

GEL DE QUITOSANA CONTENDO EXTRATO DE *Anacardium occidentale* PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS EM PACIENTES DIABÉTICOS

Adeilson Pereira da Silva¹;

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0000-0002-6985-531X>

Ana Beatriz Almeida de Sousa Silva²;

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0000-0002-5376-021X>

Aline Dantas Ribeiro³;

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0009-0006-2708-4592>

Adrielle Lima Costa⁴;

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0009-0007-6012-6501>

Ana Carolina Ferreira de Araújo⁵;

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0009-0005-8392-7585>

Anna Inês de Farias Silva⁶;

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0000-0002-2818-3983>

Carlos Wesllen Soares Cassimiro⁷;

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0009-0003-0746-4000>

Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado⁸.

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba.

<https://orcid.org/0000-0003-3783-6736>

RESUMO: Os pacientes diabéticos apresentam mecanismo de cicatrização de feridas lenta, além das infecções serem responsáveis por aumentar ainda mais as chances de amputações de membros e conseqüentemente a morte desses indivíduos. Entretanto, os tratamentos disponíveis no mercado para estes pacientes se mostram ineficazes e muitas vezes de alto custo, tornando-se necessário a busca de novas formulações terapêuticas que utilizem materiais que sejam eficientes e baratos. Assim, a partir das propriedades benéficas encontradas na quitosana e no cajueiro, o objetivo do nosso trabalho foi desenvolver um gel à base de quitosana contendo extrato de cajueiro, visando o tratamento de feridas diabéticas. O gel foi elaborado empregando o uso do ácido acético para dissolução da quitosana, com agitação magnética de 24 horas, e com consecutiva incorporação do extrato. Foram feitas análises físico-químicas, avaliando características organolépticas, pH, viscosidade, densidade, solubilidade e espalhabilidade, e controle microbiológico empregando a contagem em placa pelo Método de Profundidade. Os resultados evidenciaram que a formulação se apresentou viscosa e sem bolhas, apresentando também pH de 4,21, o que é compatível com o pH da pele. O gel se apresentou solúvel em água e insolúvel em álcool e com uma boa espalhabilidade, e o valor da densidade foi de 1g/cm³. O controle microbiológico foi realizado utilizando os meios de cultura adequados para fungos e bactérias, e analisando as placas foi possível observar que a amostra não estava contaminada. Portanto, os resultados obtidos evidenciam que o gel desenvolvido apresentou propriedades adequadas, apresenta-se como uma proposta inovadora no tratamento das feridas em diabéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes. Quitosana. Cajueiro.

CHITOSAN GEL CONTAINING *Anacardium occidentale* EXTRACT FOR THE TREATMENT OF WOUNDS IN DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT: Diabetic patients have a slow wound healing mechanism, in addition to infections being responsible for further increasing the chances of limb amputations and consequently the death of these individuals. However, the treatments available on the market for these patients are ineffective and often costly, making it necessary to search for new therapeutic formulations that use materials that are efficient and inexpensive. Thus, based on the beneficial properties found in chitosan and cashew, the objective of our work was to develop a chitosan-based gel containing cashew extract, aimed at treating diabetic wounds. The gel was prepared employing the use of acetic acid to dissolve the chitosan, with magnetic stirring for 24 hours, and with consecutive incorporation of the extract. Physical-chemical analyzes were carried out, evaluating organoleptic characteristics, pH, viscosity, density, solubility and spreadability, and microbiological control using the plate count by the Depth Method. The results showed that the formulation was viscous and without bubbles, also presenting a pH of 4.21, which is compatible with the pH of the skin. The gel was soluble in water and insoluble in alcohol and with good spreadability, and the density value

was 1g/cm³. Microbiological control was performed using appropriate culture media for fungi and bacteria, and it was possible to observe that the sample did not show contamination. Therefore, the results obtained show that the developed gel presented adequate properties, presenting itself as an innovative proposal in the treatment of wounds in diabetics.

KEY-WORDS: Diabetes. Chitosan. Cashew tree.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo considerada a barreira física primária de proteção contra inúmeros agentes externos e responsável por desencadear funções essenciais ao organismo (YAZARLU et al., 2021). A diabetes afeta milhões de pessoas no mundo e a pele desses pacientes diabéticos é seca, associada a descamação, vermelhidão e fissuras (LI et al., 2020). Os indivíduos com esta doença apresentam dificuldade para a cicatrização de feridas.

As lesões nesses pacientes proporcionam a formação de um microambiente inflamatório de longo prazo, o que pode levar o comprometimento de funções ideais para uma cicatrização normal, além de poder acarretar em uma amputação de membros (ZHENG et al., 2021). As lesões se agravam ainda mais quando ocorrem infecções neste local, entretanto, os tratamentos atuais se mostram ineficazes e de alto custo. Assim, por serem caros, não estão disponíveis para todo o público que necessita (KHODAIE et al., 2020).

Fundamentado nisso, faz-se necessário a busca por tratamentos inovadores e acessíveis que atuem auxiliando efetivamente o processo de cicatrização desses pacientes. Sendo uma das buscas mais frequentes por inovações terapêuticas através de recursos naturais, uma vez que a vasta diversidade desses produtos representa uma riqueza de possibilidades para a produção e desenvolvimento de novos medicamentos. O uso desses recursos trouxe ampla contribuição na história da medicina moderna através de importantes descobertas que incluem anti-inflamatórios, analgésicos, agentes cicatrizantes e até agentes antineoplásicos (SEN; SAMANTA, 2014).

A quitosana é um polímero natural, sendo o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza. Esse polímero tem atraído interesse em diversas áreas, devido a sua diversidade de propriedades, tais como ser bioadesiva, biocompatível, atóxica e apresenta atividades hemostáticas, antimicrobianas, analgésicas, antiinflamatórias e antioxidante (WANDERLEY, 2019). No âmbito farmacêutico é utilizado de diversas formas, para preparar filmes, fibras, hidrogéis, soluções, pastas, nanopartículas e outros sistemas de liberação de fármacos (SHARIATINIA; JALALI, 2018).

O Brasil é considerado um país com grande biodiversidade, com um ecossistema estimado entre 170 e 210 mil espécies, o que corresponde a cerca de 13% da riqueza mundial, sendo a região do Nordeste uma das regiões que detém um grande número de espécies endêmicas com importâncias farmacológicas. Em especial, a família *Anacardiaceae*, que

entre os diversos efeitos bioativos das plantas dessa família, suas atividades antioxidantes, antimicrobianas e cicatrizantes compreendem aquelas que ganharam mais atenção, excepcionalmente na espécie *Anacardium occidentale* L. (SALEHI, 2020).

Avaliando as propriedades da quitosana e do cajueiro, o presente trabalho tem como objetivo de desenvolver um gel de quitosana contendo extrato de cajueiro, visando desenvolver uma formulação inovadora e de baixo custo em relação aos produtos disponíveis no mercado, e de forma que o sinergismo de ambos produtos ajam de maneira efetiva no tratamento de feridas em pacientes diabéticos.

METODOLOGIA

O trabalho trata-se de um estudo de pesquisa experimental, analítica, quantitativa e qualitativa realizado através do desenvolvimento de um gel a base de quitosana contendo extrato de cajueiro e realização estudos de caracterização físico-química e de controle microbiológico da formulação.

Elaboração do Gel de Quitosana

O desenvolvimento do gel base de quitosana foi realizado com adaptações dos estudos de Dilarri (2014) e Silva (2022). Assim, 4 g de quitosana foram adicionadas lentamente em uma solução contendo 200 mL de ácido acético 1% (2 mL de CH_3COOH em 198 mL de água destilada), e em seguida, adicionado 0,1 g do conservante e estabilizante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) na solução. Posteriormente, a solução resultante foi agitada em um agitador magnético, da marca Labnet®, durante um período de 24 horas para ocorrer a homogeneização completa dos componentes, sendo tampada com parafilme para evitar a volatilização da solução ácida durante o período.

Após isso, a solução foi armazenada em repouso por um período de 24 horas, visando a formação completa do gel. Com a produção do gel de quitosana, foi realizada a incorporação de 4% do extrato glicólico da casca da *Anacardium occidentale*, da marca All Chemistry do Brasil Ltda, em quantidade suficiente para 100 g de gel à base de quitosana. Por fim, o gel resultante foi colocado no banho ultrassônico para remoção de bolhas.

Após a incorporação do extrato de *A. occidentale* L. e por fim a formação do gel para cicatrização de feridas em diabéticos, foi notada a necessidade da adição de um agente espessante para aumentar a viscosidade do produto e melhorar sua estabilidade. Dessa forma, foi adicionada à solução 2% do espessante hidroxietilcelulose. Todo o experimento foi realizado no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) da UEPB.

Aspectos organolépticos

Foi avaliada a presença de aspectos macroscópicos (bolhas, homogeneidade de cor e brilho) e odor.

pH

Para aferir o pH foi utilizado um pHmetro de bancada modelo (Gehaka®). Preparou-se a amostra diluindo-se 1g de formulação em 10mL de água destilada. Em seguida essa solução foi levada ao pHmetro, de forma que se obteve o pH característico da formulação. A análise foi realizada na Farmácia Escola da UEPB.

Viscosidade

Para medir a viscosidade foi usado um viscosímetro de Brookfield. Assim, foram feitas duas análises, uma usando um *spindle* número 6 com velocidade de 60 rpm, e outra usando um spindle número 7 com velocidade de 100 rpm. A análise foi realizada no Laboratório de Desenvolvimento de Medicamentos (LABDEM).

Densidade

A análise foi feita na Farmácia Escola da UEPB. Foi realizada a determinação da densidade aparente utilizando o Método da Proveta Adaptado (ANVISA, 2017). Foi adicionado à balança analítica uma proveta graduada com um volume de 15mL de água, após isso a balança foi tarada e foram adicionadas 6g da amostra, levando a um volume final de 21mL. Para obtenção do volume da amostra foi realizada a diferença entre o volume final e o inicial no qual os resultados obtidos foram adicionados à fórmula:

Onde:

D= densidade aparente em g/cm³;

m= massa da amostra em g;

v= volume final em cm³.

Solubilidade

Foi realizado o teste de solubilidade em água e álcool de acordo com o método descrito na Farmacopeia Brasileira (6ª edição). Foi feita a dissolução de 1g do gel em volumes crescentes do solvente até a dissolução completa para posterior classificação da solubilidade da amostra. A análise foi realizada na Farmácia Escola UEPB.

Espalhabilidade

A determinação da espalhabilidade foi realizada de acordo com metodologia descrita por Knorst (1991). Foi utilizada uma placa molde circular, de vidro, com orifício central, que é colocada sobre uma placa-suporte de vidro posicionado sobre uma escala de papel milimetrado. O gel foi colocado no orifício da placa molde e a superfície nivelada com espátula. A placa molde foi cuidadosamente retirada e sobre a amostra colocou-se uma placa de vidro de peso conhecido. Após 1 minuto, foi realizada a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra. Posteriormente, foi calculado o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido, acrescentando-se sucessivamente até colocar 10 placas com diferentes pesos.

Os resultados foram expressos em espalhabilidade da amostra em função do peso aplicado, de acordo com a equação:

Onde:

E_i = espalhabilidade da amostra para um determinado peso i (mm^2);

d = diâmetro médio (mm).

Controle microbiológico

O controle microbiológico do gel e do extrato glicólico da *Anacardium occidentale* L. foi realizado de acordo com as técnicas estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira (6ª edição) para produtos não estéreis, empregando a contagem em placa pelo Método de Profundidade. Primeiramente foi feito o preparo da amostra (gel ou extrato), no qual 1g ou 1mL da amostra foram diluídos em 9,0 mL de solução salina de 0.9% (p/v) correspondendo a diluição 10^{-1} . A partir dessa primeira diluição, foram realizadas diluições decimais sucessivas até 10^{-4} .

Em seguida, foi adicionado 1 mL da amostra preparada e vertido, separadamente, de 15 mL a 20 mL de Ágar nutriente e Ágar Sabouraud-dextrose mantidos a uma temperatura de aproximadamente 45 °C a 50 °C, com o espalhamento e homogeneização da amostra e do meio de cultura na placa com movimentos leves em formato de oito "8". O procedimento foi realizado em duplicata com controle negativo. Por fim, as placas foram incubadas. Aquelas contendo Ágar nutriente a 37 °C durante cinco dias e as placas contendo Ágar Sabouraud dextrose a 27 °C durante sete dias para determinação do número de bactérias e fungos, respectivamente. Para calcular o número de UFC por grama ou mL, utilizou-se a média aritmética das placas de cada meio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos organolépticos

Quadro 1 - Características organolépticas.

Aspecto	Cor	Odor
Viscoso / Sem bolhas	Límpido/avermelhado	Leve odor de ácido acético

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

A amostra apresentou uma consistência viscosa, característica de um gel. A ausência de bolhas deve-se ao fato que a amostra foi colocada no banho ultrassônico, o que demonstra que o processo foi eficiente, visto que a princípio a amostra constava com diversas bolhas. Ademais, a coloração do gel se explica devido ao extrato que foi usado apresentar uma coloração avermelhada, o que conseqüentemente evidencia que houve uma boa incorporação do extrato na formulação. Em relação ao odor, foi verificado que a princípio o gel apresenta um leve odor de ácido acético, entretanto, após aplicação na pele foi constatado que o ácido acético evapora e o gel fica sem odor característico.

pH

O valor do pH obtido foi de 4,21, resultado semelhante com o do estudo de Dias (2016), que obteve um pH na faixa de 4,0, o qual desenvolveu um gel de quitosana para a cicatrização de feridas cutâneas de ratas diabéticas. Entretanto, tal resultado obtido se mostrou abaixo do valor recomendado por Alemdaroglu (2006), que seria em torno de 5,5. Assim, esse resultado de pH mais baixo pode ser explicado pelo uso de ácido acético para a solubilização da quitosana. Todavia, o valor obtido está compatível com o pH da pele, que pode variar de 4,0 a 6,0.

O estudo de Declair e Monteiro (2011) evidenciaram que feridas com pH entre 2,0 e 4,0 demonstraram resultados mais satisfatórios no processo de cicatrização. Enquanto Ferreira et al. (2003) constata que grande parte dos microrganismos apresentam uma faixa ideal de pH para proliferação, na faixa de 6,0 e 8,0. Portanto, o gel ou outro curativo que mantenha a acidez no local da ferida pode contribuir para proteção contra infecções e favorecer a cicatrização.

Viscosidade

A viscosidade é um parâmetro importante, pois segundo a legislação, a avaliação dessa propriedade ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada, além de indicar se a estabilidade é adequada através da mudança do

comportamento reológico do produto ao longo do tempo (BRASIL, 2004).

A Tabela 1 mostra a análise da viscosidade do gel de quitosana. Assim, a viscosidade foi medida dias após a formulação do gel, logo, seria interessante verificar a viscosidade do produto em um período de tempo maior ou até mesmo em outra temperatura e realizar comparações, para observar se a viscosidade aumenta ou diminui, entretanto, devido a algumas limitações não foi possível.

Tabela 1 - Viscosidade do gel.

Spindle	Rpm	Viscosidade em Pa.s
6	60	12510
7	100	9586

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Densidade

A densidade é um importante parâmetro físico-químico usado na caracterização de materiais. Assim, por meio do cálculo, verificou-se que o gel tem uma densidade de 1g/mL ou 1g/cm³.

Cálculo: $D=m/v$

$D= 6g/(21-15)mL$

$D= 1g/mL$ ou $1g/cm^3$

Solubilidade

De acordo com os parâmetros estabelecidos na Farmacopeia Brasileira (6ª edição), o gel foi classificado como solúvel em água (1g de gel solubilizou-se completamente em 20mL de água) e insolúvel em álcool.

Tabela 2 - Termos descritivos de solubilidade e seus significados.

Termo descritivo	Volumes aproximados de solvente em mililitros por grama de substância
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Moderadamente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	de 1000 a 10000 partes
Praticamente insolúvel	Mais de 10000 partes

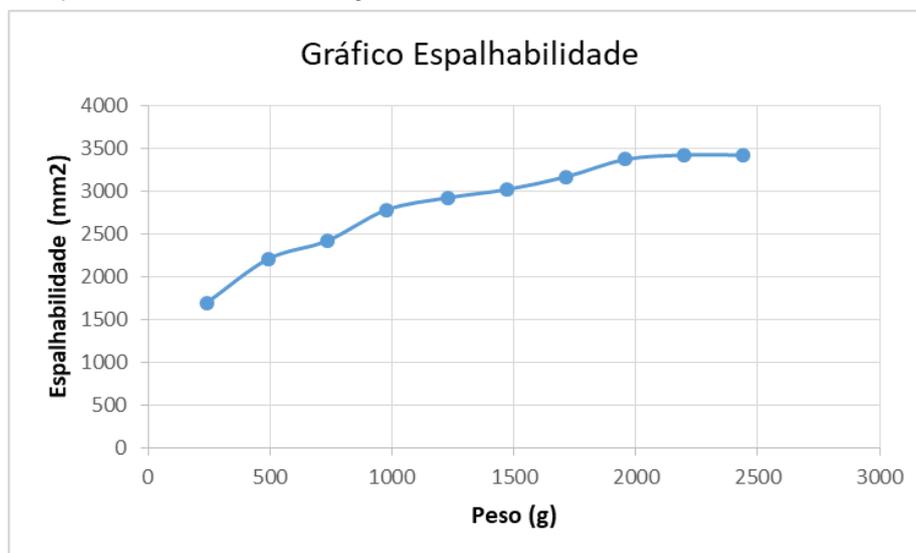
Fonte: Farmacopeia Brasileira (6ª edição).

Espalhabilidade

Produtos farmacêuticos destinados ao uso tópico devem apresentar uma boa espalhabilidade sobre a pele, objetivando proporcionar o bem-estar dos consumidores e estimular a continuidade do uso (SILVA, 2019). A espalhabilidade é uma medida essencial para produtos semissólidos, pois esta quantificação faz um acompanhamento das modificações na capacidade que a formulação tem de espalhar ou abranger determinada área (BUGNOTTO et al., 2006).

Assim, no que diz respeito à determinação da espalhabilidade, os resultados foram expressos em espalhabilidade da amostra em função do peso aplicado, como mostrado na Figura 5. Portanto, verifica-se que a espalhabilidade do gel aumenta à medida em que o peso foi adicionado, evidenciando assim uma boa espalhabilidade, com capacidade de espalhar-se e abranger o local de ação.

Figura 5 - Espalhabilidade da formulação do Gel de Quitosana com extrato de *A. occidentale* L.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Controle microbiológico

Na avaliação do controle microbiológico por meio do método de empregando a contagem em placa pelo Método de Profundidade com Ágar nutriente e Ágar Sabouraud-dextrose, com as diluições 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} e 10^{-1} para ambos os meios. Para o Ágar Sabouraud-dextrose, meio empregado para verificar a existência de fungos, leveduras e associados, após o período de incubação, observou-se que não houve contaminação.

No Ágar-nutriente com as diluições 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} e 10^{-1} , incubado a 37°C durante cinco dias, e com a presença do controle negativo. Não houve contaminação ambiental, nem do produto em questão, nem do controle, indicando que o experimento foi feito em condições adequadas. A amostra de Ágar-nutriente também foi realizada em duplicata.

Dessa maneira, as placas apresentaram-se negativas no que diz respeito à presença de bactérias, com menos de 10^{-1} UFC/g. Apontando, assim, que o produto está de acordo com os parâmetros microbiológicos estabelecidos pela Farmacopeia (6ª edição) para produtos não estéreis. A pesquisa de patógenos específicos não foi realizada.

Tabela 3 - Limites microbianos para produtos não estéreis.

Via de administração	Contagem total de bactérias aeróbias UFC/g ou mL	Contagem total de fungos UFC/g ou mL	Pesquisa de patógenos
1 Produtos acabados de origem sintética ou biológica			
Aquoso para uso oral	10^2	10^1	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g ou mL.
Não aquoso para uso oral	10^3	10^2	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1 g ou mL.
Para uso tópico (oro-mucosa, nasal, gengival, cutâneo, auricular)	10^2	10^1	Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1 g ou mL.
2 Produtos de origem vegetal			
Para uso tópico (oro-mucosa, nasal, gengival, cutâneo, auricular)	10^2	10^1	Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Clostridium</i> em 1 g ou mL. Limite máximo de 102 bactéria Gram negativa bile tolerante em 1 g ou mL.

Fonte: Farmacopeia Brasileira (6ª edição).

Bem como foi utilizado o mesmo método para análise microbiológica do extrato *Anacardium occidentale L*, no qual foi feito os controles negativos feito em ambas as placas de Ágar nutriente e Ágar Sabouraud-dextrose, em que não apresentaram presença de fungos e nem de bactérias indicando ausência de contaminação ambiental. Nas placas contendo o controle do extrato, houve a presença de uma colônia na placa 10^{-3} de Ágar nutriente, estando dentro do limite no que preconiza os parâmetros microbiológicos estabelecidos pela Farmacopeia (6ª edição) para produtos não estéreis, considerando que o extrato é de origem vegetal. Nas placas de Ágar Sabouraud-dextrose não houve presença de nenhuma colônia, conferindo assim ausência de contaminação.

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram explorados os aspectos relacionados à formulação de um gel de quitosana contendo extrato glicólico da *Anacardium occidentale* e avaliado seus parâmetros por meio de testes laboratoriais. A quitosana, um polímero derivado da quitina, tem sido amplamente estudada devido às suas propriedades bioativas e biocompatíveis, o

que a torna uma opção promissora para o desenvolvimento de produtos biomédicos.

Através dos testes realizados foi possível constatar a viabilidade da formulação desenvolvida por apresentar características físico-químicas e microbiológicas apropriadas, atendendo assim ao objetivo de desenvolver uma proposta inovadora para o tratamento de feridas em pacientes diabéticos. No entanto, é importante ressaltar que são necessários estudos subsequentes para um aprimoramento da formulação, como a avaliação de sua eficácia terapêutica em testes de liberação *in vitro* e experimentos *in vivo*, a fim de complementar os resultados já obtidos na formulação apresentada.

Em suma, o gel de quitosana apresenta-se como uma alternativa promissora no campo médico/farmacêutico com seu potencial terapêutico, dado ao fato de que, como já citado anteriormente, as propriedades do *Anacardium occidentale* e da quitosana, quando combinados possuem potencial de reprodutibilidade no que diz respeito a formulações do tipo gel. Demonstrando assim, que com o avanço contínuo de pesquisas com esses componentes é possível a reprodutibilidade em larga escala de formulações aprimoradas, tornando o produto adequado para uso contínuo na clínica.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste artigo, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal.

REFERÊNCIAS

ALEMDAROGLU, C. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. **Burns**. v. 32, n. 3, p. 319-327, 2006.

ANVISA. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. ANVISA Maio de 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material/guia_cosmetico.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2023.

BUGNOTTO, C. et al. Estudo de estabilidade de formulação tópica contendo própolis. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2006.

DECLAIR, V.; MONTEIRO, E. A. **Avanços tecnológicos na monitorização do processo de reparo tecidual**. 2011.www.vdeclair.com.br/doc/avancos_r_eparacaotecidual.pdf. (Acesso em: 15 de jun, 2023).

DILARRI, G.; MENDES, C. R.; MARTINS, A. O. Metodologia simplificada para preparação de biofilmes de quitosana. **Scientia Vitae**, v. 2, n. 5, p. 63-69, 2014.

Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

- FERREIRA, L. R. et al. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Rev Esc Enferm USP**. v. 37, n. 1, p. 44-51, 2003.
- KHODAIE, S. A. et al. Manejo de úlcera de pé diabético com gel de Murta (*M. communis*) à base de medicina persa: relato de caso. **Advances in Integrative Medicine**, v. 523 p. 1610, 2020.
- KNORST, M. T. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de Achyrocline satureioides**. 228p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1991.
- LI, Q. et al. Topical GDF11 accelerates skin wound healing in both type 1 and 2 diabetic mouse models. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 529, n.1, p. 7-14, 2020.
- SALEHI, B. (2020) Antioxidant, Antimicrobial, and Anticancer Effects of Anacardium Plants: An Ethnopharmacological Perspective. **Front. Endocrinol**, 2020.
- SEN, T.; SAMANTA, S. K. Medicinal Plants, Human Health and Biodiversity: a broad review. **Biotechnological Applications Of Biodiversity**, p. 59-110, 2014.
- SHARIATINIA, Z.; JALALI, A. Chitosan-based hydrogels: Preparation, properties and applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 115, p. 194–220, 2018.
- SILVA, F. V. F. et al. Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da *Copaífera officinalis* L.(copaíba). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 30, p. e974-e974, 2019.
- SILVA, R. E. M. N. et al. Pharmaceutical formulation based on chitosan and *Schinus terebinthifolius* Raddi extract: development and technological study. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 8, p. e50311825006, 2022.
- WANDERLEY, D. M. S. **Filmes poliméricos de quitosana com um derivado n-acilidrazônico para tratar lesões cutâneas**. 2019. 95f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2021.
- YAZARLU, O. et al. Perspective on the application of medicinal plants and natural products in wound healing: A mechanistic review. **Pharmacological Research**, p. 105841, 2021.
- ZHENG, B. et al. Magnetron traps therapeutics for localized bacterial capture and overcome ulcer infection. **Materials Today Advances**, v. 11, p. 100147, 2021.