura focada em plantas medicinais da Caatinga que possuem efeitos anti-inflamatórios e cicatrizantes, e nesta revisão explicamos como alguns dos metabolitos destas plantas podem estar relacionados aos efeitos observados.

#### **3.4.4 Considerações gerais sobre desenvolvimento de tecnologias para o processo de cicatrização**

Uma outra linha de pesquisa científica como foco na cicatrização de feridas é a de desenvolvimento de tecnologias e produtos. Como destacado anteriormente, as feridas podem vir a se tornar um problema de saúde pública e de muitos gastos uma vez que uma cicatrização não adequada ou atrasada pode acarretar em feridas infeccionadas, e conseqüentemente se tornar uma infecção sistêmica.

Por um lado, há lançamento de enxertos como a Integra (da Johnson & Johnson), que protege a região da ferida e desempenha o papel de servir como matriz extracelular para que haja migração dos componentes celulares em seu interior e seja promovida a cicatrização de feridas. À medida que a cicatrização avança, o enxerto vai se desfazendo (Huss et al., 2008). Já o produto Epifix (da MiMedx Group), consiste em uma membrana de amnion e chorion desidratadas. A membrana é capaz de promover a regeneração tecidual por meio da remodelação da matriz extracelular, estimulando a secreção de diversas citocinas que atuam principalmente na fase inflamatória (Koob et al., 2014).

Outras tecnologias consistem em culturas de células que são colocadas no local da ferida para promover a cicatrização, como é o caso do produto Apligraf (Organogenesis) que consiste em uma membrana de queratinócitos, colágeno tipo I e fibroblastos, tendo mostrado eficiência até mesmo nas cicatrizações de feridas crônicas decorrente de diabetes (Parenteau, 1999). O Graftex (Osiris Therapeutics) também é feito a partir de tecido fetal, no caso, tecido amniótico criopreservado. Neste, são contidos componentes como fibroblastos, células epiteliais e diversas biomoléculas que estão diretamente relacionadas com o processo de cicatrização,

tendo sido capaz também de induzir a cicatrização de feridas crônicas (Gibbons, 2015).

É válido ressaltar que o Brasil também se destaca, como é o caso dos médicos cearenses que desenvolveram um método de utilizar pele de tilápia-do-Nilo para tratamento de feridas de queimaduras de 2º e 3º grau, inclusive com pedidos de depósito de patentes (Verde et al., 2021). Como também o desenvolvimento de membranas de hidrogel de alginato incorporado às moléculas como a Gentamicina e a lecitina Concanavalina A para potencial aplicação no tratamento de feridas infeccionadas com *S. aureus* e *P. Aureugiosa* (Macedo et al., 2022). Inclusive, este mesmo grupo de pesquisa publicou uma revisão de literatura com diversas diretrizes na produção de formulações à base de polissacarídeos com potencial na regeneração de feridas cutâneas (Riberio et al., 2020).

Tratando-se de formulações feitas a partir de produtos da biodiversidade, como Ribeiro et al. (2020) atestam, é necessário haver uma compreensão aprofundada do tipo de molécula a qual se está trabalhando. Dificilmente uma molécula isolada de um óleo fixo, como um ácido graxo, apresentaria uma boa formulação junto ao hidrogel, que possui uma estrutura polar. Não obstante, dificilmente uma molécula polar, como um composto fenólico isolado de um extrato de plantas formaria uma nanoemulsão com distribuição uniforme do composto. Esses são possíveis, mas ressaltando, é necessário compreender bem as biomoléculas que estão sendo trabalhadas, assimilando o método de formulação e avaliação mais adequados.

### 3.5 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE NANOENCAPSULAMENTO DE PRODUTOS NATURAIS E APLICAÇÃO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A nanotecnologia é uma ferramenta que passou a ser bastante explorada neste século. Dentre estas, destacamos as nanocápsulas. Essa tecnologia começou a ser desenvolvida nos anos 1990 no intuito de criar um vetor que liberasse de forma gradual e seletiva determinadas substâncias (Moubarak et al., 2021). De acordo com a revisão de Lima et al. (2022) as nanocápsulas consistem em nanoestruturas de forma esferoidal com tamanho variando entre 10 a 100 nm. No interior da esfera está a região do núcleo, que pode ser oco ou preenchido com óleo ou água, envolto por

uma substância chamada de substâncias encapsuladora, que pode ser algum polímero, lipídeos, fosfolipídios ou sílica.

De acordo com Poletto et al. (2011) os métodos utilizados para formulação de nanocápsulas podem ser classificados em dois tipos: químico e físico-químicos. No primeiro caso, uma nanoemulsão é formulada, contendo então diversos monômeros da substância que eventualmente irá se polimerizar uma vez que esta nanoemulsão é posta em contato com um agente iniciador em condições de pH e temperatura específicas. Já o segundo, parte de princípios biofísicos. Nesta metodologia, são utilizados polímeros pré-formados, uma fase orgânica e hidrofóbica, que com um solvente orgânico solúvel em água são colocados em um recipiente contendo uma solução aquosa com surfactante, e, em seguida, ocorre uma agitação contínua da mistura, o que acarreta em uma emulsificação do óleo seguido da deposição do polímero ao redor dos núcleos emulsificados.

Obviamente, essas duas vertentes foram sendo aperfeiçoadas com o tempo, na revisão de Lima et al. (2022) são apresentadas diversas variações das técnicas, como a nanoprecipitação, método da emulsão-difusão, dupla emulsificação e emulsão-coacervação sendo as mais utilizadas nos dias atuais. Um fator importante do processo de formulação das nanocápsulas é a caracterização do produto, dois dos fatores mais importantes são o tamanho da partícula e a dispersão da mesma. Inclusive, é essa análise que também indicará se os métodos aplicados são apropriados (Huynh et al., 2009).

Tratando-se de desenvolvimento de tecnologias à base de produtos naturais para aplicação no processo cicatrizante, a formulação de nanocápsulas é algo bastante empregado. Como é o caso do nanoencapsulamento da Curcumina em um polímero de quitosana e polietilenoglicol, que ao ser aplicado no tratamento de feridas em ratos promoveu uma cicatrização acelerada além de assepsia contínua do local da ferida (Chen et al., 2021). Naturalmente, há também a possibilidade de nanoencapsular um óleo, este passando a se tornar o núcleo da nanocápsula. Pires et al. (2020), revestiram o óleo fixo de *Caryocar brasiliense* com quitosana, as nanocápsulas, conseqüentemente, apresentaram cerca de 200nm de diâmetro e modularam positivamente o processo de cicatrização, constatado pelo aumento na produção de colágeno tipo I.

Uma outra abordagem da utilização de nanocápsulas na cicatrização de feridas é a formulação estratégica de modo que os impactos causados por fatores secundários, como a deficiência de estrogênio em mulheres, sejam atenuados, como é o caso da formulação de Carletto et al. (2021), que observaram uma diminuição no tempo de cicatrização e diminuição da fase inflamatória em camundongos fêmeas ovariectomizadas, através da administração de nanocápsulas contendo ácido ursólico.

Por outro lado, há casos em que todos os componentes das nanocápsulas podem modular positivamente a atividade farmacológica, como é o caso das nanocápsulas de ferroceno carregadas com  $\alpha$ -tocoferol desenvolvidas por Na et al. (2021). Nesse experimento, elas foram desenhadas de modo que o polímero de revestimento contendo ferroceno, ao entrar em contato com espécies reativas de oxigênio geradas na região da ferida, inicia um processo antioxidante ao mesmo tempo que libera o  $\alpha$ -tocoferol na região da ferida. Deste modo, acelera o processo de cicatrização. Portanto, não apenas a substância encapsulada pode promover esse efeito, como o seu material de revestimento também pode ser utilizado no intuito de promover alguma ação secundária que influenciará diretamente o processo cicatrizante.

Em alguns casos, há a mistura de técnicas de formulação com a finalidade de desenvolver um produto que possa ficar mais tempo em contato com a pele, à medida que libere biomoléculas que modulem positivamente o processo cicatrizante. Essa foi a ideia de design de produto formulada por Flores et al. (2015) que produziram hidrogel contendo nanocápsulas de óleo obtidos de *Melaleuca alternifolia*, que por sua vez apresentou um efeito positivo sobre o processo cicatrizante.

Em suma, a formulação de nanocápsulas é algo já bem estabelecido tanto na ciência quanto na indústria, que são empregados tanto na indústria farmacêutica quanto na indústria cosmética (Poletto et al., 2011; Tarhini et al., 2020). E as técnicas de nanoencapsulamento de produtos naturais se desenvolveram ao ponto de que um dos interesses gerais atualmente é buscar formas de tornar as nanocápsulas mais baratas à medida que são mais eficientes no que são 'desenhadas' para fazer.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base no exposto os resultados da presente tese são apresentados na forma de três produtos, o primeiro trata-se de uma revisão de literatura (item 4.1) publicado no periódico *Research, society and development* (ISSN – 2525-3409), v. 11, n. 11, podendo ser acessado através do link: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33844>.

O segundo produto (item 4.2) trata-se dos resultados obtidos da experimentação *in vivo* utilizando o óleo fixo obtido das sementes de *Syagrus coronata*, bem como uma formulação de aplicação tópica, o manuscrito foi submetido ao periódico *Journal of ethnopharmacology* (ver item Anexo C).

E por fim, o terceiro produto (item 4.3) trata-se do depósito de um pedido de patente, no Instituto Nacional de Propriedade Industrial sob o código BR10220220038279, porém, a redação do texto do pedido de depósito não está disposta na presente tese devido seu caráter sigiloso.

### 4.1 PRODUTO 1 - ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODICO RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

O presente artigo foi publicado sobre licença de atribuição internacional Creative Commons BY 4.0, e como mencionado no guia para autores do próprio periódico (<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/about/submissions>), em tradução livre: “Os autores podem entrar em acordos contratuais adicionais separados para a distribuição não exclusiva da versão publicada do trabalho da revista (por exemplo, postá-lo em um repositório institucional ou publicá-lo em um livro), com um reconhecimento de sua publicação inicial em este jornal.

Research, Society and Development, v. 11, n. 1, eXX, 2022

(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.XXXXX>

## **Anti-inflammatory and wound healing properties from Caatinga plant species: how they do it? – A literature review**

**Propriedades anti-inflamatória e cicatrizante de espécies de plantas da Caatinga: como acontece? – Uma revisão de literatura**

**Propiedades antiinflamatorias y cicatrizantes de las especies de plantas Caatinga: ¿cómo lo hacen? – Una revisión de la literatura**

Received: 01/00/2022 | Reviewed: 01/00/2022 | Accept: 01/00/2022 | Published: 01/00/2022

### **Paulo Henrique Oliveira de Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9698-2808>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

E-mail: [paulo.homiranda@ufpe.br](mailto:paulo.homiranda@ufpe.br)

### **Paulo Henrique Eloi Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8670-6842>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

E-mail: [pauloeloihf@gmail.com](mailto:pauloeloihf@gmail.com)

### **Keila Tamires da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6099-6634>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

E-mail: [keila162007@hotmail.com](mailto:keila162007@hotmail.com)

### **Lucas Felipe de Melo Alcântara**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-103X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

E-mail: [lalcantara102@gmail.com](mailto:lalcantara102@gmail.com)

### **Maisa Fernanda dos Santos Barbosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2698-5800>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

E-mail: [maisaferranda\\_@hotmail.com](mailto:maisaferranda_@hotmail.com)

### **Maria Angélica Oliveira Marinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-6897>

Universidade Estadual do Tocantins, Brazil

E-mail: [angelchine@gmail.com](mailto:angelchine@gmail.com)

**Ana Raquel Oliveira Marinho**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2339-3161>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brazil

E-mail: [quellmarinho1@gmail.com](mailto:quellmarinho1@gmail.com)**Wesley Felix de Oliveira**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-6216>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

E-mail: [wesley.felix@ufpe.br](mailto:wesley.felix@ufpe.br)**Maria Tereza dos Santos Correia**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4920-9975>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

Núcleo de Bioprospecção e Conservação da Caatinga, Brazil

E-mail: [mtscorreia@gmail.com](mailto:mtscorreia@gmail.com)**Márcia Vanusa da Silva**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2221-5059>

Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

Núcleo de Bioprospecção e Conservação da Caatinga, Brazil

E-mail: [marcia.vanusa@ufpe.br](mailto:marcia.vanusa@ufpe.br)**Abstract**

Being one of the phytogeographic domains exclusively present in Brazil, the Caatinga occupies approximately 11% of the Brazilian territory and is one of the drylands with the most diversity around the world. The Caatinga is home to a floristic variety that carries a plurality of bioactive compounds capable of reversing physiological disorders. Many bioactive products from Caatinga species have anti-inflammatory and healing potential. The present review aimed to summarize the works that explored the anti-inflammatory and healing activities of plant species present in this phytogeographic domain. The articles were selected from the databases: Elsevier, Springer links, and PubMed to build the present review. In total, 39 plant species were identified, which were studied about their biological potential with experimental assays, and we've discussed how its compounds are related to the anti-inflammatory and healing activities. Our results highlight that the most studied product obtained from those plant species is the plant extract, and still those studies aren't clear about its phytochemical profile. On the other hand, the research focused on plant oils provides a better understanding of how Caatinga plant species promote anti-inflammatory and wound healing action.

**Keywords:** Caatinga species; Wound healing; Anti-inflammatory; Mechanism of action.

**Resumo**

A Caatinga é um domínio fitogeográfico exclusivamente brasileira e ocupa uma área de aproximadamente 11% do território brasileiro, é uma das terras secas com maior diversidade no mundo. A Caatinga abriga uma variedade florística que carrega uma pluralidade de compostos bioativos capazes de reverter diversos distúrbios fisiológicos. Muitos produtos bioativos de espécies da Caatinga possuem potencial anti-inflamatório e cicatrizante. A presente revisão teve como objetivo resumir os trabalhos que exploraram as atividades anti-inflamatória e cicatrizante de espécies vegetais presentes neste domínio fitogeográfico. Os artigos foram selecionados nas bases de dados:

Elsevier, Springer links e PubMed para construção da presente revisão. No total, foram identificadas 39 espécies de plantas, que foram estudadas quanto ao seu potencial biológico com ensaios experimentais, e discutimos como seus compostos estão relacionados com as atividades anti-inflamatória e cicatrizante. Nossos resultados destacam que o produto mais estudado obtido dessas espécies são os extratos vegetais. Ainda esses estudos não são claros quanto ao seu perfil fitoquímico. Por outro lado, as pesquisas com foco em óleos vegetais proporcionam uma melhor compreensão de como as espécies vegetais da Caatinga promovem ação anti-inflamatória e cicatrizante.

**Palavras-chave:** Espécies da Caatinga; Cicatrização; Anti-inflamatório; Mecanismo de ação.

## Resumen

Siendo uno de los dominios fitogeográficos exclusivamente presentes en Brasil, la Caatinga ocupa aproximadamente el 11% del territorio brasileño y es una de las tierras secas con mayor diversidad en todo el mundo. La Caatinga alberga una variedad florística que porta una pluralidad de compuestos bioactivos capaces de revertir trastornos fisiológicos. Muchos productos bioactivos de las especies de Caatinga tienen potencial antiinflamatorio y cicatrizante. La presente revisión tuvo como objetivo resumir los trabajos que exploraron las actividades antiinflamatorias y curativas de las especies vegetales presentes en este dominio fitogeográfico. Los artículos fueron seleccionados de las bases de datos: Elsevier, Springer links y PubMed para construir la presente revisión. En total, se identificaron 39 especies de plantas, las cuales se estudiaron sobre su potencial biológico con ensayos experimentales, y hemos discutido cómo sus compuestos se relacionan con las actividades antiinflamatorias y cicatrizantes. Nuestros resultados destacan que el producto más estudiado obtenido de esas especies de plantas es el extracto de plantas, y aún esos estudios no tienen claro su perfil fitoquímico. Por otro lado, la investigación centrada en los aceites vegetales proporciona una mejor comprensión de cómo las especies de plantas Caatinga promueven la acción antiinflamatoria y cicatrizante.

**Palabras clave:** Especies de caatinga; Cicatrización de heridas; Antiinflamatorio; Mecanismo de acción.

## 1. Introduction

The advancement of herbal medicine knowledge highlighted the traditional medicine as an important natural pharmaceutical alternative, especially in the countries with high biodiversity index, this popular knowledge is continuously increasing as source of information about medicinal plants and their preparations for health care (Yuan et al. 2016). The research focused on medicinal plants, in the light of traditional knowledge, revolutionized the pharmaceutical industry, increasing the possibility of developing new products for several diseases. These herbal medicines may have low costs and have few collateral effects when compared with synthetic drugs, besides that, the medicinal plants generate economy due to the productive chain, which involves several steps, from the cultivation by small farmers, to the formulation of the phytotherapy, becoming a relevant option for countries to explore their own biodiversity (Almeida et al., 2005; Vieira et al., 2016).

Caatinga is a phytogeographic domain exclusively present in Brazil, and is inserted especially in the Northeast region, occupying 11% of Brazilian territory, it's characterized by a semiarid climate, low humidity and little water resources, which is reflected in a dry and sandy soil with predominance of shrubs (Magalhaes et al., 2019). Nevertheless, one of the remarkable Caatinga property is the low and non-uniform precipitation period, which may last between 4 to 6 months, and still, due to the type of soil and high temperatures is unable to retain water, thus the Caatinga plant species only present fruits, flowers, and leaves during the raining season of the year (Dombroski et al., 2011). Due to those characteristics, the Caatinga biome is one of the dryland with highest biodiversity around the world (Araujo et al., 2022). As a form of physiological adaptation, those plant species carry a plurality of bioactive compounds capable of reverting physiological disorders caused by pathological phenomena,

and their compounds can be explored in the light of ethnopharmacological sciences (Albuquerque; Oliveira, 2007; Araujo et al., 2007; Almeida et al., 2010).

Many bioactive products from Caatinga species have anti-inflammatory and healing potential (Aquino et al., 2017; Arunachalam et al., 2019). Inflammation is characterized as a bodily biological response to an injury, or agents that cause cell damage, resulting in the release of chemokines, cytokines, and growth factors that promote the transmigration of immunologic system cells, this mechanism of action can be modulated by several factors (Sánchez-Fidalgo et al., 2013). Therefore, several molecules present in plants can, also, modulate the chemical effects caused by inflammation in different ways, acting directly on the pathways of the inflammatory process (Paiva et al., 2013). Moreover, these bioactive compounds can simply act on the inflammatory side effects, an example is the role of non-enzymatic antioxidant molecules, which decrease the level of reactive oxygen species generated in the inflammation process (Silva et al., 2010a; Silva et al., 2015; Bitencourt et al., 2019).

In addition, the healing action is a complex process involving biochemical mediator aiming to restore the tissue integrity and functionality through cell proliferation and activation of extracellular matrix components (Nascimento-Neto et al., 2015; Silva et al., 2010b). The regeneration process can be interfered by the health status of the patient, nutrition, age, and place of injury, hampering the natural healing process (Choudhary et al., 2020; Moeini et al., 2020). Thus, herbal products from Caatinga species, have biomolecules able to simulate several biological pathways involved in the tissue regeneration process, promoting, for example, angiogenesis and collagen production (Fazil; Nikhat, 2020; Cavalcanti et al., 2012).

Therefore, the present literature review aims to bring an insightful review of the Caatinga medicinal plants with activity anti-inflammatory and wound healing potential, associating the molecules present in the plant products with those biological activities. Thus, we believe that this work will stimulate research scientific proof of these biological activities of popular knowledge rooted in the Caatinga inhabitants.

## 2. Methodology

### *Study selection criteria*

The present review consisted in a integrative review of Caatinga plants species with anti-inflammatory and wound healing activities. The articles were selected from the databases: Elsevier (<https://www.sciencedirect.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Web of Science (<https://webofknowledge.com/>) and Springer Link (<https://link.springer.com/>). The strategy adopted was to search with two or more combined keywords: wound healing, healing, inflammation, anti-inflammatory always combined with Caatinga and Brazil, like in Miranda et al. (2019).

### *Inclusion criteria and analyzed data*

The inclusion criteria were complete articles, published in the beginning of 2010 until half of 2022, with scientific investigations of any Caatinga specie that have improved wound healing, healing or anti-inflammatory activity using *in vitro* and/or *in vivo* methodologies. Studies without an experimental assay, as well reviews and ethnobotanical research were excluded from our analysis. The analyzed information was plant species, type of product (oil, extract, or isolated compound) and possible mechanism of action.

### 3. Results and Discussion

Several studies have explored the anti-inflammatory and healing capacity of Caatinga plant species, most of the studied species has showed promising results, with pharmacological potential through the metabolites produced by the plants (Bouyahya et al., 2020). The plant products used varied among essential oil, extract and isolated molecules; however, the extracts were the most common evaluated product (as seems in table 1), may be due to the fact that in popular use, the extracts are the most common preparation method (Hao and Xiao, 2020). The vegetal tissues were the most diverse, alternating among leaves, flowers, stem, roots and fruits, the prevalence was highlighted using leaves, given its abundance and less harmful action to plants health, even though the leaves aren't always available in the Caatinga plant species.

**Table 1:** Healing and/or anti-inflammatory action of Caatinga plant species.

| Specie                          | Product                             | Activity                    | Chemical component                                                                                                | Reference                                        |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Croton adamantinus</i>       | Essential oil                       | Healing                     | Methyl-eugenol and 1,8-cineol                                                                                     | Ximenes et al., 2013                             |
| <i>Croton zehntneri</i>         | Essential oil and isolated molecule | Healing                     | Anethole, estragole, 1,8-cineole, and trans-caryophyllene                                                         | Cavalcanti et al., 2012<br>Oliveira et al., 2001 |
| <i>Croton argyrophyllus</i>     | Essential oil                       | Anti-inflammatory           | Bicyclogermacrene and spathulenol                                                                                 | Ramos et al., 2013                               |
| <i>Croton rhamnifolioides</i>   | Essential Oil                       | Anti-inflammatory           |                                                                                                                   | Martins et al., 2017                             |
| <i>Hyptis spicigera</i>         | Essential oil                       | Anti-inflammatory / Healing | $\alpha$ -pinene, 1,8-cineole, and $\beta$ -pinene                                                                | Simões et al., 2017;<br>Takayama et al., 2011    |
| <i>Eugenia stipitata</i>        | Essential oil                       | Anti-inflammatory           | Guaiol, trans-caryophyllene, $\beta$ -eudesmol, and $\gamma$ -eudesmol                                            | Costa et al., 2020                               |
| <i>Lippia gracilis</i>          | Essential oil                       | Anti-inflammatory           | thymol, p-cymene, methyl thymol, carvacrol, $\gamma$ -terpinene, $\beta$ -caryophyllene, 1,8-cineole, and myrcene | Mendes et al., 2010                              |
| <i>Combretum leprosum</i>       | Triterpenes isolated from leaves    | Healing                     | 3 $\beta$ , 6 $\beta$ , 16 $\beta$ -trihydroxylup-20(29)-ene                                                      | Nascimento-Neto et al., 2015                     |
| <i>Pseudobombax marginatum</i>  | Extract                             | Anti-inflammatory           | Tannins, flavonoids and free steroids                                                                             | Paiva et al., 2013                               |
| <i>Croton velutinus</i>         | Extract                             | Anti-inflammatory           | Isolates derived from phenylpropanoids                                                                            | Abreu et al., 2020                               |
| <i>Cnidoscolus quercifolius</i> | Extract                             | Anti-inflammatory           | Bark: coumarins, flavonoids, monoterpenes/diterpenes and naphthoquinones<br>//Leaves: coumarins,                  | Gomes et al., 2014                               |

|                                                     |                                                                                              |                               |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                         |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                                                                                              |                               | anthracene derivatives, flavonoids, lignans and triterpenes/steroids                                                                                                                                                                    |                                                                         |
| <i>Annona vepretorum</i>                            | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Phenols, steroids, terpenoids and flavonoids                                                                                                                                                                                            | Silva et al., 2015<br>Diniz et al., 2013                                |
| <i>Hancornia speciosa</i>                           | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Rutin and chlorogenic acid                                                                                                                                                                                                              | Torres-Rego et al., 2016; Bitencourt et al., 2019                       |
| <i>Libidibia ferrea</i>                             | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Condensed tannins (catechins) and hydrolyzable tannins (gallic acid) / Ellagic acid and gallic acid                                                                                                                                     | Araújo et al., 2014; falcão et al., 2019                                |
| <i>Schinopsis brasiliensis</i>                      | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Gallic acid as chemical marker                                                                                                                                                                                                          | Santos et al., 2018                                                     |
| <i>Duguetia furfuracea</i>                          | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Dicentrinone (alkaloid isolated from chloroform fraction) / Phenols, flavonoids, and flavonols                                                                                                                                          | Santos et al., 2018                                                     |
| <i>Myracrodruon urundeuva</i>                       | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Chalcones, flavonoids, and tannins / Fraction enriched in chalcone (urundevin A, B and C)                                                                                                                                               | Galvão et al., 2018; Viana; Bandeira; Matos, 2003                       |
| <i>Jatropha gossypifolia</i>                        | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | C-glycosylated flavonoids (isorientin, orientin, vitexin, and isovitexin)                                                                                                                                                               | Xavier-santos et al., 2018                                              |
| <i>Passiflora cincinnata</i>                        | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Probably flavonoids                                                                                                                                                                                                                     | Lavor et al., 2018                                                      |
| <i>Kalanchoe brasiliensis and Kalanchoe pinnata</i> | Extract                                                                                      | Anti-inflammatory             | Flavonoid glycosides derived from patuletin and eupafolin / Flavonoids glycosides, with nucleus of quercetin, patuletin, eupafolin and kaempferol                                                                                       | Araujo et al., 2019                                                     |
| <i>Abarema cochliacarpus</i>                        | Extracts and Fraction of ethyl acetate, aqueous fraction and butanolic fraction from extract | Anti-inflammatory and Healing | Proanthocyanidins ((+)-catechins) / (+)-catechin, catechin dimer and epicatechin dimer / Fraction of ethyl acetate (Catechins and condensed tannin polymers), aqueous fraction (catechins) and butanolic fraction (Polymers of tannins) | Silva et al., 2010a; sánchez-fidalgo et al., 2013); Silva et al., 2010b |

|                                 |                 |                   |                                                                      |                                   |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Auxemma oncocalyx</i>        | Extract         | Anti-inflammatory | Quinone fraction (oncocalexone A)                                    | Ferreira et al., 2004             |
| <i>Tabebuia aura</i>            | Extract         | Anti-inflammatory | Iridoides, flavonoids, terpenes and steroids                         | Reis et al., 2014                 |
| <i>Sideroxylon obtusifolium</i> | Extract Isolate | Anti-inflammatory | N-methyl- (2S, 4R) - trans -4-hydroxy-L-proline                      | Aquino et al., 2017               |
| <i>Cochlospermum regium</i>     | extract         | Healing           | Gallic acid, rutin, myricetin, morina and kaempferol                 | Arunachalam et al., 2019          |
| <i>Cratylia mollis</i>          | Extract         | Anti-inflammatory | pCramoll e rCramoll                                                  | Silva et al., 2015                |
| <i>Piptadenia stipulacea</i>    | Extract         | Anti-inflammatory | Flavonoids                                                           | Queiroz et al., 2010              |
| <i>Caesalpinia pyramidalis</i>  | Extract         | Anti-inflammatory | Rutin                                                                | Santana et al., 2012              |
| <i>Caesalpinia pulcherrima</i>  | Extract         | Anti-inflammatory | Galactomannan isolated                                               | Cunha jácome marques et al., 2019 |
| <i>Ximenia americana</i>        | Extract         | Anti-inflammatory | Caffeic acid and quercitrin                                          | Silva et al., 2018                |
| <i>Typha domingensis</i>        | Extract         | Anti-inflammatory | Umbeliferona isolated                                                | Vasconcelos et al., 2009          |
| <i>Parapiptadenia rigida</i>    | Extract         | Anti-inflammatory | Condensed tannins (catechins) and hydrolyzable tannins (gallic acid) | Araújo et al., 2014               |
| <i>Psidium guajava</i>          | Extract         | Anti-inflammatory | Condensed tannins (catechins) and hydrolyzable tannins (gallic acid) | Araújo et al., 2014               |
| <i>Mansoa hirsuta</i>           | Extract         | Anti-inflammatory | Triterpenes                                                          | Pereira et al., 2022              |
| <i>Mimosa pteridifolia</i>      | Extract         | Anti-inflammatory | Tannins, Flavonoids, Saponins                                        | Silva et al., 2020                |
| <i>Mimosa verrucosa</i>         | Extract         | Anti-inflammatory | Tannins, Flavonoids                                                  | Silva et al., 2020                |
| <i>Mimosa tenuiflora</i>        | Extract         | Anti-inflammatory | Tannins, Flavonoids                                                  | Silva et al., 2020                |

### Essential Oils and Fatty Acids

Plants essential oil production is directly related to intrinsic factors with plants genetic inheritance expression, as well as extrinsic factors, such biotic and abiotic factors, which also exerts influence on gene expression, depending on the intensity of those factors (Hao; Xiao, 2020; Koyama et al., 2019). As seen in table 1, the essential oil from *Croton* genera is the most studied, there is registers of 4 *Croton* species with occurrence in Caatinga biome,

those species are *C. adamantinus*, *C. zehntneri*, *C. argyrophyllus* and *C. rhamnifolioides* as for other genera species, we've found reports about *Lippia gracilis*, *Hyptis spicigera* and *Eugenia stipitate*, the phytochemical analysis from those species have shown a predominance of monoterpenes and sesquiterpenes on its essential oils (table 1).

Terpenes can be produced in plants in different organs and need to be stored until the time of its release to ensure no volatilization of its components, being stored in most diverse plant organs, like fruits, flowers, leaves, roots and stem bark (Pichersky and Gershenzon, 2002). Terpenes are a class of secondary metabolites from the mevalonic acid and methylerythritol phosphate (MEP) pathways, and they are synthesized from primary metabolism products, like Acetyl-CoA, pyruvate and 3-phosphoglycerate (Vranová et al., 2013). The terpenes classification is due to the number of carbons on its structure, the monoterpenes possess 10 carbon atoms (C<sub>10</sub>), sesquiterpenes (C<sub>15</sub>), diterpenes (C<sub>20</sub>), triterpenes (C<sub>30</sub>), Tetraterpene (C<sub>40</sub>) (Xu et al., 2017). Due to that, there is several different compounds that can be studied and applied on pharmacological research (Bouyahya et al., 2020).

Since triterpenes are a group of secondary metabolites that have already shown biological activities such as anti-inflammatory, antinociceptive, hepatoprotective, sedative, antioxidant, antiallergic, antiangiogenic, antimicrobial and high anticancer selectivity (Silva et al., 2020).

The study performed with *L. gracilis* showed a significant difference in the production of chemical constituents of the oil, obtaining a difference of up to 10%, when it was subjected to water stress; in addition, it was guaranteeing the appearance of a new element, Carvacrol, which was not present when the plant was not under stresses (Parisotto-Peterle et al., 2020). Carvacrol is a phenolic monoterpene present in abundance in oregano species and guarantees the characteristic aroma of the herb (Stojanović et al., 2019). Studies show its efficacy as an anti-inflammatory agent and healing by decreasing proinflammatory cytokines, COX-2, reactive oxygen species and nitrogen, in addition to ensuring an increase in cell motility which therefore will generate an efficient healing process (Avola et al., 2020).

The literature shows that *Croton* species present in Caatinga, such as *C. adamantinus*, *C. zehntneri*, *C. argyrophyllus*, share a similar chemical profile highlighting the presence of bicyclogermacrene and Caryophyllene (both sesquiterpenes), and cineole (a monoterpene) in different concentrations, still it may represent signature compounds from the genus in the Caatinga biome, and the difference in the concentration may be due to environmental influences, since the samples were studied by different researches. Bicyclogermacrene is the major component of *C. argyrophyllus* (14.6%) (Esteves et al., 2005), as for *C. adamantinus* it represents 8.06% from the oil composition, those species showed promising results *in vivo* anti-inflammatory assays, however, this compound has not been isolated for biological tests and it is suggested that the modulation of inflammation is not exclusively related to this compound, but a synergy between other compounds such as caryophyllene (Ascari et al., 2019).

Caryophyllene is present in three *Croton* species and in *E. stipitate*, and has already proven its role as an anti-inflammatory agent, being able to induce a decrease in pro-inflammatory cytokines, while increasing anti-inflammatory cytokines (Costa et al., 2020; Martim et al., 2021; Parisotto-Peterle et al., 2020), still, its healing action is not well investigated, however there was a study that suggested that the action of caryophyllene in the healing process is not direct, but rather by the attenuation of inflammation caused in the tissue, which consequently leads to cell proliferation (Stojanović et al., 2019).

Studies with *C. rhamnifolioides* (Martins et al., 2017) and *H. spicigera* (Takayama et al., 2011) explored the anti-inflammatory pathways, and the results had shown that its effect is due to the 5-lipoxygenase inhibition, impairing the formation of leukotriene B<sub>4</sub>, leukotriene C<sub>4</sub>, leukotriene D<sub>4</sub> and leukotriene E<sub>4</sub> in the arachidonic acid pathway, as well as the inhibition of COX, formation of PGE<sub>2</sub> and Tromboxane B<sub>2</sub>. In addition, there is a block in the degranulation of the monocyte preventing the release of histamine and triggering the entire inflammatory cascade promoted by it.

The healing action established by the terpenoid substance occurs in the cutaneous tissue through an increase in the deposition of extracellular matrix, stimulating an increase in fibroblasts and collagen production (Ximenes et al., 2013). The 1,8-cineole, associated with trans-anethole present in *Croton* species, promotes a potentiation in the healing process, which in turn occurs faster (Cavalcanti et al., 2012). In gastric tissue the curative action of 1,8-cineole induces an increasing the epidermal growth factor (EGF) receptors expression, as well an increase in COX-2 activity, which contributes to the prostaglandin synthesis that guarantees a second line of defense to replace the absence temporary COX-1 (Takayama et al., 2011).

The essential oil from *Croton zehntneri*, presented a healing activity by reducing edema, increase in the deposition of extracellular matrix and tissue remodeling, that results in the restoration of its tissue integrity and progressive wound closure (Cavalcanti et al., 2012). Since the trans-anethole is the major compound present in *C. zehntneri*, the literature stands that the anti-inflammatory application is linked to a transformation of anethole through oxidation and epoxidation reactions in hepatic metabolism. This metabolization consists of hydroxylations in the double propenyl bond between carbons 1 and 2, which results in the most marked inhibition of the COX-2 enzyme as a main mechanism of anti-inflammatory action, just as it occurs in the standard non-steroidal anti-inflammatory drug Indomethacin (Freire et al., 2005). In addition, another study correlates the action of trans-anethole in the direct and indirect inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway by modulating the production of TNF- $\alpha$  and the release of NO, but there was no reduction in IL-6, which also occurs through the pathway of NF- $\kappa$ B. This fact is due to the involvement of matrix metalloproteinase, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), that regulates several metabolic pathways, and it can activate TNF- $\alpha$ , but not IL-6 (Kang et al., 2013).

Triterpene 3 $\beta$ , 6 $\beta$ , 16 $\beta$ -trihydroxylup-20 (29)-ene (TTHL) isolated from *Combretum leprosum* and showed *in vivo* healing effect. The literature shows that in the cultivation of mononuclear cells, TTHL did not induced the release of pro-inflammatory cytokines such as IL-10 and TNF- $\alpha$ , however in high concentrations it presented toxic effects, but without altering the functioning of the human nuclear polymerase enzyme (Lacouth-Silva et al., 2015). Due to the anti-inflammatory action, the healing process of TTHL was quite significant, since there was stimulation of angiogenesis, collagen production by fibroblasts and the migration of keratinocytes, possibly because it acts on the production of vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Nascimento-Neto et al., 2015).

Even though *L. gracilis*, *H. spicigera* and *E. stipitate* aren't studied through the healing optics, there is evidence in the literature, that the compounds present in those species, such Thymol,  $\alpha$ -Pinene, and Guaiaol also induces a healing activity (Najafloo et al., 2020; García-Salinas et al., 2020; Pivetta et al., 2018). Moreover, it has antimicrobial activity (Kazemi-Pasarvi et al., 2020), antioxidant (Gursul et al., 2019), anticarcinogenesis (Li et al., 2017), and cardioprotective (El-Marasy et al., 2020).  $\alpha$ -Pinene is effective against inflammation by suppressing activation of the MAPK/NF- $\kappa$ B pathway, which consists in the inhibition of mitogen-activated protein kinases

(MAPKs), and preventing extracellular signal-regulated protein kinase phosphorylation (ERK), as well, c-Jun NH2-terminal kinase (JNK). Another pathway that  $\alpha$ -Pinene affects is the nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) pathway, decreasing the levels of I $\kappa$  kinase (IKK) in the cytosol and of the phosphorylated I $\kappa$ B and the NF-B in the nucleus (Kim et al., 2015). Together, this disruptive effects in the metabolic cells can benefit for the healing activity, indicating that, besides the anti-inflammatory effect, those species may present healing activity as well.

#### *Plant Extracts*

Talking about the plant extracts, our review highlights the presence of compounds belonging to several classes, such as phenolic compounds, tannins and flavonoids, as seen in table 1. These compounds are widely found in fruits and plants and have similar therapeutic potentials, such as anti-inflammatory activity (Bai et al. 2021). It is also worth to note that, the extracts are more applied in the anti-inflammatory activity rather than wound healing activity, and we also observed that the phytochemical profile is restricted to class level.

Phenolic compounds are chemical structures that have hydroxyls and aromatic rings, in simple or polymer forms, which give them a strong antioxidant action. In addition, it is described in the literature with several other biological actions: anticarcinogenic, anti-inflammatory, antimicrobial, among others. These compounds constitute a very diverse group of phenols, among them, flavonoids, phenolic acids, tannins, and tocopherols stand out as the most common phenolic antioxidants from natural sources, in free form or linked to sugars (glycosides) and proteins. They are bioactive substances and typically occur in small concentrations in food and have beneficial health effects (Souza et al., 2018; Moraes et al., 2019; Rasera et al., 2020)

One example of phenolic compound is the gallic acid, an important phenolic acid found in natural sources. In addition to its antioxidant action, it is described in the literature with several biological activities, one of them is anti-inflammatory activity. Studies report that the anti-inflammatory action of this compound is related to the interference in the functioning of polymorphonuclear leukocytes (PMNs). Its action eliminates superoxide anions, inhibits the release and activity of myeloperoxidase, interferes in the NADPH-oxidase formation and activity, as well as its action inhibits the production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- $\alpha$  (Singh et al., 2004; Kim et al., 2006; Badhani et al., 2015; Gao, 2019). These studies confirm the therapeutic potential of gallic acid, which may represent several mechanisms of action of several phenolic compounds, and its importance in inflammatory processes, which in turn is strongly present in Caatinga plant extracts.

The flavonoids represent one of the most important and diversified phenolic groups among products of natural origin. Its structural diversity can be attributed to the level of oxidation and variations in the basic carbon skeleton, promoted by reactions of alkylation, glycosylation or oligomerization. Several biological activities are attributed to this class of polyphenols and one of them is anti-inflammatory activities. According to studies, the anti-inflammatory action of flavonoids acts by modulating cells involved with inflammation, such as inhibiting the proliferation of T lymphocytes and the production of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and IL-1), as well modulating the activity of enzymes from the arachidonic acid pathway, such as phospholipase A2, cyclooxygenase and lipoxygenase, in addition to the modulating of nitric oxide-forming enzyme, and the induced nitric oxide synthase (iNOS). (Reginato et al., 2015). These studies report the mechanism of action of flavonoids and confirm that this natural substance has great therapeutic potential, especially in inflammatory processes.

The tannins are commonly defined as soluble polyphenolic compounds, and when in contact with water, and this gives it the ability to precipitate proteins. This compound is described in the literature with several biological properties, one of which is the anti-inflammatory action. The anti-inflammatory mechanism of action of tannins is often related to the inhibition of NO, TNF- $\alpha$  and production of IL-6 through its ability to precipitate proteins, thus affecting functions but also due to the ability to bind to proteins and other macromolecules, tannins can show toxic effect (Liu et al., 2015; COSTA et al., 2020). Thus, these studies confirm the anti-inflammatory action of tannins through its mechanism of action.

Even though inflammatory diseases are the basis of several pathologies, an adequate and universal therapy for their treatment has not been found yet. Based on the studies cited above, plants compounds present themselves as a promising therapeutic alternative for inflammatory processes, in addition to their beneficial effects on health species (Moraes et al., 2019; Rasera et al., 2020). It is worth to note that, only five research were carried out evaluating the healing process since the beginning of the last decade 10 years, using ulcer healing methodologies, and both authors associated the healing process with the anti-inflammatory effect from extracts compounds.

#### 4. Conclusion

Caatinga species are studied in the light of anti-inflammatory process, which is the foundation of several disease, since even the two studies involving the influence of plant extracts with healing process is explained due to their capacity of modulating inflammation pathways, indicating that those species may be studied about the healing process as well. Moreover, we noticed that extracts and isolated compounds from extracts are more frequently studied rather than essential oils and fatty acids from fixed oils. It may be due to the Caatinga plant species particularity of fructification and blooming only in a few months during the year, and those organs, are the most common source to obtain oils, and since leaves and bark are available most part of the year, especially the bark, thus is more common to obtain extract and infusion from those organs, still, the chemical characterization from the plant extracts demands more research to better understand the mechanism of action behind the molecules.

#### Acknowledgments

The authors are grateful to the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE).

#### References

- Abreu, L.S. et al. (2020). Phenylpropanoids from *Croton velutinus* with cytotoxic, trypanocidal and anti-inflammatory activities. *Fitoterapia*. p. 104632.
- Albuquerque, U. P., Oliveira, R. F. (2007). Is The Use-Impact On Native Caatinga Species In Brazil Reduced By The High Species Richness Of Medicinal Plants?. *Journal Of Ethnopharmacology*. 113(1), 156–170.
- Almeida, C. F. C. B. R. et al. (2005). Life Strategy and Chemical Composition As Predictors Of The Selection Of Medicinal Plants From The Caatinga (Northeast Brazil). *Journal Of Arid Environments*. 62(1), 127–142.
- Almeida, C. F. C. B. R. et al. (2010). A Comparison of Knowledge About Medicinal Plants For Three Rural Communities In The Semi-Arid Region Of Northeast Of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*. 127 (3), 674–684.
- Aquino, P. E. A., et al. (2017). The Anti-Inflammatory Effects Of N-Methyl-(2s,4r)-Trans- 4-Hydroxy-L-Proline From *Syderoxylon Obtusifolium* Are Related To Its Inhibition Of Tnf-Alpha And Inflammatory Enzymes. *Phytomedicine*. 24, 14–23.
- Araújo, A. A. et al. (2014). Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone-water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parrapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. *Journal of Ethnopharmacology*. 156, 88–96.

- Araujo, E. L., Castro, C. C., Albuquerque, U. P. (2007). Dynamics Of Brazilian Caatinga – A Review Of Concerning The Plants, Environment And People. *Functional Ecosystems and Communities*. 15-28.
- Araujo, E. R. D. et al. (2019). Local anti-inflammatory activity: Topical formulation containing *Kalanchoe brasiliensis* and *Kalanchoe pinnata* leaf aqueous extract. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 113, 108721.
- Araujo, H. F. P., Garda, A. A., Silva, W. A. G., Nascimento, N. F. F., Mariano, E. F., Silva, J. M. C. (2022). The Caatinga region is a system and not a aggregate. *Journal of Arid Environments*. 203, 104778.
- Arunachalam, K. et al. (2019). *Cochlospermum Regium* (Mart. Ex Schrank) Pilg.: Evaluation Of Chemical Profile, Gastroprotective Activity And Mechanism of Action of Hydroethanolic Extract Of Its Xylopodium In Acute And Chronic Experimental Models. *Journal Of Ethnopharmacology*. 233, 101–114.
- Ascari, J. et al. (2019). Chemical Composition, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities Of The Essential Oils From Male And Female Specimens Of *Baccharis Punctulata* (Asteraceae). *Journal Of Ethnopharmacology*, 234, 1–7.
- Avola, R. et al. (2020) *Oregano* (*Origanum Vulgare* L.) Essential Oil Provides Anti- Inflammatory Activity and Facilitates Wound Healing In A Human Keratinocytes Cell Model. *Food And Chemical Toxicology*, 144, 111586.
- Badhan, B. et al. (2015). Gallic acid: a versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial application. *RSC advances*. 35, 27540-27557.
- Bai, J. et al. (2021). Gallic Acid: Pharmacological Activities and Molecular Mechanisms Involved In Inflammation-Related Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 133, 110985.
- Bitencourt, M. A. O. et al. (2019). Protective Effect of Aqueous Extract, Fractions And Phenolic Compounds Of *Hancornia Speciosa* Fruits On The Inflammatory Damage In The Lungs Of Mice Induced By *Tityus Serrulatus* Envenomation. *Toxicon*. 164, 1–9.
- Bouyahya, A. et al. (2020). Pharmacological Properties and Mechanism Insights Of Moroccan Anticancer Medicinal Plants: What Are The Next Steps? *Industrial Crops and Products*. 147, 112198.
- Cavalcanti, J.M. et al. (2012). The Essential Oil of *Croton Zehntneri* And *Trans-Anethole* Improves Cutaneous Wound Healing. *Journal Of Ethnopharmacology*. 144(2), 240–247.
- Costa, W. K. et al. (2020). Essential Oil From *Eugenia Stipitata* Mcvaugh Leaves Has Antinociceptive, Anti-Inflammatory And Antipyretic Activities Without Showing Toxicity In Mice. *Industrial Crops and Products*. 144, 112059.
- Diniz, P. B. F. et al. (2015). Possible mechanisms of action of *Caesalpinia pyramidalis* against ethanol-induced gastric damage. *Journal of Ethnopharmacology*. 168, 79-86.
- Dombroski, J. L. D., Praxedes, S. C., Freitas, R. M. O., Pontes, F. M. (2011). Water relations of Caatinga trees in the dry season. *South African Journal of Botany*. 77, 430-434.
- El-Marasy, S. A. et al. (2020). Cardioprotective Effect of Thymol Against Adrenaline-Induced Myocardial Injury in Rats. *Heliyon*. 6(7), E04431.
- Esteves, I. et al. (2005). Gastric Antiulcer and Anti-Inflammatory Activities of The Essential Oil From *Casearia Sylvestris* Sw. *Journal Of Ethnopharmacology*. 101, 191–196.
- Falcão, T.R. et al. (2019). Crude extract from *Libidibia ferrea* (Mart. ex. Tul.) L.P. Queiroz leaves decreased intra articular inflammation induced by zymosan in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 19(47), 10.
- Fazil, M., Nikhat, S. (2020). Topical Medicines For Wound Healing: A Systematic Review Of Unani Literature With Recent Advances. *Journal Of Ethnopharmacology*. 257, 112878.
- Ferreira, M. A. D. et al. (2004). Analgesic and anti-inflammatory activities of a fraction rich in onocalyxone A isolated from *Auxemma onocalyx*. *Phytomedicine*. 11, 315–322.
- Freire, R. S. et al. (2005). Synthesis And Antioxidant, Anti-Inflammatory And Gastroprotector Activities Of Anethole And Related Compounds. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 13(13), 4353–4358.
- Galvão, W. R. A. et al. (2018). Gastroprotective and anti-inflammatory activities integrated to chemical composition of *Myracrodruon urundeuva* Allemão - A conservationist proposal for the species. *Journal of ethnopharmacology*. 222, 177-189.
- Gao, J. et al. (2019). A role of Gallic acid in oxidative damage diseases: A comprehensive review. *Natural Products Communications*. 1-9.
- García-Salinas, S. et al. (2020). Electrospun Anti-Inflammatory Patch Loaded With Essential Oils For Wound Healing. *International Journal Of Pharmaceutics*. 577, 119067.
- Gomes, L. M. A. et al. (2014). Phytochemical screening and anti-inflammatory activity of *Cnidoscolus quercifolius* (Euphorbiaceae) in mice. *Pharmacognosy research*. 6(4), 345-349.
- Gursul, S., Karabulut, I., Durmaz, G. (2019). Antioxidant Efficacy of Thymol And Carvacrol In Microencapsulated Walnut Oil Triacylglycerols. *Food Chemistry*. 278, 805–810.

- Hao, D., Xiao, P. (2020). Pharmaceutical Resource Discovery from Traditional Medicinal Plants: Pharmacophylogeny and Pharmacophylogenomics. *Chinese Herbal Medicines*. 12, 104-117.
- Kang, P. et al. (2013). Anti-Inflammatory Effects of Anethole in Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Life Sciences*. 93(24), 955-961.
- Kazemi-Pasarvi, S. et al. (2020). Reducing Cytotoxicity of Poly (Lactic Acid)- Based/Zinc Oxide Nanocomposites While Boosting Their Antibacterial Activities ByThymol For Biomedical Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 164, 4556-4565.
- Kim, D. S. et al. (2015). Alpha-Pinene Exhibits Anti-Inflammatory Activity Through the Suppression of Maps and The Nf-Kb Pathway in Mouse Peritoneal Macrophages. *American Journal of Chinese Medicine*. 43(4), 731-742.
- Kim, S. et al. (2006). Gallic Acid Inhibits Histamine Release and Pro-InflammatoryCytokine Production in Mast Cells. *Toxicological Sciences*. 91(1), 123-131.
- Koyama, S. et al. (2019) Beta-Caryophyllene Enhances Wound Healing Through Multiple Routes. *Plos One*. 32.
- Lacouth-Silva, F. et al. (2015). The Effect Of 3 $\beta$ , 6 $\beta$ , 16 $\beta$ -Trihydroxylup-20(29)-Ene Lupane Compound Isolated from *Combretum leprosum* Mart. On Peripheral Blood Mononuclear Cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 15(1), 1-10.
- Lavor, E.M. et al. (2018). Ethanolic extract of the aerial parts of *Passiflora cincinnata* Mast. (Passifloraceae) reduces nociceptive and inflammatory events in mice. *Phytomedicine*. 47, 56-68.
- Li, Y. et al. (2017). Thymol Inhibits Bladder Cancer Cell Proliferation Via InducingCell Cycle Arrest and Apoptosis. *Biochemical And Biophysical Research Communications*. 491(2), 530-536.
- Liu, J. et al. (2015). Anti-Inflammatory Hydrolyzable Tannins from *Myricaria bracteata*. *Journal of Natural Products*. 78(5), 1015-1025.
- Magalhães, K. N. et al. (2019). Medicinal plants of the Caatinga, Northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980-1990) of the late Professor Francisco José De Abreu Matos. *Journal of Ethnopharmacology*. 237, 314-353.
- Marques, F. C. J. (2019). Galactomannan from the seeds of *Caesalpinia pulcherrima* prevents indomethacin-induced gastrointestinal damage via neutrophil migration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 141, 68-75.
- Martim, J. K. P., Maranho, L. T., Costa-Casagrande, T. A. (2021). Review: Role of TheChemical Compounds Present in The Essential Oil and In the Extract Of *Cordia Verbenacea* Dc As An Anti-Inflammatory, Antimicrobial And Healing Product. *Journal Of Ethnopharmacology*. 265, 113300.
- Martins, A. O. B. P. B. et al. (2017). Anti-Edematogenic and Anti-Inflammatory Activity of The Essential Oil from *Croton Rhamni folioides* Leaves and Its Major Constituent 1,8-Cineole (Eucalyptol). *Biomedicine And Pharmacotherapy*. 96, 384-395.
- Mendes, S. S. et al. (2010). Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects ofthe essential oil of *Lippia gracilis* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*. 129, 391-397.
- Miranda, P. H. O. et al. (2019). Perfil químico e atividades biológicas do gênero *Caryocar*: Uma revisão de literatura. *Revista brasileira de meio ambiente*. 7(1), 131-152.
- Moeini, A. et al. (2020) Wound Healing and Antimicrobial Effect of Active SecondaryMetabolites in Chitosan-Based Wound Dressings: A Review. *Carbohydrate Polymers*. 233, 115839.
- Moraes et al. (2019). Biodisponibilidade E Classificação De Compostos Fenólicos. *Nutrição Brasil*. 18(1), 39-48.
- Najafloo, R. et al. (2020). A Mini-Review of Thymol Incorporated Materials: Applications in Antibacterial Wound Dressing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 60, 101904.
- Nascimento-Neto, L. G. et al. (2015). Effect Of the Triterpene 3 $\beta$ , 6 $\beta$ , 16 $\beta$ - Trihydroxylup-20(29)-Ene Isolated from The Leaves of *Combretum Leprosum* Mart. On Cutaneous Wounds in Mice. *Journal Of Ethnopharmacology*. 171, 116-120.
- Paiva, D. C. C. et al. (2013). Anti-Inflammatory And Antinociceptive Effects of Hydroalcoholic Extract from *Pseudobombax marginatum* Inner Bark from Caatinga Potiguar. *Journal Of Ethnopharmacology*. 149(2), 416-421.
- Parisotto-Peterle, J. et al. (2020). Healing Activity of Hydrogel Containing Nanoemulsified B-Caryophyllene. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 148, 105318.
- Pereira et al. (2022). Toxicological and pharmacological effects of pentacyclic triterpenesrich fraction obtained from the leaves of *Mansoa hirsuta*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 145,112478.
- Pichersky, E., Gershenzon, J. (2002) The Formation and Function of Plant Volatiles:Perfumes For Pollinator Attraction And Defense. Current Opinion in *Plant Biology*. 5(3), 237-243.
- Pivetta, T. P. et al. (2018). Development Of Nanoparticles from Natural Lipids ForTopical Delivery Of Thymol: Investigation Of Its Anti-Inflammatory Properties. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*. 164, 281-290.

- Queiroz, A. C. et al. (2010). The antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Piptadenia stipulacea* Benth. (Fabaceae). *Journal of Ethnopharmacology*. 128(2), 377–383.
- Ramos, J. M. O. et al. (2013). Chemical constituents and potential anti-inflammatory activity of the essential oil from the leaves of *Croton argyrophyllus*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 23, 644–650.
- Rasera, G. B. et al. (2020). Germinação De Grãos: Uma Revisão Sistemática De Como Os Processos Bioquímicos Envolvidos Afetam O Conteúdo E O Perfil De Compostos Fenólicos E Suas Propriedades Antioxidantes. *Brazilian Journal of Natural Sciences*. 3(1), 287–287.
- Reginato, F. Z. et al. (2015). Evaluación Del Uso Del Flavonoides En El Tratamiento De La Inflamación. *Revista Cubana De Farmacia*. 49(3), 569–582.
- Reis, F. P. et al. (2014). *Tabebuia aurea* decreases inflammatory, myotoxic and hemorrhagic activities induced by the venom of *Bothrops neuwiedi*. *Journal of Ethnopharmacology*. 158, 352–357.
- Sánchez-Fidalgo, S. et al. (2013). *Abarema Cochliacarpus* Reduces Lps-Induced Inflammatory Response In Murine Peritoneal Macrophages Regulating Ros-Mapk Signal Pathway. *Journal Of Ethnopharmacology*. 149(1), 140–147.
- Santana, D.G. et al. (2012). Beneficial effects of the ethanol extract of *Caesalpinia pyramidalis* on the inflammatory response and abdominal hyperalgesia in rats with acute pancreatitis. *Journal of ethnopharmacology*. 142, 445–455.
- Santos, C.C.S. et al. (2018). Anti-inflammatory, antinociceptive and antioxidant properties of *Schinopsis brasiliensis* bark. *Journal of ethnopharmacology*. v. 213. p.176–182.
- Santos, R.C. et al. (2018). Antioxidant, anti-rheumatic and anti-inflammatory investigation of extract and dicentrinone from *Duguetia furfuracea* (A. St.-Hil.) Benth. & Hook. f. *Journal of Ethnopharmacology*. 211, 9–16.
- Silva, B. A. F. et al. (2018). HPLC profile and antiedematogenic activity of *Ximenia americana* L. (Olacaceae) in mice models of skin inflammation. *Food and Chemical Toxicology*. 119, 199–205.
- Silva, F. C. O. et al. (2020). Bioactivities Of Plant-Isolated Triterpenes: A Brief Review. *Revista Virtual De Quimica*. 12(1), 234–247.
- Silva, L. C. N. et al. (2015). Immunomodulatory Effects of Pcamoll And Rcamoll On Peritoneal Exudate Cells (Pecs) Infected And Non-Infected With *Staphylococcus Aureus*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 72, 848–854.
- Silva, M. S. et al. (2010a). Anti-Inflammatory Intestinal Activity Of *Abarema Cochliacarpus* (Gomes) Barneby & Grimes In Tnbs Colitis Model. *Journal Of Ethnopharmacology*. 128(2), 467–475.
- Silva, M. S. et al. (2010b). *Abarema Cochliacarpus*: Gastroprotective And Ulcer-Healing Activities. *Journal Of Ethnopharmacology*. 132(1), 134–142.
- Silva, S. A. N. M. et al. (2020). Phytochemical and biological prospection of *Mimosa* genus plants extracts from Brazilian Northeast. *Phytochemistry letters*. 39, 173–181.
- Simões, R. R. et al. (2017). Oral treatment with essential oil of *Hyptis spicigera* Lam. (Lamiaceae) reduces acute pain and inflammation in mice: Potential interactions with transient receptor potential (TRP) ion channels. *Journal of Ethnopharmacology*. 200, 8–15.
- Singh, N. et al. (2019) Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*. 18(3), 121–126.
- Souza, A. V. et al. (2018). Correlações Entre Compostos Fenólicos E Atividade Antioxidante Em Casca E Polpa De Variedades De Uva De Mesa. *Brazilian Journal Of Food Technology*. 21, 6.
- Stojanović, N. M. et al. (2019). Low Dose of Carvacrol Prevents Rat Pancreas Tissue Damage After L-Arginine Application, While Higher Doses Cause Pancreatic Tissue Impairment. *Food And Chemical Toxicology*. 128, 280–285.
- Takayama, C. et al. (2011). Gastroprotective And Ulcer Healing Effects of Essential Oil from *Hyptis spicigera* Lam. (Lamiaceae). *Journal Of Ethnopharmacology*. 135(1), 147–155.
- Torres-Rego, M. et al. (2016). Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16, 10.
- Vasconcelos, J. F. et al. (2009). Effects of umbelliferone in a murine model of allergic airway inflammation. *European Journal of Pharmacology*. 609, 126–131.
- Viana, G. S. B., Bandeira, M. A. M., Matos, F. J. A. (2003). Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemão. *Phytomedicine*. 10, 189–195.
- Vieira, P. D. B. et al. (2016) Caatinga Plants: Natural and Semi-Synthetic Compounds Potentially Active Against *Trichomonas vaginalis*. *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*. 26(9), 2229–2236.
- Vranová, E., Coman, D., Grussem, W. (2013). Network Analysis of the Mva and Mep Pathways For Isoprenoid Synthesis. *Annual Review of Plant Biology*. 64, 665–700.

Xavier-Santos, J. B. et al. (2018). Development of an effective and safe topical anti-inflammatory gel containing *Jatropha gossypifolia* leaf extract: Results from a pre-clinical trial in mice. *Journal of ethnopharmacology*. 227, 268-278.

Ximenes, R. M. et al. (2013). Antinociceptive And Wound Healing Activities of *Croton Adamantinus* Müll. Arg. Essential Oil. *Journal Of Natural Medicines*. 67(4), 758–764.

Xu, Y. et al. (2017). Citrus Cmtps1 Is Associated With Formation Of SesquiterpeneBicyclogermacrene. *Scientia Horticulturae*. 226, 133–140.

Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., Piao, G. (2016) The Traditional Medicine And Modern Medicine From Natural Products. *Molecules*. 21, 18.

#### 4.2 PRODUTO 2 – ATIGO SUBMETIDO AO PERÍODICO *JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY*

##### **Validação da atividade cicatrizante do óleo fixo de *Syagrus coronata* (Mart.) Becc. e de nanocápsulas poliméricas carregadas com o óleo em feridas cutâneas**

Paulo Henrique Oliveira de Miranda<sup>1,\*</sup>, Lucas Felipe de Melo Âlcantara<sup>1</sup>, Simeone Júlio dos Santos Castelo Branco<sup>1</sup>, Daniela Lana Tommasi Schmitt<sup>3</sup>, Lucas dos Santos Silva<sup>2</sup>, Izadora Souza Soeiro Silva<sup>2</sup>, Júlio César Ribeiro de Oliveira Farias de Aguiar<sup>4</sup>, Ricardo Sérgio da Silva<sup>1</sup>, Kátia Alves Ribeiro<sup>1</sup>, , Karine Paese<sup>3</sup>, Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro<sup>4</sup>, Maria Tereza dos Santos Correia<sup>1</sup>, Luís Cláudio Nascimento da Silva<sup>1</sup>, Márcia Vanusa da Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE, Brazil

<sup>2</sup>Laboratório de Patogenicidade Microbiana, Universidade CEUMA, São Luís – MA, Brazil

<sup>3</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, Brazil

<sup>4</sup>Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE, Brazil

\*Corresponding author, e-mail: [paulo.homiranda@ufpe.br](mailto:paulo.homiranda@ufpe.br)

##### **Resumo**

*Syagrus coronata* (Mart.) Becc., conhecida popularmente como Licuri, é uma espécie de palmeira endêmica do Brasil com ocorrência exclusiva no bioma Caatinga, e de suas sementes se extrai um óleo com importância alimentícia e medicinal, sendo frequentemente empregado no tratamento de feridas cutâneas. Com isto em mente, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade cicatrizante do óleo fixo de *Syagrus coronata*, bem como nanocápsulas poliméricas formuladas a partir do óleo, em feridas cutâneas *in vivo*. O óleo fixo de *S. coronata* (OFSC) foi obtido comercialmente na Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina (COOPES) e seus ácidos graxos foram identificados por meio cromatografia gasosa acoplado a espectrômetro de massa. A obtenção das nanocápsulas ocorreu através da deposição do óleo em polímero pré-formado (por Eudagrit RS100®), com posterior caracterização. A atividade cicatrizante foi avaliada através de feridas cutâneas no dorso de camundongos *Swiss* fêmeas, através da aplicação tópica de diferentes tratamentos durante 15 dias: OFSC 10%, OFSC 25%, OFSC 100%, Nanocápsulas, a loção comercial Dersani como controle positivo e o solvente DMSO 2% como controle negativo. Os resultados obtidos revelaram que o OFSC possui 8 ácidos graxos distintos, com o ácido láurico correspondendo a quase 44% de sua composição, seguido pelo ácido mirístico (14%) e ácido oleico (12%). O tamanho das nanocápsulas

obtidas (D4,3) foi de  $135 \pm 3$  nm, índice de polidispersão de  $0,138 \pm 0,009$  e *span* na ordem de  $0,975 \pm 0,001$  e carga positiva na superfície da nanocápsulas ( $+4,42 \pm 0,44$  mV). Quanto a atividade cicatrizante, tanto o OFSC 25%, 100% quanto as nanocápsulas foram capazes de induzir o fechamento completo da ferida no 10º dia após o início do experimento, também possuindo um maior adensamento de fibras colágenas, e presença considerável de vasos sanguíneos, indicando total reepitelização das feridas. Portanto, os resultados obtidos comprovam a atividade cicatrizante do OFSC utilizado na medicina popular, sendo capaz de induzir uma diminuição no tempo de fechamento de feridas, e aumento na deposição de colágeno na área afetada, superior ao grupo controle negativo e positivo.

**Palavras-Chaves:** Cicatrização; Produtos Naturais; Ácidos Graxos; Nanocápsulas.

## 1. Introdução

*Syagrus coronata* (Mart.) Becc é uma espécie de Arecaceae endêmica do Brasil e ocorrência limitada ao bioma Caatinga. Popularmente conhecida como Licuri, Ouricuri e Licurizeiro, sua utilização por comunidades tradicionais data desde o início do século XX, com todas as partes da planta sendo aproveitado para diversas finalidades, sobretudo a alimentícia (Andrade et al., 2015). Esta espécie está envolvida em cadeias produtivas na Caatinga brasileira, de modo que *S. coronata* é chamada de árvore da vida por algumas das pessoas que fazem uso dela, sua utilização tem início na coleta dos frutos, tradicionalmente realizado por mulheres das comunidades extrativistas, sendo processado e destinado até a fabricação de diversos produtos para comercialização (Aroucha and Aroucha, 2013; Noblick, 2017).

Dentro os produtos obtidos do *S. coronata* podemos destacar o óleo extraído de seus frutos, rico em ácidos graxos. O óleo é empregado na medicina tradicional para cicatrização de feridas, inflamação, picadas de cobras e no tratamento de micoses (Andrade et al., 2015). Algumas atividades biológicas já foram testadas, como atividade antibacteriana, antibiofilme, no tratamento de infecções sistêmicas e anti-leishmaniose (Bessa et al., 2016; Rodrigues et al., 2011; Santos et al., 2019), além de ter sido testado quanto a seu potencial toxicológico, sendo considerado seguro para uso (Souza et al., 2021). Vale ressaltar que outras espécies da mesma família botânica do *S. coronata* apresentam atividade cicatrizante e anti-inflamatória comprovadas, como é o caso de *Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng. e *Cocos nucifera* L., que apresentam composição química semelhante ao óleo de *S. coronata* (Osman, 2019; Santos et al., 2020).

A cicatrização é um processo dinâmico e complexo que ocorre em diferentes etapas: homeostase, inflamatória, proliferativa e remodeladora. Durante cada uma destas fases ocorre a ativação e inibição de diversas rotas metabólicas e consequente aumento na síntese de citocinas distintas (Kim et al., 2019). Uma vez que diversos produtos naturais já demonstram atividades cicatrizante, sendo capaz de modular positivamente estas etapas, e podendo melhorar seu desempenho quando estes servem de base para gerar novas formulações, como nanocápsulas, que promovem uma melhora do desempenho das biomoléculas (Monika et al., 2022), o objetivo da presente pesquisa foi de avaliar o potencial cicatrizante *in vivo* do óleo fixo das

sementes de *S. coronata*, bem como de nanocápsulas poliméricas formuladas a partir do óleo.

## Material & Métodos

### Obtenção dos produtos derivados de plantas

O óleo fixo de *Syagrus coronata* foi obtido comercialmente na Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina (COOPES), obtido da safra de 2021 no município de Capim Grosso – BA. Uma alíquota do óleo foi encaminhada ao departamento de química fundamental da UFPE para caracterização química do óleo, e outra alíquota do óleo foi enviado para o Laboratório de Farmacologia da UFRGS para formulação das nanocápsulas do óleo.

### Caracterização fitoquímica do óleo

A caracterização fitoquímica do óleo foi realizado seguindo o protocolo de Souza et al. (2021). Os ácidos graxos foram convertidos para suas formas ésteres e a identificação dos ácidos graxos foi realizada utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa. Foi utilizado o equipamento GCMS-QP2010 da Shimadzu. A coluna capilar consistiu em uma HP5 MS, com 30 mm de comprimento e 250 µm de diâmetro e espessura do filme foi de 0,25 µm. A temperatura do injetor foi de 250 °C e o gás hélio foi utilizado como fase móvel, com taxa de vazão de 0,8 mL/min, e a temperatura foi ajustada para 150 a 240 °C (5 °C/min).

### Obtenção de nanocápsulas

#### Formulação

As nanocápsulas poliméricas foram preparadas pelo método de deposição interfacial de polímero pré-formado. Para tanto, 25 mL de acetona contendo 100 mg do polímero (Eudragit® RS100) e 10 0mg do OFSC foi injetada numa solução aquosa contendo 78 mg do tensoativo polissorbato 80. A acetona foi removida sob pressão reduzida até 10 mL para obtenção de uma solução contendo as nanocápsulas poliméricas.

#### Caracterização das nanocápsulas

A caracterização das nanocápsulas foi determinada através da técnica de difração de laser (Mastersizer® 2000, Malvern). Para essa determinação, foi utilizado como parâmetro o índice de refração do Eudragit® RS100 (1,39), o diâmetro médio baseado em massa e volume (D4,3) também foi determinado por esta técnica. Medidas do diâmetro de partículas correspondentes a 10%, 50% e 90% da distribuição acumulada (d<sub>0,1</sub>; d<sub>0,5</sub> e d<sub>0,9</sub>) foram realizadas para o cálculo da dispersão granulométrica (*span*), através da equação

$$span = \frac{d_{0,9} - d_{0,1}}{d_{0,5}}$$

O diâmetro médio das partículas (z-average), bem como o índice de polidispersão (PDI) da formulação foram determinados após a diluição das amostras (500 vezes) em água Milli-Q® previamente filtrada em filtro 0,45 µm. A técnica empregada foi o espalhamento de luz dinâmico em Zetasizer® nanoseries (Malvern Instruments, modelo ZEN 3600). As determinações ocorreram à temperatura ambiente. Os valores de pH das suspensões foram determinados logo após a preparação, utilizando um potenciômetro previamente calibrado com soluções tampão pH 4,0 e pH 7,0.

O potencial zeta das suspensões foi determinado através de mobilidade eletroforética em Zetasizer® nanoseries. Esta determinação foi realizada após diluição das amostras (500 vezes) em NaCl 10 mM previamente filtrado em membrana 0,45 µm.

### **Ensaio de cicatrização**

#### *Animais*

Os ensaios de cicatrização foram conduzidos no biotério da universidade CEUMA e no departamento de bioquímica da Universidade Federal de Pernambuco, tendo aprovação dos Comitês de Ética no Uso de Animais das respectivas Universidades, com os protocolos 03/21 (CEUMA) e 0063/2020 (UFPE).

Foram utilizados camundongos Swiss, fêmeas com 8 a 9 semanas de vida, procedentes do biotério da Universidade CEUMA e do biotério do Instituto Keiso Amani. Os camundongos foram mantidos e acompanhados durante todo o experimento, em ambiente a uma temperatura de  $24 \pm 1$  °C, e luminosidade controlados, com ciclo de 12 horas escuro e 12 horas claro. Os animais foram alimentados com ração específica para roedores e água *ad libitum*.

#### *Protocolos para indução das feridas*

Para realização do procedimento cirúrgico, os camundongos foram previamente anestesiados com cloridrato de xilazina  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  e cloreto de cetamina  $50 \text{ mg.Kg}^{-1}$ , administrado por via intramuscular. Após a anestesia, foi realizado a tricotomia e a antissepsia da região dorsal torácica com álcool etílico 70% e solução salina estéril NaCl 150 mM. A pele foi demarcada usando-se um molde de papel adesivo ( $0,64 \text{ cm}^2$ ), previamente esterilizado e a ferida cutânea foi produzida por excisão da pele com tesoura de pontas tipo romba e pinça de dissecação, até sua total ressecção.

#### *Tratamento tópico com o óleo de S. coronata e avaliações macroscópica da lesão*

O tratamento consistiu na aplicação tópica diária de uma dose de 20 µL de uma solução contendo o OFSC na concentração de 10%, 25% e 100%, uma solução contendo as nanocápsulas, DMSO 2% como controle negativo, e a loção comercial Derssani como controle positivo. Cada tratamento consistiu em 5 animais (n=5), que

foram acompanhados por 15 dias, após o início do experimento, os animais foram mantidos em gaiolas isoladas.

As feridas foram avaliadas 24 horas após a indução da lesão e diariamente após, observando-se na ferida e na área circunscrita os seguintes parâmetros: hiperemia, edema, hematoma, sangramento, secreção, odor, prurido, presença e característica das crostas, presença de necrose, coloração e aspecto do tecido de granulação e cicatricial. Todas as feridas foram fotografadas e tiveram sua área mensurada utilizando o *software imageJ*.

### *Análises Histopatológicas*

No 15º dia, os animais foram eutanasiados com uma overdose de Xilazina e Cetamina, seguido por deslocamento cervical. Após a eutanásia, foi retirada a pele da área lesionada e fixadas em formaldeído 10% tamponado com PBS 0,01 M e pH 7,2 por um período máximo de 48h e, em seguida, substituído por uma solução de etanol 70%. Cada fragmento de pele foi desidratado em concentrações crescentes de etanol, diafanizados em Xilol e incluídos em parafina. Após a microtomia (5 µm de espessura), os cortes foram corados com Hematoxilina-Eosina (HE) e Tricrômico de Masson, após isso, as lâminas foram avaliadas quanto a presença de estruturas como vasos sanguíneos, anexos de pele e deposição de colágeno.

### *Análises estatísticas*

Os dados da cicatrização e deposição de colágeno, foram analisados utilizando o teste de Análise de Variância de um fator (ANOVA), seguido de teste de Tukey para comparação entre as médias obtidas no software GraphPad Prism 6. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

## **Resultados & Discussão**

### *Caracterização fitoquímica do óleo Fixo de Syagrus coronata (OFSC)*

A cromatografia gasosa revelou a presença de oito ácidos graxos, com o ácido láurico sendo o componente majoritário, correspondendo a aproximadamente 44% do conteúdo total do óleo, seguido pelo ácido mirístico (14,32%) e ácido oleico (11,78%), além de outros compostos em concentração igual ou inferior a 10% (tabela 1), estes dados corroboram com estudos prévios de atividades biológicas envolvendo o óleo de *S. coronata*, demonstrando o mesmo padrão de concentração dos ácidos graxos presentes (Souza et al., 2011; Bessa et al., 2016; ).

Tabela 1: ácidos graxos presentes no óleo fixo do óleo de *Syagrus coronata*, determinados por cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massa.

| Composto                | Concentração (%) |
|-------------------------|------------------|
| Ácido octanoico (C8:0)  | 10,05%           |
| Ácido decanoico (C10:0) | 6,40%            |

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Ácido láurico (C12:0)   | 43,64% |
| Ácido mirístico (C14:0) | 14,32% |
| Ácido palmítico (C16:0) | 6,89%  |
| Ácido esteárico (C18:0) | 3,83%  |
| Ácido oleico (C18:1)    | 11,78% |
| Ácido linoleico (C18:2) | 3,10%  |

O ácido láurico está presente em diversas espécies da família Arecaceae, das quais podemos destacar duas espécies que possuem grande relevância econômica, como é o caso de *Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng., que possui o ácido láurico (46%) como componente majoritário, seguido do ácido oleico (15%) e ácido mirístico (15%), além de outros compostos em concentrações inferiores a 10% (Santos et al., 2020). E a espécie *Cocos nucifera* L., amplamente empregada em diversos segmentos industriais, seu óleo apresenta ácido láurico (45 a 52%), ácido mirístico (15-19%) e ácido palmítico (10-11%) em sua composição, além de outros compostos em concentrações menores (Osman, 2019). A extensa revisão sobre o gênero *Syagrus* realizada por Noblick (2017) discute as relações filogenéticas dentro da família Arecaceae, apontando para uma maior proximidade entre os gêneros *Cocos*, *Attalea*, *Syagrus* e *Lytocaryum*, este fato pode estar diretamente relacionado com o perfil de síntese de metabolitos secundários ser similar entre estas espécies, e fazendo com que o ácido láurico seja um composto assinatura destes gêneros.

### Nanocápsulas

A caracterização físico-química das nanocápsulas estão dispostas na tabela 2. De acordo com Rong et al. (2011), nanocápsulas que apresentam um valor de PDI inferior a 0,1 (escala entre 0 e 1), indica que as nanocápsulas apresentam uma homogeneidade no tamanho das partículas. Ao passo que Reimondez-Troitiño et al. (2016) alega que tanto um potencial zeta de valor positivo, quanto partículas de tamanho pequeno, favorecem uma interação adequada para reter as nanocápsulas no local da aplicação.

Tabela 2: Características físicas das nanocápsulas poliméricas de NFSC.

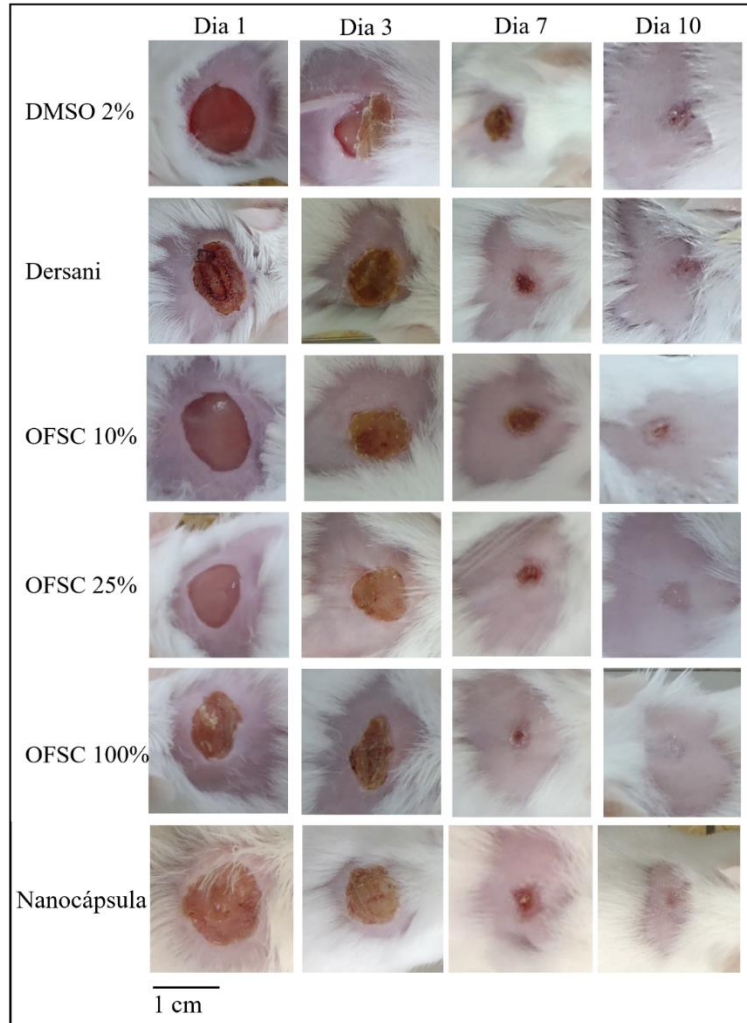
| Parâmetro      | Resultado obtido |
|----------------|------------------|
| D4,3           | 135 ± 3 nm       |
| PDI            | 0,138 ± 0,009    |
| span           | 0,975 ± 0,001    |
| z-average      | 133 ± 1 nm       |
| Potencial zeta | +4,42 ± 0,44 mV  |

O emprego de nanocápsulas na cicatrização de feridas se dá devido a sua capacidade de promover um certo controle na liberação do princípio ativo na região afetada, além da proteção de moléculas mais susceptíveis a oxidação, à medida que promovem uma melhora na eficácia das moléculas no tratamento. A exemplo das nanocápsulas com curcumina levando a uma melhora do processo cicatrizante, principalmente quando comparado a aplicação dessa molécula de forma isolada (Santos et al., 2021; Kumari et al., 2022). No modelo proposto, o qual os ácidos graxos do OFSC são depositados em um polímero pré-formado, necessita que haja interação com enzimas da pele, como a lipase, de modo que estes sejam liberados gradualmente e de forma hidrolisada, o que acaba por promover uma maior eficiência na cicatrização de feridas (Poljsak et al., 2020).

#### *Potencial cicatrizante in vivo*

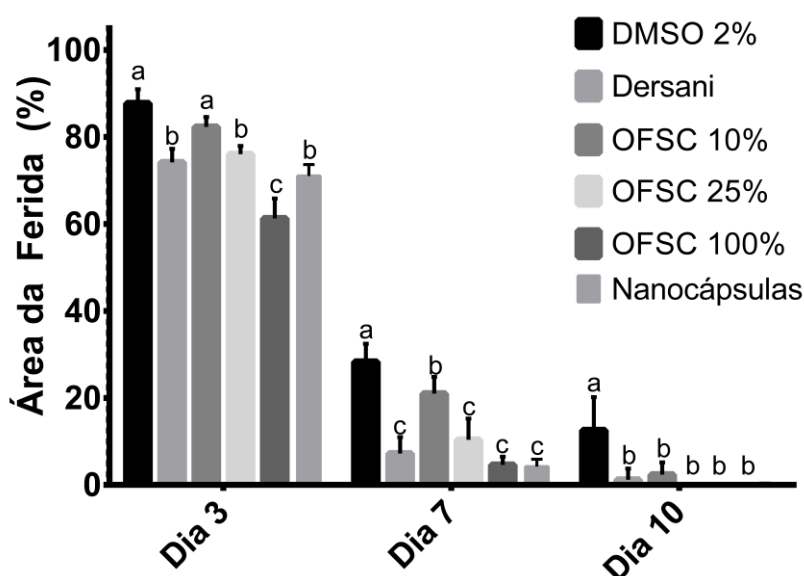
O processo de cicatrização ocorre em quatro etapas distintas: homeostase, inflamação, proliferação e remodelação (Gonzalez et al., 2016; Kim et al., 2019). De acordo com Miranda et al. (2022) produtos obtidos da biodiversidade, como óleos e extratos, normalmente atuam na fase inflamatória e proliferativa do processo de cicatrização, o que acaba refletindo positivamente nos sinais observados durante essa fase. Tanto o OFSC 100% e as nanocápsulas foram capazes de induzir uma melhora no processo de cicatrização, do ponto de vista macroscópico, estas duas concentrações apresentaram sinais clínicos similares as feridas do grupo controle positivo, com ausência de exsudato, presença de crosta e edema mais atenuados nas primeiras 24 horas após aplicação do tratamento. Já o grupo controle negativo, OFSC 10% e 25% apresentaram sinais inflamatórios persistentes, como presença de exsudato, edema e as bordas da ferida vermelhas (figura 1).

Figura 1: Evolução das feridas tratadas com o óleo fixo de *Syagrus coronata* no período de 10 dias.



Considerando o tempo para fechamento completo da ferida os animais tratados com as nanocápsulas e OFSC 25% e 100% atingiram o fechamento completo da ferida no 10º dia após o início do experimento (figura 2), em menos tempo do que o controle negativo e OFSC 10%, que macroscopicamente apresentaram o fechamento completo da ferida no 14º dia, porém ao analisar as lâminas histológicas foi detectado que não houve completa reepitelização desses grupos. O grupo de animais do controle positivo e OFSC 10% apresentaram o fechamento completo da ferida no 11 e 13º dia respectivamente

Figura 2: Área da ferida ao longo de 10 dias de experimento, as letras representam as médias obtidas para cada grupo, com letras diferentes divergindo significativamente ( $p < 0,05$ ).



### Análises histológicas

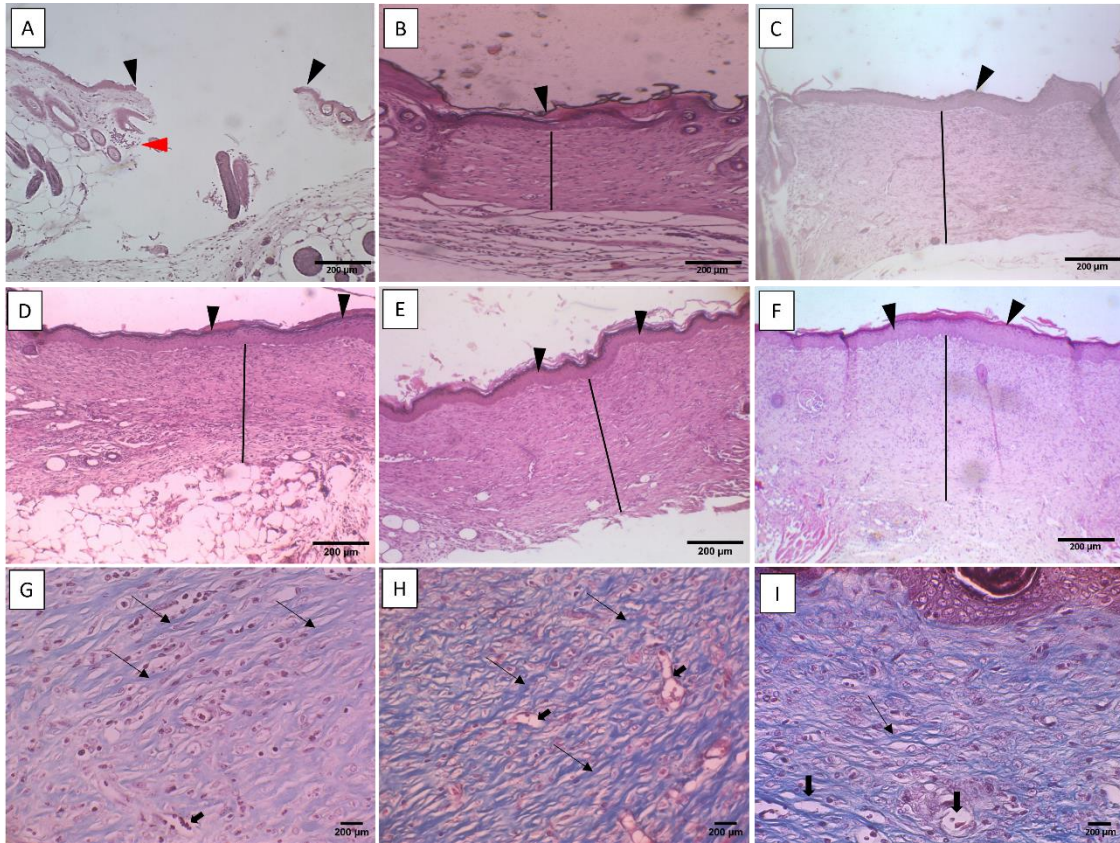
Como mencionado anteriormente, o controle negativo não apresentou total reepitelização, apresentando uma descontinuidade da epiderme e resquícios do coágulo sanguíneo (Figura 3A) portanto não foi possível avaliar a evolução da ferida quanto a densidade de colágeno e presença de vasos sanguíneos neste grupo. No que diz respeito aos demais grupos, todos as amostras apresentaram camadas de pele bem definidas (epiderme e derme) com presença considerável de vasos sanguíneos. Os animais tratados com OFSC 25% e 100% e as nanocápsulas apresentaram uma maior densidade de fibras colágenas, quando comparados ao grupo OFSC 10%, porém apenas os animais tratados com as nanocápsulas apresentaram uma densidade de fibras colágenas superior ao controle positivo (tabela 3, Figura 3)

Tabela 3: Área de colágeno das feridas tratadas com o óleo fixo de *Syagrus coronata*, as letras representam as médias obtidas para cada grupo, com letras diferentes divergindo significativamente ( $p < 0,05$ ).

| Grupo             | Colágeno (%)     |
|-------------------|------------------|
| Controle negativo | -                |
| Controle positivo | 59,41 ± 3,14 (a) |
| OFSC 10%          | 45,07 ± 3,41 (b) |
| OFSC 25%          | 59,52 ± 3,27 (a) |
| OFSC 100%         | 58,56 ± 2,11 (a) |
| Nanocápsulas      | 64,23 ± 1,87 (c) |

Figura 3: A,B,C,D,E,F fotomicrografias de lâminas coradas com HE em aumento de 10x. Em G, H e I fotomicrografias de lâminas coradas com Tricrômico de Masson e

em aumento de 40x. A: Negative control group, B: OFSC 10%, C e I: Positive control group, D: OFSC 25%, E e G: OFSC 100%, F e H: Nanocapsules Cabeça de seta: epiderme. Cabeça de seta vermelha: coágulo. Linha: derme. Seta delgada: fibras colágenas. Seta grossa: vasos sanguíneos.



Os resultados obtidos indicam que o OFSC e as nanocápsulas aceleram o processo cicatricial, principalmente nas concentrações de 25% e 100%, visto que nestes grupos ocorreu um fechamento mais rápido das feridas, associado a uma amenização dos sinais flogísticos, além de apresentar uma maior densidade de fibras colágenas no leito. Esses dados convergem com o tipo de tratamento utilizado na medicina popular, que realiza a aplicação direta do óleo sobre as feridas em sua forma pura, e embora as nanocápsulas não tenham gerado resultados superiores a aplicação direta do óleo, é válido ressaltar que em sua formulação possui apenas 100 mg de OFSC e 100 mg de polímero pré-formado, o que indica uma certa eficiência no aproveitamento do óleo.

Os efeitos positivos observados estão relacionados com a combinação dos compostos químicos presentes no OFSC, como o ácido láurico, ácido mirístico e octanoico. Estes compostos, isoladamente, promovem ação anti-inflamatório e antibacteriana, o que acaba por acelerar o processo de cicatrização, como a inibição da enzima clicaogénase-2, deposição de colágeno, estímulo a produção de isoleucinas entre outras biomoléculas (Zaidi et al., 2020; Alonso-Castro et al., 2021; Zhang et al., 2019). que são dois fatores essenciais para que ocorra uma boa cicatrização (Guo e Dipietro, 2010).

O ácido láurico, possui atividade anti-inflamatório, impedindo a formação de radicais livres e modulando citocinas envolvidas no processo inflamatório, como a supressão da IL-8 e aumento na síntese da IL-4, como também atividade antimicrobiana (Casiilas-Vargas et al., 2021; Zaidi et al., 2020). Já o ácido mirístico também atua na modulação de citocinas, como é o caso do aumento nos níveis de IL-10 (Alonso-Castro et al., 2021). Tanto a IL-4 quanto a IL-10 atuam como citocinas anti-inflamatórias (Chen et al., 2018). Juntos estes compostos desempenham papéis diferentes durante a fase. Espécies que pertencem a família Arecaeae e possui perfil químico semelhante também apresentam atividade cicatrizante, como é o caso de *Attalea speciosa*, rico em ácido láurico e ácido oleico (Santos et al., 2020). E o *Cocos nucifera*, que possui relevante interesse comercial e é rico em ácido láurico, ácido mirístico e oleico (Osman, 2019).

## Conclusões

Com base nos dados obtidos, a presente pesquisa confirma o potencial cicatrização do óleo fixo de *Syagrus coronata* na cicatrização de feridas, prática que é realizada na medicina tradicional de comunidades da Caatinga brasileira. Com base nos dados macroscópicos, o OFSC é capaz de acelerar o processo de fechamento das feridas ao mesmo tempo que promove uma melhora dos sinais inflamatórios, como redução do edema, da vermelhidão e ausência de exsudato. Do ponto de vista histológico, o OFSC foi capaz de induzir uma maior deposição de colágeno na região da ferida, além de uma melhor vascularização do tecido, destacando-se as nanocápsulas polímeras, que apresentou um valor superior aos demais.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina (COOPES) e a Universidade CEUMA.

## Referências Bibliográficas

Alonso-Castro, A.J. et al. (2019). Myristic acid reduces skin inflammation and nociception. *Journal of food biochemistry* 46:1-9.

Andrade, W.M., et al. (2015). Knowledge uses and practices of the licuri palm (*Syagrus coronata* (Mart.) Becc.) around protected areas in northeastern Brazil holding the endangered species Lear's Macaw (*Anodorhynchus leari*). *Tropical Conservation Science* 8: 893-911

Aroucha, E. P. T. L. and Aroucha, M. L. (2013). Boas Práticas de Manejo para o Extrativismo Sustentável do Licuri. Brasília: Instituto Sociedade, População e Natureza.

Bessa, C.M.A.S., (2016). *Syagrus coronate* seed oils have antimicrobial action against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of medicinal plants research 10: 310-317.

Casillas-Vargas, G., et al. (2021). Antibacterial Fatty Acids: An Update of Possible Mechanisms of Action and Implications in the Development of the next-Generation of Antibacterial Agents. Progress in Lipid Research 82: 101093.

Chen, L., et al. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget 9:7204-7218.

Diniz, R.M., et al. (2022). Antimicrobial and anti-inflammatory effects of *Eugenia brejoensis* essential oil in mice wounds infected by *Staphylococcus aureus*. Frontier in Pharmacology 13:1-8.

Gonzalez, A.C.D.O., et al. (2016). Wound healing - A literature review. Anais Brasileiros de Dermatologia 91:614–620.

Guo, S.; DiPietro, L.A. (2010). Factors affecting wound healing. Journal of Dental Research 89:219-229.

Kim, H.S., et al. (2019). Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. Advanced drug delivery reviews 146: 209-239.

Kumari, A., et al. (2022). Wound-healing effects of curcumin and its nanoformulations: a comprehensive review. Pharmaceutics 14: 2288.

Miranda, P.H.O., et al. (2022). Anti-inflammatory and wound healing properties from Caatinga plant species: how they do it? - A literature review. Research, Society and Development 11: e303111133844.

Monika, P., et al. (2022). Challenges in healing wound: role of complementary and alternative medicine. Frontiers in nutrition 8:13.

Noblick, L.R. (2017). A revision of the genus *Syagrus* (Arecaceae). Phytotaxa 294: 001-262.

Osman, A., (2019). Coconut (*Cocos nucifera*) oil. In: Fruit Oils: Chemistry and Functionality. Springer Nature, Suíça, 209-221.

Poljšak, N., et al. (2020). Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. Phytherapy Research. 34: 254–269.

Reimondez-Troitiño, S., et al. (2016). Polymeric nanocapsules: a potential new therapy for corneal wound healing. Drug delivery and translational research 6: 708-721.

Rodrigues, I.A., (2011). *In vitro* anti-*Leishmania amazonenses* activity of the polymeric procyanidin-rich aqueous extract from *Syagrus coronate*. Journal of medicinal plants research 5: 3781-3790.

Rong, X. et al., (2011). Applications of polymeric nanocapsules in field of drug delivery systems. *Current drug discovery technologies* 8: 173-187.

Santos, B.S., et al. (2019). Anti-staphylococcal activity of *Syagrus coronate* essential oil: biofilm eradication and *in vivo* action on *Galleria mellonella* infection model. *Microbial pathogenesis* 131: 150-157.

Santos, J.A.A., et al. (2020). In vitro and In vivo wound healing and anti-inflammatory activities of babassu oil (*Attalea speciosa* Mart. Ex spreng., Arecaceae). *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2020: 10.

Santos, R.B., et al. (2021). Curcumin-loaded nanocapsules: Influence of surface characteristics on technological parameters and potential antimalarial activity. *Material Science and Engineering:C* 118: 111356.

Silva, R.S., et al. (2011). Emerging source of bioactive compounds from Arecaceae family : a systematic review. *Research, Society and Development* 10: e426101018994.

Souza, T.G.S., et al. (2021). Biological safety of *Syagrus coronata* (Mart.) Becc. fixed oil: cytotoxicity, acute oral toxicity, and genotoxicity studies. *Journal of ethnopharmacology* 272: 8.

Zaidi, A.A., et al. (2020). Lauric acid: its role in behavioral modulation, neuro-inflammatory and oxidative stress markers in haloperidol induced Parkinson's disease. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences* 33: 755-763.

Zhang, X., et al. (2019). Caprylic acid suppresses inflammation via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling and improves atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nutrition & Metabolism* 40: 16 p.

### 4.3 PRODUTO 3 – DÉPOSITO DE PEDIDO DE PATENTE

Com base nos dados do item 4.2, foi depositado um pedido de patente no Instituto Nacional da Propriedade Industrial, tendo como objeto principal a nanocápsula formulada e sua aplicação no tratamento de feridas cutâneas. Ressaltamos que como política interna do Núcleo de Bioprospecção da Caatinga, além dos autores que tiveram impacto relevante na elaboração da formulação, também foi incluída a Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina (COOPES) como depositante e detentora dos direitos de parte da patente, uma vez que esta contribuiu com a matéria prima para formulação e experimentos realizados com o óleo, além do conhecimento empírico acerca da aplicação do óleo. Esperamos que essa filosofia passe a ser incorporada por outros grupos de pesquisa, uma vez que, tratando-se de produtos naturais, o conhecimento tradicional agregado a estes são parte fundamental da pesquisa e desenvolvimento de produtos.

## COMPOSIÇÃO À BASE DO ÓLEO DE LICURI (*Syagrus coronata*) PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS

A presente invenção é referente ao processo de formulação de uma nanocápsula contendo o óleo de *Syagrus coronata*, para uso tópico no tratamento de feridas cutâneas. Para obtenção das nanocápsulas poliméricas foi utilizado uma metodologia de deposição interfacial de polímero pré-formado com uma fase orgânica de acetona e o óleo de *S. coronata*, obtido comercialmente contendo oitos diferentes ácidos graxos em sua composição. Ao final do processo de formulação, foram obtidas nanocápsulas com diâmetro médio de ca. 130 nm. Tanto o óleo de *S. coronata*, quanto as nanocápsulas foram testadas quanto ao potencial cicatrizante, ambos foram capazes de induzir uma aceleração da cicatrização de feridas induzindo o fechamento total da área da ferida no décimo dia após o início do tratamento.



**Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de  
Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT**

**Número do Processo:** BR 10 2022 003827 9

**Dados do Depositante (71)**

---

**Depositante 1 de 2**

**Nome ou Razão Social:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica

**CPF/CNPJ:** 24134488000108

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Jurídica:** Instituição de Ensino e Pesquisa

**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária

**Cidade:** Recife

**Estado:** PE

**CEP:** 50670-901

**País:** Brasil

**Telefone:** (81)2126 8959

**Fax:** (81)2126 8959

**Email:** patentes\_dine.propesq@ufpe.br

---

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/02/2022 às 11:49, Petição 870220017562

**Depositante 2 de 2**

**Nome ou Razão Social:** COOPERATIVA DE PRODUÇÃO DA REGIÃO DO PIEMONTE DA DIAMANTINA COOPES

**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica

**CPF/CNPJ:** 07587853000110

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Jurídica:** Cooperativa assim definida em lei

**Endereço:** Av. Ayrton Sena no 731-A São Luiz

**Cidade:** Capim Grosso

**Estado:** BA

**CEP:** 44965-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

**Dados do Pedido**

**Natureza Patente:** 10 - Patente de Invenção (PI)

**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** COMPOSIÇÃO À BASE DO ÓLEO DE LICURI (Syagrus coronata) PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS

**Resumo:** A presente invenção é referente ao processo de formulação de uma nanocápsula contendo o óleo de Syagrus coronata, para uso tópico no tratamento de feridas cutâneas. Para obtenção das nanocápsulas poliméricas foi utilizado uma metodologia de deposição interfacial de polímero pré-formado com uma fase orgânica de acetona e o óleo de S. coronata, obtido comercialmente contendo oitos diferentes ácidos graxos em sua composição. Ao final do processo de formulação, foram obtidas nanocápsulas com diâmetro médio de ca. 130 nm. Tanto o óleo de S. coronata, quanto as nanocápsulas foram testadas quanto ao potencial cicatrizante, ambos foram capazes de induzir uma aceleração da cicatrização de feridas induzindo o fechamento total da área da ferida no décimo dia após o início do tratamento.

**Figura a publicar:** 4

**PETICIONAMENTO ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/02/2022 às 11:49, Petição 870220017562

**Dados do Inventor (72)**

---

**Inventor 1 de 12****Nome:** PAULO HENRIQUE OLIVEIRA DE MIRANDA**CPF:** 05970897442**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Pesquisador**Endereço:** Rua Guilherme Pinto, 265, Graças**Cidade:** Recife**Estado:** PE**CEP:** 52011-210**País:** BRASIL**Telefone:** (87) 991 012287**Fax:****Email:** paulo.homiranda@ufpe.br**Inventor 2 de 12****Nome:** SIMEONE JÚLIO DOS SANTOS CASTELO BRANCO**CPF:** 06298743367**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Pesquisador**Endereço:** Avenida Aririzal, Condomínio D'Italy 4, bloco 2, apt 201, Cohama**Cidade:** São Luís**Estado:** MA**CEP:** 65067-197**País:** BRASIL**Telefone:** (99) 981 822201**Fax:****Email:** simeonecastelo@gmail.com**Inventor 3 de 12**

---

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/02/2022 às 11:49, Petição 870220017562

**Nome:** VITOR LOPES CHAGAS

**CPF:** 06139549396

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** 3ª Travessa do Vaticano, 27, QD 58B, Anjo da Guarda

**Cidade:** São Luís

**Estado:** MA

**CEP:** 65085-257

**País:** BRASIL

**Telefone:** (98) 987 162112

**Fax:**

**Email:** vitorlopes.ch@gmail.com

**Inventor 4 de 12**

**Nome:** RICARDO SÉRGIO DA SILVA

**CPF:** 10155704451

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Sítio Caçatuba, 730, Zona Rural

**Cidade:** Passira

**Estado:** PE

**CEP:** 55650-000

**País:** BRASIL

**Telefone:** (81) 998 22518

**Fax:**

**Email:** profricardosergio.bio@gmail.com

**Inventor 5 de 12**

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/02/2022 às 11:49, Petição 870220017562

**Nome:** WESLEY FELIX DE OLIVEIRA

**CPF:** 09678125420

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua Capixaba Quadra A7 N7, Ouro Preto

**Cidade:** Olinda

**Estado:** PE

**CEP:** 53330-520

**País:** BRASIL

**Telefone:** (81) 979 126188

**Fax:**

**Email:** wesley.felix@ufpe.br

**Inventor 6 de 12**

**Nome:** KÁTIA ALVES RIBEIRO

**CPF:** 02928265325

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Av. Ulisses Montarroyos, 4516, Candeias

**Cidade:** Jaboatão dos Guararapes

**Estado:** PE

**CEP:** 54450-080

**País:** BRASIL

**Telefone:** (81) 973 061319

**Fax:**

**Email:** katiabio1@yahoo.com.br

**Inventor 7 de 12**

**Nome:** PALOMA MARIA DA SILVA  
**CPF:** 10289516471  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Qualificação Física:** Pesquisador  
**Endereço:** Rua Lúcio Mendonça, Vera Cruz- Aldeia  
**Cidade:** Camaragibe  
**Estado:** PE  
**CEP:** 54789-110  
**País:** BRASIL  
**Telefone:** (81) 998 585543  
**Fax:**  
**Email:** paloma.mariasilva@ufpe.br

**Inventor 8 de 12**

**Nome:** JOÃO VICTOR DE OLIVEIRA ALVES  
**CPF:** 11189160420  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Qualificação Física:** Pesquisador  
**Endereço:** Av. Regina Lacerda, Jardim Atlântico  
**Cidade:** Olinda  
**Estado:** PE  
**CEP:** 53140-030  
**País:** BRASIL  
**Telefone:** (81) 994 164122  
**Fax:**  
**Email:** jv-bio@hotmail.com

**Inventor 9 de 12**

**Nome:** LUÍS CLÁUDIO NASCIMENTO DA SILVA

**CPF:** 06148249405

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua Cuma, Lote 8, Quadra 35, Residencial Maria Amalia, 1204,  
Renascença II

**Cidade:** São Luís

**Estado:** MA

**CEP:** 65075-700

**País:** BRASIL

**Telefone:** (98) 984 318133

**Fax:**

**Email:** luisclaudionsilva@yahoo.com.br

**Inventor 10 de 12**

**Nome:** BRUNO OLIVEIRA DE VERAS

**CPF:** 09077099409

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua Maria de Loures Pessoa, 450, José Américo

**Cidade:** João Pessoa

**Estado:** PB

**CEP:** 58074-076

**País:** BRASIL

**Telefone:** (83) 998 310052

**Fax:**

**Email:** bruno.veras@ufpe.br

**Inventor 11 de 12**

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/02/2022 às 11:49, Petição 870220017562

**Nome:** MARIA TEREZA DOS SANTOS CORREIA  
**CPF:** 13854755449  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Qualificação Física:** Pesquisador  
**Endereço:** Estrada das Ubaias, 332, Casa Forte  
**Cidade:** Recife  
**Estado:** PE  
**CEP:** 52061-080  
**País:** BRASIL  
**Telefone:** (81) 988 125659  
**Fax:**  
**Email:** mtscorreia@gmail.com

**Inventor 12 de 12**

**Nome:** MARCIA VANUSA DA SILVA  
**CPF:** 61277134472  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Qualificação Física:** Pesquisador  
**Endereço:** Rua João Alves de Souza, 371, Piedade  
**Cidade:** Jaboatão dos Guararapes  
**Estado:** PE  
**CEP:** 54400-600  
**País:** BRASIL  
**Telefone:** (81) 991 087390  
**Fax:**  
**Email:** marciavanusa@yahoo.com

**Documentos anexados**

---

| <b>Tipo Anexo</b>    | <b>Nome</b>              |
|----------------------|--------------------------|
| Procuração           | Procuração COOPES.pdf    |
| Relatório Descritivo | Relatório Descritivo.pdf |
| Reivindicação        | Reivindicações.pdf       |
| Desenho              | Desenhos.pdf             |
| Resumo               | Resumo.pdf               |

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/02/2022 às 11:49, Petição 870220017562

### Acesso ao Patrimônio Genético

- ☒ Declaração Positiva de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, realizado a partir de 30 de junho de 2000, e que foram cumpridas as determinações da Lei 13.123 de 20 de maio de 2015, informando ainda:

**Número da Autorização de Acesso:** A08E18B

**Acesso:**

**Data da Autorização de Acesso:** 31/10/2018

### Origem do material genético e do conhecimento tradicional associado, quando for o caso

Anacardium humile, Anacardium occidentale, Myracrodruon urundeuva, Schinopsis brasiliensis, Spondias tuberosa, Allamanda blanchetii, Aspidosperma pyrifolium, Syagrus coronata, Attalea speciosa, Handroanthus impetiginosus, Jacaranda rugosa, Tabebuia aurea, Commiphora leptophloeos, Cereus jamacaru, Cereus albicaulis, Tacinga palmadora, Cynophalla flexuosa, Monteverdia rigida, Buchenavia tetraphylla, Cnidoscolus quercifolius, Cnidoscolus urens, Croton adamantinus, Espécie, Croton blanchetianus, Croton argyrophyllus, Croton rudolphianus, Croton heliotropiifolius, Jatropha curcas, Jatropha mollissima, Sapium argutum, Amburana cearenses, Anadenanthera colubrina, Bauhinia acuruana, Bauhinia cheilantha, Dalbergia nigra, Enterolobium, ontortisiliquum, Erythrina velutina, Hymenaea courbaril, Hymenaea longifolia, Hymenaea martiana, Libidibia ferrea, Mimosa ophthalmocentra, Mimosa tenuiflora, Myroxylon peruiferum, Parkinsonia aculeata, Pityrocarpa moniliformis, Poincianella gardneriana, Poincianella microphylla, Poincianella pyramidalis, Senna lechiosperma, Senna obtusifolia, Senna occidentalis, Senna spectabilis, Pseudobombax simplicifolium, Pseudobombax marginatum, Algrizea minor, Algrizea macrochlamys, Eugenia brejoensis, Myrciaria tenella, Ximenia americana, Ziziphys joazeiro, Coutarea hexandra, Genipa americana, Tocoyena formosa, Manilkara rufula, Sideroxylon obtusifolium, Simarouba amara, Simaba ferruginea, Solanum agrarium, Vitex gardneriana, Eugenia stipitata, Eugenia gracillima, Myrciaria florinda, Polygala decumbens, Sida galheirensis, Apuleia leiocarpa, Byrsonima gardneriana, Piriqueta gualanensis, Ipomea brasiliana, Stylosanthes viscosa, Turnera hermannioides, Turnera melochioides, Turnera subulata, Harpochilus neesianus, Mimosa lewisii, Ouratea blanchetiana, Polygala boliviensis, Vismia guianensis, Hyptis fruticosa Hyptis fruticosa, Hyptis pectinata, Hyptis salzmännii, Lippia macrophylla, Turnera cearensis, Coleta da Flora da Caatinga que foram mencionadas nos questionários etnobotânicos.

### Declaração de veracidade

- ☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

### PETICIONAMENTO ELETRÔNICO

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/02/2022 às 11:49, Petição 870220017562



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

**EXAME PRELIMINAR**

**N.º do Pedido:** BR102022003827-9      **N.º de Depósito PCT:**  
**Data de Depósito:** 28/02/2022

O pedido atende formalmente as disposições legais, especialmente quanto ao Art. 19 da LPI e o Instrução Normativa nº 31/2013, estando apto a ser protocolado.

| Condições do Pedido                                                                                 | S | N |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| Requerimento de depósito com os campos obrigatórios preenchidos                                     | X |   |
| Idioma Português                                                                                    | X |   |
| Relatório Descritivo                                                                                | X |   |
| Reivindicações                                                                                      | X |   |
| PI e C – Apresenta desenhos citados ou não cita nem apresenta desenhos.<br>MU – Apresenta desenhos. | X |   |
| Resumo                                                                                              | X |   |
| Formatado no padrão exigido                                                                         | X |   |
| Valor correto de Recolhimento                                                                       | X |   |

Rio de Janeiro, 17 de março de 2022.

---

Aline Aimée Carneiro de Oliveira  
Mat. N° 1326227  
DIRPA / COSAP/SEFOR

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos indicam que a aplicação do óleo fixo de *Syagrus coronata* em feridas cutâneas possui potencial cicatrizante, este potencial está associado aos ácidos graxos presentes no óleo, uma vez que estes atuam em diferentes processos envolvidos no complexo sistema cicatrizante. E uma vez que a estudos prévios já publicados demonstram ausência de toxicidade por parte do óleo, o torna uma boa alternativa para desenvolvimento de produtos, como é o caso da nanocápsulas formulada que culminou no depósito de pedido de patente, visto que, tanto o óleo quanto as nanocápsulas foram capazes de encurtar o tempo de fechamento da ferida, o que torna o organismo menos exposto ao ambiente externo, como também um aumento na deposição de colágeno.

Vale ressaltar que *S. coronata* representa uma importante espécie para determinadas populações da Caatinga, visto que o extrativismo desta espécie é a principal fonte de renda de diversas famílias que habitam este bioma, portanto, o pedido de patente depositado em nome não só dos pesquisadores que desenvolveram a nanocápsulas, como também de uma das cooperativas que comercializam o óleo é fundamental para que ocorra valorização do produto, de modo que este atraia um maior investimento em pesquisas e tecnologias envolvidas em diversas etapas do processo de extrativismo de *S. coronata*.

## 6 SÚMULA CURRICULAR

1. SOUZA, Z.N.; **MIRANDA, P.H.O.**; SILVA, L.A.; SILVA, K.S.; SANTOS, J. A.A.; SILVA, R.S. Utilização de plantas medicinais do gênero *Caesalpinia* (Fabaceae) na cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. *PRINCIPIA* (JOÃO PESSOA), v. 59, p. 109, 2022.
2. LUNA, M.S.M.; COSTA, R.F.; ARAUJO, S.S.; ARAUJO, J.R.S.; **MIRANDA, P.H.O.**; OLIVEIRA, F.G.S.; VERAS, B.O.; HARAND, W.; SILVA, C.E.S.; CARVALHO, M.E.T.; SILVA, M.V.; BRASILEIRO-VIDAL, A.C. ; CORREIA, M.T.S. Chemical composition of *Libidibia ferrea* var. *ferrea* aqueous extract for antimicrobial purpose and cytogenotoxicity on human peripheral blood mononuclear cells. *SOUTH AFRICAN JOURNAL OF BOTANY JCR*, v. 148, p. 336-343, 2022.
3. **MIRANDA, P. H. O.**; FERNANDES, P. H. E. ; SILVA, K. T. ; ALCANTARA, L. F. M. ; BARBOSA, M. F. S. ; MARINHO, M. A. O. ; MARINHO, A. R. O. ; OLIVEIRA, W. F. ; CORREIA, M. T. S. ; SILVA, M. V. Anti-inflammatory and wound healing properties from Caatinga plant species: how they do it? - A literature review. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 11, p. e303111133844, 2022.
4. SILVA, K. S. ; OLIVEIRA, F. G. S. ; **MIRANDA, P. H. O.** ; SANTANA, E. S. ; SOUZA, Z. N. ; AMORIM, L. C. ; SILVA, R. S. . Phytotherapeutic properties of the *Caesalpinia* genus present in the Caatinga biome. *SCIENTIFIC ELECTRONIC ARCHIVES*, v. 14, p. 31-36, 2021.
5. SILVA, R. S. ; SANTOS, D. K. D. N. ; SOUSA, G. F. ; SOBRAL, M. A. ; **MIRANDA, P. H. O.** ; SOUSA, B. R. ; SILVA, P. A. ; GUSMAO, N. B. ; LIMA, G. M. S. ; NASCIMENTO, M. S. ; CRUZ FILHO, I. J. ; SILVA, T. D. ; LIMA NETO, R. G. ; MELO, C. M. L. . Antifungal and immunomodulatory activities from *Caesalpinia pulcherrima* extracts. *SCIENTIFIC ELECTRONIC ARCHIVES*, v. 14, p. 65-73, 2021.
6. BARBOSA, M.F.S.; **MIRANDA, P.H.O.**; SOUZA, C.A.; RAMOS, C.S.; MELO, A.L.; ROCHA, J.E.; BEZERRA, C.F.; COSTA, M.S.; VERAS, H.N.H.; COUTINHO, H.D.M.; MENEZES, I.R.A.; SARAIVA, R. Effect of hybrid combinations of *Erythroxylum revolutum* Mart. leaf ethanolic extract or alkaloid-enriched fraction with antibiotic drugs against multidrug-resistant bacteria strains. *Phytomedicine Plus*, v. 1, p. 100105-100105, 2021.
7. SILVA, R.S.; **MIRANDA, P.H.O.**; AMORIM, L.C.; FERNANDES, P.H.E.; AMARAL, E.V.F.; VERAS, B.O.; OLIVEIRA, F.G.S.; CORREIA, M.T.S. ; ALMEIDA, J.R.G.S.; SILVA, M.V. Emerging source of bioactive compounds from Arecaceae family: a systematic review. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 10, p. e426101018994, 2021.

8. SCOPEL, B. R. ; **MIRANDA, P. H. O.** ; SILVA, R. S. ; OLIVEIRA, J. V. A. ; VERAS, B. O. ; AMORIM, L. C. ; ROSA, M. M. ; BARBOSA, J. I. S. ; MELO, M. R. C. S. ; BEZERRA, R. S. ; SILVA, M. V. . Atividades biológicas e perfil químico de *Batis maritima* (Bataceae), uma espécie halófito com potencial para bioprospecção. *RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT*, v. 10, p. e391101623726, 2021.
  
9. SILVA, M. S. ; **MIRANDA, P. H. O.** ; MACIEL, P. M. C. ; SANTOS, R. L. S. ; SOUSA, K. M. O. ; BRITO, A. M. S. S. ; MENEZES, I. R. A. ; SARAIVA, R. A. . Efeito alelopático do extrato etanólico das folhas de *Caryocar coriaceum* Wittm. sobre a germinação e desenvolvimento inicial de plântulas de *Lactuca sativa* L.. *Revista Brasileira de Meio Ambiente*, v. 9, p. 40-47, 2021.
  
10. **MIRANDA, P. H. O.**; SILVA, G. C. ; AMORIM, L. C. ; VERAS, B. O. ; ALVES, J. V. O. ; ASSIS, C. R. D. ; ROSA, M. M. ; CORREIA, M. T. S. ; SILVA, M. V. . Atividades antioxidante e inibitória da acetil colinesterase do extrato das folhas de *Hymenaea rubriflora* / Antioxidant and acetylcholinesterase inhibition activity from *Hymenaea rubriflora* Ducke (Fabaceae) leaf extract. *Brazilian Applied Science Review*, v. 4, p. 3259-3268, 2020.
  
11. **MIRANDA, P. H. O.**; MACIEL, P. M. C. ; ALBUQUERQUE, Y. A. P. ; SILVA, M. S. ; SARAIVA, R. A. . Perfil químico e atividades biológicas do gênero *Caryocar*: Uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Meio Ambiente*, v. 7, p. 131-152, 2019.
  
12. MONTENEGRO, H.S.; ARAUJO, C. M. V. ; **MIRANDA, P. H. O.** A indicação oculta dos seres vivos. In: Mauro de Melo Júnior. (Org.). *Decifrando os sinais dos seres vivos*. 1ed.Recife: EDUFRPE, 2023, v. 1, p. 110-120.
  
13. SILVA, R.S.; SANTANA, S.L.; CARMO NETO, E.F.; SILVA, R.M.; LIMA, G.H.; PEREIRA, M.G.; AMORIM, L.C.; **MIRANDA, P.H.O.**; SILVA, L.A.; SANTANA, E.S.; SILVA, S.C.G.M. DESENVOLVIMENTO DE COLETORES RECICLÁVEIS:TRABALHANDO EDUCAÇÃO AMBIENTAL EM UMA ESCOLA MUNICIPAL DE PASSIRA - PE. In: Clécio Danilo Dias da Silva. (Org.). *Conservação e Meio Ambiente*. 1ed.Ponta Grossa: Atena Editora, 2021, v. , p. 291-299.
  
14. SILVA, R.S.; CARMO NETO, E.; SANTANA, S.L.; SILVA, L.A.; AMORIM, L. C.; **MIRANDA, P.H.O.**; NASCIMENTO, A.R.N.; Orozco, D.L.R. ; SILVA, R.M. DESAFIOS DO ENSINO A DISTÂNCIA EM TEMPOS DE PANDEMIA. *Deflagração de Ações voltadas à Formação Docente 2*. 1ed.: Atena Editora, 2021, v., p. 163-172.

## 7. REFERÊNCIAS

- Abdo, J.M.; Sopko, N.A.; Milner, S.M. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. **Wound medicine**. v. 28. 2020. 10 p.
- Albuquerque, U.P.; Melo, F.P.L. Socioecologia e Caatinga. **Ciência e cultura**. v. 70. 2018. p. 40-44.
- Alonso-Castro, A.J.; Serrano-Vega, R.; Gutiérrez, S.P.; Isiordia-Espinoza, M.A.; Solorio-Alvarado, C.R. Myristic acid reduces skin inflammation and nociception. **Journal of food biochemistry**. v. 46. 2021. 9 p.
- Altinoz, M.A.; Ozpinar, A.; Seyfried, T.N.; Caprylic (Octanoic) acid as a potential fatty acid chemotherapeutic for glioblastoma. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**. v. 159. 2020. 8 p.
- Amorim, E.L.C; Cruz, P.; Veras Filho, J.; Silva, I.C.S.; Costa, U.; Oliveira, J.; Medeiros, M.S.; Diniz, M.; Machado, K.; Xavier, A.C. Brazilian Caatinga: Phenolic contents, industrial and therapeutic applications. In: **Phenolic Compounds – Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications**. IntechOpen. Ed. 1. 2022. 452 p.
- Andrade, W.M.; Ramos, M.A.; Souto, W.M.S.; Bento-Silva, J.S.; Albuquerque, U.P.; Lima, E.L. A. Knowledge, uses and practices of the licuri palm (*Syagrus coronata* (Mart.) Becc.) around protected areas in northeastern Brazil holding the endangered species Lear's Macaw (*Anodorhynchus leari*). **Tropical Conservation Science**. v. 8. 2015. p. 893-911.
- Araujo, H.F.P.; Garda, A.A.; Silva, W.A.G.; Nascimento, N.F.F.; Mariano, E.F.; Silva, J.M.C. The Caatinga region is a system and not na aggregate. **Journal of arid environments**. v. 203. 2022. p. 104778.
- Aroucha, E. P. T. L.; Aroucha, M. L. **Boas Práticas de Manejo para o Extrativismo Sustentável do Licuri**. Brasília: Instituto Sociedade, População e Natureza, 2013.

Basto, S.R.L. **Formulação de enxaguatório bucal contendo emulsões a base de óleo fixo de *Syagrus coronata* (licuri): caracterização, avaliação antimicrobiana, toxicidade e het-cam.** Tese (doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Recife, 2017.

Benson, H.A.E. Skin structure, function and permeation. **In: Transdermal and topical drug delivery principles and practice.** John Wiley & Sons, online, 2012. p. 3-22.

Bessa, C.M.A.S.; Nascimento, R.S.; Alves, R.C.C.; Anselmo, J.M.; Silva, A.P.S.; Silva, A.G.; Lima, V.L.M.; Tavares, J.F.; Silva, L.C.N.; Silva, M.V.; Correia, M.T.S. *Syagrus coronata* seed oils have antimicrobial action against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of medicinal plants research.** v. 10. 2016. p. 310-317.

BFG. Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, v.66. 2015. p.1085-1113. 2015.

Bolzani, V.S.; Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. **Ciência e Cultura.** v. 68. 2016. p. 4-5.

Bondar, G. Importância econômica das palmeiras nativas do gênero *Cocos* nas zonas secas do interior baiano. **Boletim do Instituto Central de Fomento Econômico da Bahia.** v. 5. 1939. p. 1–16.

Campos, J.L.A.; Araujo, E.A.; Gaoue, O.G.; Albuquerque, U.P. Socioeconomic Factors and Cultural Changes Explain the Knowledge and Use of Ouricuri Palm (*Syagrus coronata*) by the Fulni-ô Indigenous People of Northeast Brazil. **Economic botany.** v. 73. n. 2. 2019. p. 187-199.

Cañedo-Dorantes, L.; Cañedo-Ayala, M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. **International journal of inflammation.** 2019. 15 p.

Cañedo-Dorantes, L.; Cañedo-Ayala, M. Skin acute wound healing: A comprehensive review. **International journal of inflammation.** 2019. 15 p.

Carletto, B.; Koga, A.Y.; Novatski, A.; Mainardes, R.M.; Lipinski, L.C.; Farago, P.V. Ursolic acid-loaded lipid-core nanocapsules reduce damage caused by estrogen deficiency in wound healing. **Colloids and surface B: Biointerfaces**. v. 203. 2021. 10 p.

Carvalho, A.; Ferreira, J.A.; Santos, M.H.S.; Souza, J. **Manual do licuri-** Programa CONCA: Sustentabilidade, Saberes e Sabores da Caatinga. Editora Áttema, Salvador. 2016. 100 p.

Cavalcanti, M.C.B.T.; Campos, L.Z.O.C.; Sousa, R.S.; Albuquerque, U.P. Pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm., Caryocaraceae) oil production: A strong economically influenced tradition in the Araripe region, northeastern Brazil. **Ethnobotany Research & Applications**. v. 14. 2015. p. 437-452.

Chen, X.; Zhao, X.; Deng, Y.; Bu, X.; Ye, H.; Guo, N. Antimicrobial potential of myristic acid against *Listeria monocytogenes* in milk. **The journal of antibiotics**. v. 72. 2019. p. 298-305.

Chen, L.; Pan, Z.; Zhu, J.; Mao, Y.; Sun, J. Novel fabrication of dual nanoparticle loaded-co-polymeric dressing for effective healing efficiency in wound care after fracture surgery. **Journal of biomaterial science, polymer edition**. v. 32. 2021. p. 2009-2027.

Cicka, D.; Quave, C. Bioprospecting for pharmaceuticals: an overview and vision for future access and benefit sharing. In: **Medicinal plants**. Springer, Cham. 2019. p. 17-34.

David, B.; Wolfender, J.; Dias, D.A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. **Phytochemistry reviews**. v. 14. 2015. p. 299-315.

Diniz, R.M.; Fernandes, T.G.F.; Mendonça, J.S.P.; Silva, L.S.; Saminez, W.F.S.; Oliveira, P.V.; Amorim, E.A.F.; Figueiredo, C.S.S.; Bezerra Filho, C.M.; Correia, M.T.S.; Silva, M.V.; Sousa, J.C.S.; Zagmignan, A.; Silva, L.C.N. Antimicrobial and anti-inflammatory effects of *Eugenia brejoensis* essential oil in mice wounds infected by *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in pharmacology**. 2022. 8 p.

Dubo, A.B.; Dawud, F.A.; Umar, I.A.; Alex, E.A.; Baiyekusi, S.; Farra'u, U. Lauric acid alleviates inflammation and structural changes in the lungs of type II diabetic male wistar rats. **Journal of African association of physiological sciences**. v. 7. 2019. p. 88-96.

Egbuna, C.; Nadia, S.; Jabeen, N.S. Pharmacognosy and prehistoric uses of medicinal plants. **In: Phytochemistry**. 1 ed. Apple Academic Press, New York. 2018. 14 p.

Falanga, V.; Isseroff, R.R.; Soulika, A.M.; Romanelli, M.; Margolis, D.; Kapp, S.; Granick, M.; Harding, K. Chronic wounds. **Nature reviews disease primers**. v. 8. 2022. 50.

**Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: < <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >. Acesso em: 05 dez. 2022.

Flores, F.C.; Lima, J.A.; Silva, C.R.; Benvegnu, D.; Ferreira, J.; Burger, M.; Beck, R.C.R.; Rolim, C.M.B.; Rocha, M.I.U.M.; Veiga, M.L.; Silva, C.B. Hydrogels containing nanocapsules and nanoemulsion of tea tree oil provide antiedematogenic effect and improved skin wound healing. **Journal of nanoscience and nanotechnology**. v. 15. 2015. p. 800-809.

Gibbons, G.W. Graftix<sup>®</sup>, a Cryopreserved Placental Membrane, for the Treatment of Chronic/Stalled Wounds. **Advances in Wound Care**. v. 4. 2015. p. 534 –544.

Gonzalez, A.C.D.O.; Andrade, Z.D.A.; Costa, T.F.; Medrado, A.R.A.P. Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 91. 2016. p. 614–620.

GUIMARÃES, J.S.; SHIOSAKI, R.K.; MENDES, M.L.M. Licuri (*Syagrus coronata*): Características, importâncias, potenciais e perspectivas do pequeno coco do Brasil. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**. v. 58. 2021. p. 169-192.

Guo, S.; DiPietro, L.A. Factors affecting wound healing. **Journal of dental research**. v. 89. n. 3. 2010. p. 219-229.

Gupta, A.; Cheepurupalli, L.; Vigneswaran, S.; Rathore, S.S.; Mohan, S.S.; Ramakrishnan, J. *In vitro* and *in silico* investigation of caprylic acid effect on multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* biofilm. **Journal of biomolecular structure and dynamic**. v. 38. 2020. p. 616-624.

Huang, C.B.; George, B.; Ebersole, J.L.; Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. **Archives of oral biology**. v. 55. 2010. p. 555-560.

Huang, J.; Heng, S.; Zhang, W.; Liu, W.; Liu, Y.; Xia, T.; Ji, C.; Zhang, L. Dermal extracellularmatrix molecules in skin development, homeostasis, wound regeneration, and diseases. **Seminars in Cell & Development Biology**. v. 128. 2022. p. 137-144.

Huss, F.R.; Nyman, E.; Gustafson, C.J.; Gisselält, K.; Liljensten, E; Kratz, G. Characterization of a new degradable polymer scaffold for regeneration of the dermis: in vitro and in vivo human studies. **Organogenesis**. v. 4. 2008. p. 195–200.

Huynh, N.T.; Passirani, C.; Saulnier, P.; Benoit, J.P. Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine. **International journal of pharmaceutics**. v. 379. 2009. p. 201-209.

Janik-Hakuza, M.; Szafraniec-Szczesny, J.; Kamninski, K.; Odrobinska, J.; Zapotoczny, S. Uptake and *in vitro* anticancer activity of oleic acid delivered in nanocapsules stabilized by amphiphilic derivatives of hyaluronic acid chitosan. **International journal of biological macromolecules**. v. 164. 2020. p. 2000-2009.

Jozwiak, M.; Filipowska, A.; Fiorino, F.; Struga, M. Anticancer activities of fatty acids and their heterocyclic derivatives. **European journal of pharmacology**. v. 871, 2020. 13 p.

Kim, H.S.; Sun, X.; Lee, J.; Kim, H.; Fu, X.; Leong, K. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. **Advanced drug delivery reviews**. 2019. v. 146. p. 209-239.

Koob TJ, Lim JJ, Massee M, Zabek N, Rennert R, Gurtner G, Li WW. Angiogenic properties of dehydrated human amnion/chorion allografts: therapeutic potential for soft tissue repair and regeneration. **VascularCell**. v. 6. 2014. 13 p.

Lima, A.L.; Gratieri, T.; Cunha-Filho, M.; Gelfuso, G.M. Polymeric nanocapsules: a review on design and production methods for pharmaceutical purpose. **Methods**. v. 199. 2022. p. 54-66.

Liu, P.; Chernyshov, A.; Najdi, T.; Fu, Y.; Dickerson, J.; Sandmeyer, S.; Jarboe, L. Membrane stress caused by octanoic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. **Applied microbiology and biotechnology**. v. 97. 2013. p. 3239-3251.

Macedo, G.H.R.V.; Chagas, V.L.; Santos, M.H.C.; Santos, G.D.C.; Bazan, J.M.N.; Zagmignam, A.; Carvalho, E.M.; Miranda, R.C.M.; Teixeira, C.S.; Silva, L.C.N. Development and characterization of alginate-derived crosslinked hydrogel membranes incorporated with ConA and gentamicin for wound dressing applications. **Biochemical Engineering Journal**. v. 187. 2022. p. 108664.

Meili, L.; Silva, T.S.; Henrique, D.C.; Soletti, J.I.; Carvalho, S.H.V.; Fonseca, E.J.S.; Almeida, A.R.F.; Dotto, G.L. Ouricuri (*Syagrus coronata*) fiber: a novel biosorbent to remove methylene blue from aqueous solutions. **Water science & technology**. v. 75. 2017. p. 106-114.

Modarresi, M.; Farahpour, M.; Baradaran, B. Topical application of *Mentha piperita* essential oil accelerates wound healing in infected mice model. **Inflammopharmacology**. v. 27. 2018. p. 531-537.

Monika, P.; Chandraprabha, M.N.; Rangarajan, A.; Waiker, P.V.; Murthy, K.N.C. Challenges in healing wound: role of complementary and alternative medicine. **Frontiers in nutrition**. v. 8. 2022. 13 p.

Mourabarak, A. A.; Joumaa, M.E.; Slika, L.; Patra, D.; Borjac, J. Curcumin Polyallyl hydrocarbon Nanocapsules Potently Suppress 1,2 Dimethylhydrazine Induced Colorectal Cancer in Mice by Inhibiting Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. **Bionanoscience**. v. 11. n. 2. 2021. p. 518-525.

Na, Y.; Woo, J.; Choi, W.I.; Lee, J.H.; Hong, J.; Sung, D.  $\alpha$ -Tocopherol-loaded reactive oxygen species-scavenging ferrocene nanocapsules with high antioxidant efficacy for wound healing. **International journal of pharmaceutics**. v. 596. 2021. 9 p.

Neto, E.M. de F.L., Santos, S.V. dos, Júnior, W.S.F.. Does Climatic Seasonality of the Caatinga Influence the Composition of the Free lists of Medicinal Plants? A Case Study. **Ethnobiology Letters**. v. 12. 2021. p. 44-54.

Nevin, K., & Rajamohan, T. Effect of topical application of virgin coconut oil on skin components and antioxidant status during dermal wound healing in young rats. **Skin Pharmacology and Physiology**. v. 23. 2010. p.290–297.

Noblick, L.R. A revision of the genus *Syagrus* (Arecaceae). **Phytotaxa**. v. 294. 2017. p. 001-262.

Oliveira, A.D.; Barbosa, K.S.; Saab, D.B.P.; Lourenço, D.M.R.; Cunha, L.F.R.; Zung, S. Perfil de segurança de formulação anti-inflamatória tópica de *Cordia verbanacea*: dados do mundo real. **Brazilian journal of health review**. v. 4. n. 6. 2021. p. 27600 – 27613.

Osman, A. Coconut (*Cocos nucifera*) oil. In: **Fruit Oils: Chemistry and Functionality**. Springer Nature, Suíça. 2019. p. 209-221.

Parenteau N. Skin: the first tissue-engineered products. **Scientific American**. v. 280. 1999. p. 83-84.

Petrovska, B.B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy review**. v. 6. 2012. 5 p.

Pinilla, C.M.B.; Reque, P.M.; Brandelli, A. Effect of oleic acid, cholesterol, and octadecylamine on membrane stability of freeze-dried liposomes encapsulating natural antimicrobials. **Food and Bioprocess Technology**. v. 13. 2020. p. 559-610.

Pinto, N.C., Cassini-Vieira, P., Souza-Fagundes, E.M., Barcelos, L.S., Castañón, M.C., Scio, E.J. *Pereskia aculeata* (Miller) leaves accelerate excisional wound healing in mice. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 194. 2016. p. 131-136.

Pires, J.; Cargnin, S.T.; Costa, S.A.; Sinhorin, V.D.G.; Damazo, A.S.; Sinhorin, A.P.; Bicudo, R.C.; Cavaleiro, L.; Valladão, D.M.S.; Pohlmann, A.R.; Guterres, S.S.; Ferrarini, S.R. Healing of dermal wounds property of *Caryocar brasiliense* oil loaded polymeric lipid-core nanocapsules: formulation and *in vivo* evaluation. **European journal of pharmaceutical sciences**. v. 150. 2020. 9 p.

Poletto, F.S.; Beck, R.C.R.; Guterres, S.S.; Pohlmann, A.R. Polymeric Nanocapsules: concepts and applications. **In: Nanocosmetics and nanomedicines new approaches for skin care**. Editors: Ruy Beck, Silvia Guterres e Adriana Pohlmann. Springer Links, Heidelberg. 1 ed. 2011. p. 49-68.

Potenza, M.A.; Montagnani, M.; Santacroce, L.; Charitos, I.A.; Bottalico, L. Ancient herbal therapy: a brief history of *Panax ginseng*. **Journal of ginseng research**. 2022. 7 p.

Prasath, K.G.; Alexpandi, R.; Parasuraman, R.; Pavithra, M.; Ravi, A.V.; Pandian, S.K. Anti-inflammatory potential of myristic acid and palmitic acid synergism against systemic candidiasis in *Danio rerio* (Zebrafish). **Biomedicine & pharmacotherapy**. v. 133. 2021. 16 p.

Pratisinis, H.; Mavrogonatou, E.; Kletsas, D. Scarless wound healing: from development to senescence. **Advanced drug delivery reviews**. v. 146. 2019. p. 325-343.

Razera, M.L. **Palmeira do sertão: Caracterização da cadeia produtiva do licuri (*Syagrus coronata*) em regiões da Bahia**. Monografia (graduação em engenharia florestal). Dois vizinhos – PR. 2021. 108 p.

Riberio, D.M.L.; Júnior, A.R.C.; Macedo, G.H.R.V.; Chagas, V.L.; Silva, L.S.; Cutrim, B.S.; Santos, D.M.; Soares, B.L.L.; Zahmignam, A.; Miranda, R.C.M.; Albuquerque, P.B.S.; Silva, L.C.N. Polysaccharide-based formulations for healing of skin-related wound infections: Lessons from animal models and clinical trials. **Biomolecules**. v. 10. 2020. p. 63.

Rippa, A.L.; Kalabusheva, E.P.; Vorotelyak, E.A. Regeneration of dermis: Scarring and cells involved. **Cells**. v. 8. 2019. 30 p.

Rocha, L.P.B.; Alves, J.V.O.; Aguiar, I.F.S.; Silva, F.H.; Silva, R.L.; Arruda, L.G.; Filho, E.J.N.; Barbosa, B.V.D.R.; Amorim, L.C.; Silva, P.M.; Silva, M.V. Use of medicinal plants: History and relevance. **Research, Society and Development**. v. 10. n. 10. 2022. p. e44101018282.

Rocha, L.P.B.; Alves, J.V.O.; Aguiar, I.F.S.; Silva, F.H.; Silva, R.L.; Arruda, L.G.; Nascimento Filho, E.J.; Barbosa, B.V.D.R.; Amorim, L.C.; Silva, P.M.; Silva, M.V. Use of medicinal plants: history and relevance. **Research, society and development**. v. 10. 2022. 11 p.

Rodrigues, I.A.; Alviano, D.S.; Gomes, M.T.; Silva, D.O.; Antoniassi, R.; Silva, A.J.R.; Bizzo, H.R.; Alviano, C.S.; Vermelho, A.B.; Rosa, M.S.S. *In vitro* anti-*Leishmania amazonenses* activity of the polymeric procyanidin-rich aqueous extract from *Syagrus coronata*. **Journal of medicinal plants research**. v. 5. 2011. p. 3781-3790.

Rodrigues, L.L.O.; Oliveira, A.C.L.; Tabrez, S.; Shakil, S.; Khan, M.I.; Asghar, M.N.; Matias, B.D.; Batista, J.M.A.S.; Rosal, M.M.; Lima, M.M.D.F.; Gomes, S.R.F.; Carvalho, R.M.; Moraes, G.P.; Alencar, M.V.O.B.; Islam, M.T.; Melo-Cavalcante, A.A.C. Mutagenic, antioxidant and wound healing properties of *Aloe vera*. **Journal of ethnopharmacology**. v. 227. 2018. p. 191-197.

Rodrigues, M.; Kosaric, N.; Bonham, C.A.; Gurtner, G.C. Wound Healing: A cellular perspective. **Physiological reviews**. v. 99. 2019. p. 665-706.

Rognoni, E.; Pisco, A.O.; Hiratsuka, T.; Sipila, K.H.; Belmonte, J.M.; Mobasseri, S.A.; Philippos, C.; Dilão, R.; Watt, F.M. Fibroblast state switching orchestrates dermal maturation and wound healing. **Molecular systems biology**. v. 14. 2018. 20 p.

Rufino, M.U.L.; Costa, J.T.M.; Silva, V.A.; Andrade, L.H.C. Knowledge and use of ouricuri (*Syagrus coronata*) and babaçu (*Orbignya phalerata*) em Buíque, Pernambuco state, Brazil. **Acta botânica brasílica**. v. 22. 2008. p. 1141–1149.

Sales-Campos, H.; Souza, P.R.; Peghini, B.C.; Silva, J.S.; Cardoso, C.R. Na overviewof the modulatory effects of oleic acid in health and disease. **Mini reviews in Medicinal chemistry**. v. 13. 2013. 10 p.

Santos, B.S.; Bezerra Filho, C.M.; Nascimento Junior, J.A.A.; Brust, F.R.; Bezerra-Silva, P.C.; Rocha, S.K.L.; Krogfelt, K.A.; Navarro, D.M.A.F.; Correia, M.T.S.; Napoleão, T.H.; Silva, L.C.N.; Macedo, A.J.; Silva, M.V.; Paiva, P.M.G. Anti-staphylococcal activity of *Syagrus coronate* essential oil: biofilm eradication and *in vivo* action on *Galleria mellonella* infection model. **Microbial pathogenesis**. v. 131. 2019. p. 150-157.

Santos, G.E.S.; Ide, A.H.; Duarte, J.L.S.; McKay, G.; Silva, A.O.S.; Meili, L. Adsorption of anti-inflammatory drug diclofenac by MgAl/layered double hydroxide supported on *Syagrus coronate* biochar. **Powder Technology**. v. 364. 2020. p. 229-240.

Santos, J.A.A.; Silva, J.W.; Santos, S.M.; Rodrigues, M.F.; Silva, C.J.A.; Silva, M.V.; Correia, M.T.S.; Albuquerque, J.F.; Melo, C.M.L.; Silva, T.G.; Martins, R.D.; Aguiar Júnior, F.C.; Ximenes, R.M. In vitro and In vivo wound healing and anti-inflammatory activities of babassu oil (*Attalea speciosa* Mart. Ex spreng., Arecaceae). **Evidence-based complementary and alternative medicine**. v. 2020. 10 p.

Santos, M.G.; Oliveira, M.T.; Figueiredo, K.V.; Falcão, H.M.; Arruda, E.C.P.; Alemida-Cortez, J.; Sampaio, E.V.S.B.; Ometto, J.P.H.B.; Menezes, R.S.C.; Oliveira, A.F.M.; Pompelli, M.F.; Antonino, A.C.D. Caatinga, the Brazilian dry tropical forest: can it tolerate climate changes?. **Theoretical and experimental plant physiology**. v. 26. 2014. p. 83-99.

Sayyedrostami, T.; Pournaghi, P.; Vosta-Kalaei, S.E.; Zangeneh, M.M. Evaluation of the wound healing activity of *Chenopodium botrys* leaves Essential Oil in rats (a short-term study). **Journal of essential oil bearing plants**. v. 21. 2018. p. 164-174.

Selvados, P.P.; Nellore, J.; Ravindran, M.B.; Sekar, U.; Tippabathani, J. Enhancement of antimicrobial activity by liposomal oleic acid-loaded antibiotics for

the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Artificial Cells, nanomedicine, and biotechnology**. v. 46. 2018. p. 268-273.

Sheela, D.L.; Narayanankutty, A.; Nazeem, P.A.; Raghavamenon, A.C.; Muthangaparambil, S.R. Lauric acid induce cell death in colon cancer cells mediated by the epidermal growth factor receptor downregulation: an in silico and in vitro study. **Human & experimental toxicology**. v. 38. 2019. p. 753-761.

Silva, J.M.C.; Barbosa, L.C.F.; Leal, I.R.; Taberelli, M. The Caatinga: Understanding the challenges. In: **Caatinga: The largest tropical dry forest region in South America**. 1 ed. Springer Charm. p. 3-19.

Silva, J.R., Burger, B., Kühl, C.M.C., Candreva, T., dos Anjos, M.B.P., Rodrigues, H.G.. Wound healing and omega-6 fatty acids: From inflammation to repair. **Mediators of Inflammation**. 2018. 17 p.

Silva, R.S.; Miranda, P.H.O.; Amorim, L.C.; Fernandes, P.H.E.; Amaral, E.V.F.; Veras, B.O.; Oliveira, F.G.S.; Correia, M.T.S.; Almeida, J.R.G.S.; Silva, M.V. Emerging source of bioactive compounds from Arecaceae Family: a systematic review. **Research, Society and development**. v. 10. 2021. p. e426101018994.

Soares, K.P.; Lorenzi, H.; Vianna, S.A.; Leitman, P.M.; Heiden, G.; Moraes R., M.; Martins, R.C.; Campos-Rocha, A.; Sant'Anna-Santos, B.F. *Arecaceae in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB53>>. Acesso em: 29 dez. 2022

Souza, T.G.S.; Silva, M.M.; Feitoza, G.S.; Alcantara, L.F.M.; Meykson, A.S.; Oliveira, A.M.; Aguiar, J.C.R.O.F.; Navarro, D.M.A.F.; Junior, F.C.A.A.; Silva, M.V.; Chagas, C.A. Biological Safety of *Syagrus coronate* (Mart.) Becc. Fixed oil: cytotoxicity, acute oral toxicity, and genotoxicity studies. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 272. 2021. 8 p.

Staub, P.O.; Casu, L.; Leonti, M. Back to the roots: a quantitative survey of herbal drugs in Dioscorides' De Materia Medica (ex Mathioli, 1568). **Phytomedicine**. v. 23. 2016. p. 1043-1052.

Tabarelli, M.; Leal, I.R.; Scarano, F.R.; Silva, J.M.C. Caatinga: legado, trajetória e desafios rumo à sustentabilidade. **Ciência e cultura**. v. 70. 2018. p. 25-29.

Tarhini, M.; Badri, W.; Greige-Gerges, H.; Fessi, H.; Elaissari, A. Nanoparticles/nanoplatform to carry and deliver the drug molecules to the target site. **In: Drug delivery and therapeutic systems**. Editor: Eric Chappel. Academic Press. 2020. p. 249-266.

Teller P.; White, T.K. The physiology of wound healing: injury through maturation. **Perioperative nursing clinics**. v. 6. n. 2. 2011. p. 159-170.

Tomlinson, T.R.; Akerele, O. **Medicinal Plants: their role in health and biodiversity**. PENN: University of Pennsylvania Press, Philadelphia. 2015, 240 p.

Verde, M.E.Q.L.; Ferreira-Junior, A.E.C.; Barros-Silva, P.G.; Miguel, E.C.; Mathor, M.B.; Lima-Junior, E.M.; Moraes-Filho, M.O.; Alves, A.P.N.N. Nile tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) for burn treatment: ultrascrutural analysis and quantitative assessment of collagen. **Acta histochemica**. v. 123. n. 6. 2021. 8 p.

Wang, X.; Balaji, S.; Steen, E.; Li, H.; Rae, M.; Blum, A.J.; Miao, Q.; Butte, M.J.; Bollyky, P.L.; Keswani, S.G. T lymphocytes attenuate dermal scarring by regulating inflammation, neovascularization, and extracellular matrix remodeling. **Advances in wound care**. v. 8. n. 11. 2019. p. 527-537.

Zaidi, A.A.; Khan, M.A.; Shahreyar, Z.A.; Ahmed, H. Lauric acid: its role in behavioral modulation, neuro-inflammatory and oxidative stress markers in haloperidol induced Parkinson's disease. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**. 33. 2020. p. 755-763.

Zaidi, Z.; Lanigan, S.W. Skin: structure and function. **In: Dermatology in clinical practice**. Springer, London, 2010. p. 1-15.

Zhang, X.; Xue, C.; Xu, Q.; Zhang, Y.; Li, H.; Li, F.; Liu, Y.; Guo, C. Caprylic acid suppresses inflammation via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling and improves atherosclerosis in ApoE-deficient mice. **Nutrition & Metabolism**. v. 40. 2019. 16 p.

Zhou, H.; Urso, C.J.; Jadeja, V. Saturated fatty acids in obesity-associated inflammation. **Journal of inflammation research**. v. 13. 2020. p. 1-14.

# ANEXO A

## PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UNIVERSIDADE CEUMA

UNIVERSIDADE CEUMA – UNICEUMA  
REITORIA  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Nº 03/21

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada: “ANÁLISE DOS EFEITOS DO TRATAMENTO TÓPICO COM PRODUTOS DERIVADOS DE PLANTAS EM MODELOS DE INFECÇÃO CUTÂNEA INDUZIDAS EM ANIMAIS DIABÉTICOS”, Protocolo n. 24/21, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Luis Claudio Nascimento da Silva, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UniCEUMA) da Universidade CEUMA, na reunião realizada em 11/06/2021.

We certify that the proposal: "ANALYSIS OF THE EFFECTS OF TOPICAL TREATMENT WITH PLANT-DERIVED PRODUCTS ON SKIN INFECTION MODELS INDUCED IN DIABETIC ANIMALS", Protocol n. 24/21, under the responsibility of Prof. Dr. Luis Claudio Nascimento da Silva, which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, sub phylum Vertebrata (except humans beings) for scientific research purposes (or teaching) - is in accordance with Law No. 11,794, of October 8, 2008, Decree No. 6.899, of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animals Use of the University CEUMA (CEUA - UniCEUMA), in meeting of 06/11/2021.

### PROPOSTA

FINALIDADE: Pesquisa ÁREA: Microbiologia

VIGÊNCIA: 01/08/2021 a 31/07/2024

### ANIMAIS

ESPÉCIE: Camundongos RAÇA/LINHAGEM: Swiss (*Mus musculus*)

SEXO: Macho / Fêmea IDADE: 8 - 12 semanas PESO: 20-40g 270

LOCAL DE ORIGEM: Biotério Central da Universidade CEUMA

LOCAL DE EXPERIMENTAÇÃO: Biotério Central da Universidade CEUMA

São Luis, 11 de junho de 2021.

*Eduardo M. de Sousa*

Prof. Dr. Eduardo Martins de Sousa  
Coordenador da Comissão de Ética no uso de Animais – CEUA

## ANEXO B

### PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências  
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n  
50670-420 / Recife - PE - Brasil  
Fones: 2126 8842  
ceua@ufpe.br

Recife, 24 de setembro de 2021

Ofício nº68/21

#### Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Prof. Márcia Vanusa da Silva  
Departamento de Bioquímica  
Centro de Biociências  
processo nº0063/2020

Certificamos que a proposta intitulada “Investigação do potencial anti-inflamatório, antinociceptivo e antipirético do óleo fixo de sementes de *syagrus schizophylla* (mart.) glassman em modelos experimentais in vivo”, registrado com o nº0063/2020 sob a responsabilidade da Prof. Márcia Vanusa da Silva envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 31/08/2021

|                                     |                                                                       |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Finalidade                          | ( ) Ensino (x) Pesquisa Científica                                    |
| Vigência da autorização             | 05/09/2021 a 05/03/2022                                               |
| Espécie/linhagem/raça               | Camundongo heterogênico                                               |
| Nº de animais                       | 161                                                                   |
| Peso/Idade                          | 30-35g /10-12                                                         |
| Sexo                                | Macho ( 125) e Fêmea (36)                                             |
| Origem: Biotério de Criação         | Biotério do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)          |
| Destino: Biotério de Experimentação | Biotério experimentação animal do Departamento de Bioquímica da UFPE. |

Atenciosamente

  
Prof. Sebastião R. F. Silva  
Presidente CEUA/UFPE  
SIAPE 2345691



## ANEXO C

### Submissão de artigo a Journal of ethnopharmacology

#### Journal of Ethnopharmacology

#### Validation of ethnomedicinal usage of the fixed oil obtained from *Syagrus coronata* (Mart.) Becc. and polymeric nanocapsules loaded with the oil for cutaneous wound healing

--Manuscript Draft--

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Manuscript Number:</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Article Type:</b>         | Research Paper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Keywords:</b>             | Wound healing; Natural products; Fatty acids; Nanocapsules, Licuri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Corresponding Author:</b> | Paulo Henrique Oliveira de Miranda<br>Universidade Federal de Pernambuco<br>Recife, BRAZIL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>First Author:</b>         | Paulo Henrique Oliveira de Miranda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Order of Authors:</b>     | Paulo Henrique Oliveira de Miranda<br>Lucas Felipe de Melo Âlcantara<br>Simeone Júlio dos Santos Castelo Branco<br>Daniela Lana Tommasi Schmitt<br>Lucas dos Santos Silva<br>Izadora Souza Soeiro Silva<br>Júlio César Oliveira Farias de Oliveira Farias de Aguiar<br>Ricardo Sérgio da Silva<br>Kátia Alves Ribeiro<br>Karina Paese<br>Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro<br>Maria Tereza dos Santos Correia<br>Luís Cláudio Nascimento da Silva<br>Márcia Vanusa da Silva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Abstract:</b>             | <p><i>Syagrus coronata</i> (Mart.) Becc., known as Licuri, is a palm tree species endemic to Brazil and with exclusive occurrence on the Caatinga biome. From its seeds is obtained an oil with nutritive and economic relevance, and it is applied in folk medicine for cutaneous wound treatment. With that in mind, the aim of the present work was to evaluate the wound healing activity from the fixed oil obtained from <i>Syagrus coronata</i> seeds (OFSC), in a in vivo model. The OFSC was obtained commercially from the Cooperative known as COOPES (Cooperativa de Produção da Região do Piemonte da Diamantina), and was characterized by Gas Chromatography attached to Mass Spectrometer. As for the nanocapsules formulation, an oil deposition in pre-formed polymer (Eudegrat RS100®) was performed. The wound healing activity was evaluated through the cutaneous wounds in the back of female Swiss mice, with daily topical application of 20 µL doses of the OFSC in different concentration (10%, 25%, and 100%), the formulated nanocapsules, commercial lotion (Derssani) as positive control, and the solvent DMSO (at 2%) as negative control. The treatment lasted for 15 days. The phytochemical analysis revealed the presence of eight different compounds, with lauric acid being the major compound (44%), followed by myristic acid (14%), and oleic acid (12%). The polymeric nanocapsules presented a D4,3 value of <math>135 \pm 3</math> nm, PDI of <math>0.138 \pm 0.009</math>, span in the order of <math>0.975 \pm 0.001</math>, and positive surface. As for the wound healing activity, the OFSC at 25% and 100%, as well the nanocapsules, were able to induce the complete wound closure at the 10th day of the experiment, while the positive control and OFSC 10% achieved this mark in the 12 and 14th day respectively. Even though the negative control showed apparently full closure at the 15th, the histological analysis revealed the absence of epidermal and derma continuities, As for</p> |