



FURG

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Desenvolvimento de formulações com base nanotecnológica para o tratamento de
queimaduras**

Tese de doutorado

Gabriela de Moraes Soares Araújo

Rio Grande, 2021



FURG

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Desenvolvimento de formulações com base nanotecnológica para o tratamento de queimaduras

Gabriela de Moraes Soares Araújo

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana Lima Dora

Rio Grande, 2021

Gabriela de Moraes Soares Araújo

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde

Desenvolvimento de formulações com base nanotecnológica para o tratamento de queimaduras

Banca Examinadora:

- Profa. Dra. Cristiana Lima Dora (Presidente) – FURG (Brasil)
- Prof. Dr. Artur Manuel Cavaco Paulo (Titular) – UMINHO (Portugal)
- Prof. Dr. Helder Ferreira Teixeira (Titular) – UFRGS (Brasil)
- Prof. Dra. Mariana Appel Hort (Titular) – FURG (Brasil)
- Prof. Dr. Flávio Manoel Rodrigues da Silva Júnior (Suplente) – FURG (Brasil)

Rio Grande, 2021

"O Senhor é quem deu a ciência aos homens, para ser glorificado em suas obras poderosas. Por eles, ele curou e aliviou, o farmacêutico fez com eles misturas. E assim suas obras não têm fim, e por ele o bem-estar se difunde sobre a terra." (Eclesiástico 38,6-8)

Agradecimentos

À Deus, pelo dom da vida e por todas as graças e bênçãos recebidas.

À Universidade Federal do Rio Grande e ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde pelos ensinamentos de qualidade nos anos de mestrado e doutorado.

À Prof. Dra. Cristiana Lima Dora, pela oportunidade de desenvolvermos este trabalho, pelo aprendizado, paciência, dedicação e compreensão em todos os momentos, e principalmente pelo incentivo durante este período do doutorado.

Aos professores do PPG Ciências da Saúde por todos os ensinamentos transmitidos, em especial aos que participaram desta pesquisa; professora Mariana Appel Hort e professora Daniela Ramos, agradeço pelos experimentos realizados junto conosco, que tanto contribuíram para esta tese.

À Universidade do Minho, nas pessoas do Prof. Dr. Arthur Cavaco-Paulo e Dra. Ana Loureiro, que me acolheram na cidade de Braga, Portugal, para um período do doutorado, e tanto me ensinaram, deram suporte técnico e intelectual em etapas fundamentais do trabalho, bem como a Prof. Dra. Carla, Jennifer, Diana e demais colegas do grupo de pesquisa em bioprocessos e bionanotecnologia (BBRG).

À CAPES, órgão financiador da bolsa de estudos para desenvolvimento desta tese.

Aos queridos técnicos do CEME-SUL, Carol e Rud, e a todos os colegas do LabNano, em especial a Barbara, Júnior, Jamile e Paula, companheiros que tornaram este período muito mais agradável e alegre, se tornando grandes amigos.

Às minha ICs, Pamela, Simone e Jamile, pelo trabalho realizado em conjunto, que foram essenciais para a conclusão destes estudos; agradeço também pela amizade em todos os momentos.

Ao colega Fabian Teixeira Primo, que dividiu este período do doutorado comigo, partilhando das angústias, mas sempre apoiando e incentivando.

À Prof. Dra. Juliana Bidone, incentivadora desde o início do trabalho, sempre disposta a ajudar e ensinar, com sua didática impecável e paciência, sendo fundamental para a realização deste trabalho

À Dra. Virgínia Yurgel e ao Dr. Gustavo Vaz, pelos ensinamentos, conselhos, auxílio na tese e por toda dedicação e ensinamentos: vocês foram muito importantes.

Aos amigos, que incentivaram, estiveram ao meu lado, apoiaram e compreenderam minha ausência em alguns momentos, agradeço pelo dom da amizade.

À minha família por ser minha fortaleza, por acreditarem em mim e me incentivarem em todos os momentos, pelo amor recebido, por serem meus exemplos, e a família do Thiago por todo o carinho, ajuda e apoio na realização desta tese.

Ao meu esposo Thiago, por me apoiar incondicionalmente, desde o início deste sonho, em todos os momentos, por compreender minha ausência em diversos momentos, por me ajudar e sempre

me dar forças para seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis, pela cumplicidade e por todo o amor e amizade. Por me incentivar a crescer cada vez mais, obrigada pelo carinho.

À minha filha Manuela, por todo o amor recebido, pelos abraços, pelos olhares e sorrisos que tanto me incentivaram a conquistar este objetivo.

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS.....	16
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivo geral.....	20
2.2 Objetivos específicos.....	20
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
3.1 Queimaduras.....	20
3.2 Tratamento de queimaduras.....	23
3.2.1 Princípios ativos para tratamento de queimaduras: Curcumina.....	25
3.3 Nanotecnologia no tratamento de queimaduras.....	27
3.4 Curativos para o tratamento de queimaduras: Gazes.....	31
3.4.1 Cationização de gazes.....	32
4 REFERÊNCIAS	33
5 CAPÍTULO 1	43
1. Introdução	44
2. Materiais e Métodos.....	45
3. Resultados.....	47
4. Discussão.....	54
5. Conclusões.....	60
6. Referências.....	60
6 CAPÍTULO 2.....	66
1. Introdução.....	67
2. Metodologia.....	69
2.1 Matérias-primas.....	69
2.2 Preparo dos nanocarreadores.....	69
2.2.1 Escolha dos lipídios por Calorimetria de varredura diferencial (DSC).....	69
2.2.2 Preparo das nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados.....	70
2.2.3 Caracterização físico-química dos nanocarreadores.....	71

2.3 Ensaio de estabilidade.....	71
2.4 Determinação do teor e da eficiência de encapsulação da curcumina.....	71
2.5 Ensaio de liberação <i>in vitro</i>	72
2.6 Estudos de permeação e retenção cutânea <i>ex vivo</i>	73
2.7 Análise das mucosas em microscopia confocal.....	73
2.8 Ensaio de citotoxicidade.....	74
2.9 Ensaios de atividade antimicrobiana.....	74
2.10 Análise estatística.....	75
3. Resultados.....	75
4. Discussão.....	84
5. Conclusões	92
6. Referências.....	92
7 CAPITULO 3	101
1. Introduction.....	101
2. Materials and methods.....	104
2.2 Materials.....	104
2.2 Preparation and characterization of nanoemulsions loaded with curcumin.....	104
2.2.1 Preparation of nanoemulsions loaded with curcumin by high pressure homogenizer and ultrasound methods.....	104
2.2.2 Stability of nanoemulsions under different storage conditions.....	105
2.3 Release profile of curcumin.....	105
2.4 Cytotoxicity evaluation.....	106
2.5 Development of non-woven gauzes containing nanoemulsions loaded with curcumin.....	106
2.5.1 Cationisation at the surface of gauzes.....	106
2.5.2 Incorporation of nanoemulsion in cationized and non-cationized gauzes.....	107
2.6 Determination of curcumin release profile from gauzes.....	107
2.7 Morphological characterization of the gauzes containing nanoemulsions.....	108
2.8 Statistical analysis.....	108
3. Results.....	108
4. Discussion.....	115
5. Conclusion.....	120
6. References.....	121
8 DISCUSSÃO GERAL	128

9 CONCLUSÃO.....	134
10 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	134
ANEXO 1.....	135
ANEXO 2. Atividade antimicrobiana frente a bactéria <i>Staphylococcus aureus</i>.....	140
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	141

RESUMO

Queimaduras são lesões que danificam a pele e seus anexos, prejudicando as funções desse órgão, tais como proteção do corpo, preservação da homeostase dos fluidos corporais, termorregulação e fornecimento de barreira protetora. Justamente ao lesar tais funções, essas feridas tornam-se regiões favoráveis ao desenvolvimento de infecções, também pelo fato de serem de tratamento longo e difícil, que acabam sendo também muito dispendiosos financeiramente ao sistema de saúde. Por isso, o tratamento de queimaduras tem sido considerado um problema de saúde pública. Além disso, as alternativas largamente utilizadas como terapia para o problema apresentam limitações conhecidas, o que tem motivado a comunidade científica a buscar novas opções. Uma delas é o uso de compostos naturais, como a curcumina, composto derivado da *Curcuma longa*, que apresenta atividade anti-inflamatória, cicatrizante e antimicrobiana. No entanto, em sua forma livre, ela apresenta instabilidade à luz e baixa biodisponibilidade, trazendo limitações ao seu uso. Nesse contexto, a nanotecnologia pode oferecer soluções para esse problema, tendo este trabalho o objetivo de apresentar algumas delas. Primeiramente traçou-se o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com queimaduras internados em um centro de referência no sul do Brasil visando identificar os principais tipos de queimaduras, a eficácia e toxicidade dos tratamentos utilizados e as principais bactérias responsáveis por infecções secundárias. Percebeu-se, a partir de uma amostra de 225 pacientes, a proeminência de homens, que se queimaram em casa, com agente causal de origem térmica, especialmente água quente. A maior parte dos pacientes obteve queimaduras de 2º grau, foram tratados com sulfadizina de prata e os principais agentes causadores de infecções foram *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Diante disto, visou-se produzir uma forma farmacêutica para tratamento das queimaduras que apresentasse atividade antimicrobiana. Para tanto, realizou-se o desenvolvimento de formulações nanotecnológicas contendo a curcumina, produzindo dois tipos de nanocarreadores– nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados – por meio da técnica de homogeneização a alta pressão. Essas formulações foram submetidas a ensaios de caracterização físico-química, estabilidade e eficiência de encapsulação. Além disso, foram feitos testes de liberação *in vitro*, permeação/retenção *ex vivo*, análise microscópica de mucosas, assim como avaliação da sua toxicidade e atividade antimicrobiana. Após as análises dos resultados foi verificado que as nanoemulsões obtiveram um resultado mais promissor para o uso em tratamento de queimaduras quando comparadas aos carreadores lipídicos nanoestruturados. Com base neste

dado, foram preparadas gases incorporadas com nanoemulsões contendo curcumina. As nanoemulsões foram preparadas por duas técnicas – ultrassom e homogeneizador de alta pressão – e submetidas a ensaios de liberação. Também foram comparadas gases submetidas à processo de cationização com outras que não receberam a intervenção e a impregnação das nanoemulsões nas gases foi realizada por duas técnicas, utilizando banho-maria e Foullard. Percebeu-se uma leve vantagem em nanoemulsões produzidas por ultrassom; as gases cationizadas apresentaram uma liberação inicial mais rápida da curcumina, enquanto percebeu-se uma liberação mais constante da curcumina na gaze não cationizada, abrindo horizontes distintos para futuros testes *in vivo*. Por fim, ao unir um curativo já consagrado no tratamento de queimaduras, como a gaze, a novas possibilidades farmacêuticas, como a impregnação dessas mesmas gases com curcumina nanoenapsulada, vislumbra-se a possibilidade de obter um tratamento promissor a esse problema de saúde pública, proporcionando mais qualidade de vida ao convalescente e melhores resultados terapêuticos.

Palavras-chave: Queimaduras, nanotecnologia, nanoemulsões, gases

ABSTRACT

Burns are lesions that damage the skin and its appendages, impairing the functions of this organ, such as protecting the body, preserving body fluid homeostasis, thermoregulation and a source of protective barrier. Precisely by damaging these functions, these wounds become favorable regions for the development of infections, also because they are long and difficult to treat, which also end up being very costly to the health system. Therefore, the treatment of burns is considered a public health problem. Furthermore, the alternatives widely used as therapy for the problem have limitations, which has motivated the scientific community to seek new options. One of them is the use of natural compounds, such as curcumin, a compound derived from *Curcuma longa*, which has anti-inflammatory, healing and antimicrobial activity. However, in its free form, it presents instability to light and low bioavailability, bringing limitations to its use. In this context, nanotechnology can offer solutions to this problem, and this work aims to present some of them. First, the clinical and epidemiological profile of patients with burns admitted to a reference center in Brazil was outlined, identifying the main types of burns, an efficacy and toxicity of the methods used and the main bacteria responsible for secondary occurrences. From a sample of 225 patients, men stood out, who burned

themselves at home with a causal agent of thermal origin, mainly hot water. Most patients had second-degree burns, were treated with silver sulfadiazine, and the main causative agents of infections were *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. Therefore, it was intended to produce a pharmaceutical form for the treatment of burns with antimicrobial activity. Therefore, the development of nanotechnological formulations containing curcumin was carried out, producing two types of nanocarriers - nanoemulsions and nanostructured lipid carriers - by means of the high pressure homogenization technique. These formulations were submitted to physical-chemical characterization, stability and encapsulation efficiency tests. In addition, *in vitro* release tests, *ex vivo* permeation/retention, mucosal microscopic analysis, as well as evaluation of its toxicity and antimicrobial activity were performed. After analyzing the results, it was found that nanoemulsions have a more promising result for use in the treatment of burns when compared to nanostructured lipid carriers. Based on these data, gauzes incorporated with nanoemulsions containing curcumin were prepared. The nanoemulsions were prepared by two techniques - ultrasound and high pressure homogenizer - and subjected to release tests. The gauzes submitted to the cationization process were also compared with others that did not receive the intervention and the impregnation of nanoemulsions in the gauze was performed by two techniques, using a water bath and Fouillard. A slight advantage was seen in nanoemulsions produced by ultrasound; the cationized gauze showed a faster initial release of curcumin, while a more constant release of curcumin was noted in the non-cationized gauze, opening different horizons for future *in vivo* tests. Finally, by adding a dressing already established in the treatment of burns, such as gauze, to new pharmaceutical possibilities, such as the impregnation of these same gauzes with nanoencapsulated curcumin, the possibility of obtaining a promising treatment for this public health problem is foreseen, providing better quality of life to the convalescent and better therapeutic results.

Key words: Burns, nanotechnology, nanoemulsions, gauzes

LISTA DE FIGURAS

Revisão bibliográfica

Figura 1. Diferentes profundidades de queimaduras.....	23
Figura 2. Estrutura química do polifenol curcumina.....	26

Artigo 2

Figura 1. Liberação de curcumina em função do tempo.....	79
Figura 2. Retenção de curcumina proveniente de NE-CUR e CLN-CUR em pele íntegra e pele escaldada.....	80
Figura 3. Imagens de microscopia confocal de nanoemulsão e carreador lipídico nanoestruturado em peles de orelha de porco íntegras e escaldadas.....	81
Figura 4. Viabilidade celular de células HFF-1 frente a NE-CUR e CLN-CUR.....	82
Figura 5. Porcentagem de inibição bacteriana.....	83

Artigo 3

Figure 1. Release over time of curcumin from NE formulations prepared using high pressure homogenizer (HPH) and ultrasounds (US). The values are a mean of two independent experiments.....	111
Figure 2. Cell viability against NE-CUR-US and NE-CUR-HPH in 24, 48 and 72 hours....	112
Figure 3. Release over time of curcumin from Gauzes. The values are a mean of two independent experiments.....	113
Figure 4. Morphological characterization of gauzes containing nanoemulsions by scanning electron microscopy.....	114

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 - Agentes etiológicos responsáveis pela queimadura dos pacientes atendidos no Centro de Referência de Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.....48

Tabela 2 - SCQ e profundidade das lesões dos pacientes com queimadura atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.....49

Tabela 3 - Relação entre faixa etária e superfície corporal queimada nos pacientes atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.....50

Tabela 4 - Região corporal acometida pela queimadura nos pacientes atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.....51

Tabela 5 - Tratamento tópico utilizado nas lesões causadas pelas queimaduras nos pacientes atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.....52

Artigo 2

Tabela 1. Constituição das formulações (g).....71

Tabela 2. Percentual de diminuição do ponto de fusão de misturas de lipídios sólidos e líquidos testados por DSC.....76

Tabela 3. Estabilidade de NE-CUR nos tempos 0, 15, 30, 60, 90 e 120 dias, em temperaturas de 4 °C, 25 °C e 37 °C.....77

Tabela 4. Estabilidade de CLN-CUR nos tempos 0, 15, 30, 60, 90 e 120 dias, em temperaturas de 4 °C, 25 °C e 37 °C.....78

Tabela 5. Parâmetros cinéticos obtidos a partir dos perfis de liberação de curcumina de NE e CLN.....	79
---	----

Tabela 6. Associação de curcumina e gentamicina frente à cepa bacteriana de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	83
---	----

Artigo 3

Table 1. Physicochemical characterization of nanoemulsions loaded with curcumin prepared using homogenizer. Values represent the mean $\pm$ standard deviation (SD) of two independent experiments.....	109
---	-----

Table 2. Physicochemical characterization of nanoemulsions loaded with curcumin prepared using ultrasound. Values represent the mean $\pm$ standard deviation (SD) of two independent experiments.....	110
--	-----

Table 3. Kinetics parameters obtained from curcumin release profiles in gauzes.....	114
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

CAT = Gaze cationizada

CFI = Concentração fracional inibitória

CLN = Carreador lipídico nanoestruturado

CLN-CUR = Carreador lipídico nanoestruturado contendo curcumina

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI = Concentração mínima inibitória

CUR = Curcumina

DMEM = Dulbecco's modified Eagle's medium

DMSO = Dimetilsulfóxido

DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crônica

DSC = Calorimetria de varredura diferencial

EE = Eficiência de encapsulação

FBS = Fetal bovine serum

FICI = Índice da concentração fracional inibitória

HAP = Homogeneizador a alta pressão

HPH = High pressure homogenizer

HPLC = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IL-1 = Interleucina 1

IL-6 = Interleucina 6

MEG = Monoestearato de glicerila

NCAT = Gaze não cationizada

NE = Nanoemulsão

NE-CUR = Nanoemulsão contendo curcumina

NE-CUR-HAP = Nanoemulsão contendo curcumina preparada em homogeneizador de alta pressão

NE-CUR-HPH = Nanoemulsion containing curcumin prepared by high pressure homogenizer

NE-CUR-HPH-CAT = Cationized gauze impregnated with nanoemulsion containing curcumin prepared by high pressure homogenizer

NE-CUR-HPH-NCAT = Not cationized gauze impregnated with nanoemulsion containing curcumin prepared by high pressure homogenizer

NE-CUR-US = Nanoemulsão contendo curcumina preparada em ultrassom / Nanoemulsion containing curcumin prepared by ultrasound

NE-CUR-US-CAT = Cationized gauze impregnated with nanoemulsion containing curcumin prepared by ultrasound

NE-CUR-US-NCAT = Not cationized gauze impregnated with nanoemulsion containing curcumin prepared by ultrasound

NE-HAP = Nanoemulsão preparada em homogeneizador de alta pressão

NE-US = Nanoemulsão preparada em ultrassom

NLS = Nanopartículas lipídicas sólidas

PBS = Tampão fosfato salino

PDI = Índice de polidispersão

PEG = Polietilenoglicol

PES = Polyethersulfone

RT = Room temperature

SCQ = Superfície corporal queimada

SLN = Solid lipid nanoparticles

TCM = Triglicerídeos de cadeia média

TCPS = Tissue culture polystyrene

UFC = Unidades formadoras de colônia

UK = United Kingdom

USA = United States of America

1 INTRODUÇÃO

Queimaduras são lesões resultantes da exposição a um agente químico ou físico condutor de calor, destruindo a pele e seus anexos. As complicações geradas pelas queimaduras devem-se pela perda da função de proteção pela pele, podendo levar a casos de infecções secundárias causadas por bactérias (KECK *et al.*, 2009). Estas lesões representam um problema de saúde pública em todo o mundo, além de representarem uma importante causa de morbidade na população (DUARTE *et al.*, 2012; WHO, 2018).

Dentre os fatores envolvidos nos acidentes causados por queimaduras, destacam-se a profundidade, extensão e localização da queimadura. A profundidade varia de acordo com o agente térmico, se gerador ou transmissor de calor, e do tempo de contato. Em queimaduras de primeiro grau somente a epiderme é comprometida, apresentando eritema, calor e dor, sem formação de bolhas. Em queimaduras de segundo grau ocorre o comprometimento de todas as camadas da epiderme e, parcialmente, da derme, apresentando bolhas, erosão ou ulceração, podendo deixar, neste caso, sequelas como discromia e cicatrizes. Já as queimaduras de terceiro e quarto graus destroem totalmente as camadas da pele, atingindo o tecido subcutâneo, podendo em casos mais graves chegar a tendões, músculos e ossos (VALE, 2005).

Para o tratamento adequado das queimaduras é necessário o uso de antissépticos e antimicrobianos, visto que as infecções bacterianas são consideradas o maior distúrbio na cicatrização de feridas e queimaduras, se tornando um desafio para o tratamento dessa patologia (GRÜTZNER *et al.*, 2015; REMBE *et al.*, 2018). Neste sentido, cremes e pomadas com anti-inflamatórios e antimicrobianos, como betametasona, neomicina, colagenase e sulfadiazina de prata são os mais prescritos, devido a facilidade de aplicação (MILNER e FELDMAN, 2012). No entanto, essas terapias convencionais podem causar efeitos adversos nos casos de tratamento a longo prazo, como a sulfadiazina de prata que está associada a toxicidade e retardo na cicatrização de feridas por queimaduras quando por uso prolongado (AZIZ; ABU; CHONG, 2012).

Outras formas farmacêuticas mais eficazes, como esponjas e curativos com coberturas avançadas ou membranas, a base de polímeros como poliuretanos e poliésteres, também estão disponíveis no mercado, mas, devido ao alto custo, não são amplamente utilizadas (SAGHAZADEH *et al.*, 2018).

Compostos naturais com atividade anti-inflamatória e antioxidante podem ser uma alternativa para o desenvolvimento de produtos com menor toxicidade, que sejam viáveis para o tratamento de queimaduras a longo prazo. Dentre os compostos naturais com essa

característica, destaca-se a curcumina, composto polifenólico com atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, que vem sendo estudada na cicatrização de feridas e queimaduras (SANDUR *et al.*, 2007; AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009; KRAUSZ *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2017; KIANVASH *et al.*, 2017). No entanto, este composto apresenta uma baixa solubilidade aquosa e é instável frente a luz, o que dificulta sua incorporação em formulações farmacêuticas. Neste sentido, a nanotecnologia surge como uma alternativa para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas dos fármacos, por ser capaz de aumentar a solubilidade e a estabilidade quando comparados a forma molecular, além de melhorar a permeação na pele, permitindo, assim, que a curcumina exerça efetivamente sua função farmacológica (MIHRANYAN; FERRAZ; STROMME, 2012; DAUDT *et al.*, 2013; KRAUSZ *et al.*, 2015).

Dentro do âmbito da nanotecnologia, destaca-se o uso de nanocarreadores lipídicos, como nanoemulsões, nanocarreadores lipídicos sólidos e carreadores lipídicos nanoestruturados, uma vez que, devido a sua constituição, estes são biocompatíveis e biodegradáveis, se tornando sistemas seguros para a liberação de fármacos (DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018).

Diante da problemática de tais lesões, o presente trabalho tem o objetivo de desenvolver novas formulações nanotecnológicas contendo curcumina para o tratamento de queimaduras.

Após a revisão da literatura acerca do tema, esta tese apresenta três capítulos sequenciais, organizados da seguinte forma:

- O primeiro capítulo descreve uma análise do perfil clínico-epidemiológico de pacientes internados no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande. Tal estudo é de suma importância para o conhecimento do perfil dos pacientes queimados, com o intuito de avaliar os principais tipos de queimaduras, a eficácia e toxicidade dos tratamentos utilizados e as principais bactérias responsáveis por infecções secundárias.
- O segundo capítulo apresenta o artigo acerca do desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões (NE) e carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) contendo curcumina para o tratamento de queimaduras, bem como avaliação da atividade farmacológica e toxicológica através de testes *in vitro*.
- O terceiro capítulo apresenta o artigo acerca do desenvolvimento de gases contendo nanoemulsões de curcumina para o tratamento de queimaduras.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Desenvolver curativos nanotecnológicos contendo curcumina para o tratamento de queimaduras.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico de pacientes atendidos em decorrência de queimaduras, visando identificar os principais tipos de queimaduras, a eficácia e toxicidade dos tratamentos utilizados e as principais bactérias responsáveis por infecções secundárias;
- Desenvolver nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados contendo curcumina, caracterizá-los quanto ao tamanho de partícula e índice de polidispersão (PDI), potencial zeta e pH e avaliar sua estabilidade em 120 dias;
- Avaliar o perfil de liberação da curcumina a partir dos nanocarreadores *in vitro* e a permeação e retenção das formulações por meio de ensaio *ex vivo*;
- Avaliar o efeito citotóxico e antimicrobiano das formulações desenvolvidas *in vitro*;
- Desenvolver gases contendo nanoemulsões de curcumina preparadas por duas técnicas: homogeneização a alta pressão e ultrassom;
- Avaliar a impregnação das nanoemulsões pela técnica de banho-maria ou Follard em gases cationizadas e não cationizadas;
- Avaliar a liberação de curcumina *in vitro* proveniente das gases impregnadas com as nanoemulsões, comparando as técnicas adotadas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Queimaduras

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo fundamental para o funcionamento deste, sendo vital para preservar a homeostase dos fluidos corporais, realizar a termorregulação, proteger o corpo, fornecer uma barreira imunológica e contribuir com as sensações de toque e dor (CHURCH *et al.*, 2006; MORGAN *et al.*, 2018). Ela é composta por duas camadas, a epiderme, que é a camada mais externa, sendo uma área não vascularizada, e a derme, que é uma camada com microcirculação (CHURCH *et al.*, 2006; MORGAN *et al.*, 2018).

A derme possui colágeno e apresenta plexo vascular complexo de arteríolas, vênulas e capilares, onde encontram-se fibroblastos e macrófagos. Essa camada é composta por apêndices epidérmicos, como as glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e folículos pilosos. Periodicamente as células epidérmicas são substituídas por novas células por um processo natural, desta forma, pequenas lesões na pele podem ser restabelecidas quando ocorrem lesões superficiais na camada mais externa da pele (CHURCH *et al.*, 2006; MORGAN *et al.*, 2018).

Quando ocorre uma queimadura superficial, a camada dérmica é capaz de produzir novas células epiteliais para substituir as perdidas na epiderme (CHURCH *et al.*, 2006). Entretanto, quando há um quadro de rompimento da pele, o corpo inicia um processo que inclui contração, retração e coagulação dos vasos sanguíneos, para manter a homeostase (GIBRAN e HEIMBACH, 2000). Com isso, as queimaduras podem alterar as funções da pele e, dependendo do grau, tornam-se um problema de saúde, visto que a ruptura aguda da barreira cutânea pode levar a perda de fluídos, alteração na temperatura corporal e infecções (CHURCH *et al.*, 2006; WHO, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que ocorrem cerca de 180 mil mortes por ano devido a queimaduras, principalmente em países de baixa e média renda (WHO, 2018), além de representarem uma importante causa de morbidade na população, onerando o sistema público de saúde (DUARTE *et al.*, 2012). As queimaduras são traumas que geram dor significativa, por abrangerem componentes nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos, dor esta que pode se tornar contínua; mas seu impacto pode ir além, causando problemas psicológicos e perdas físicas e materiais (MORGAN *et al.*, 2018).

As queimaduras variam em relação à idade, gênero, fatores regionais e socioeconômicos (WHO, 2018). Nos estudos dos últimos anos, observou-se predomínio de vítimas do sexo masculino em diferentes populações, com maior prevalência entre adultos de 20 a 40 anos (COMINI *et al.*, 2017; DUTRA *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2017; SILVA e SOUZA, 2017; SILVA *et al.*, 2018). Quanto ao agente agressor, a maior frequência foi relacionada a chama direta (COMINI *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2017; CHENG *et al.*, 2019; SWANN *et al.*, 2019; PECK, 2021) e produto inflamável/álcool (DUTRA *et al.*, 2017). Em relação ao local do acidente, a maioria acontece em casa (COMINI *et al.*, 2017, DUTRA *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2019). Além disso, cabe salientar que a maioria dos pacientes atendidos em centros de referência apresenta queimaduras mistas de 2º e 3º graus (COMINI *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2017).

A temperatura da pele é de suma importância para a manutenção de suas estrutura e funcionalidade. Quando ocorre aplicação de energia acima de sua capacidade de dissipar,

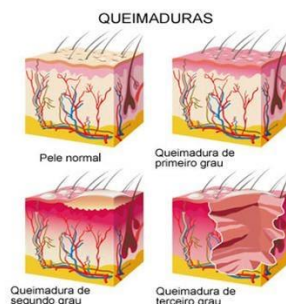
caracteriza-se uma queimadura (GARCIA *et al.*, 2011). As queimaduras mais comuns são provocadas por calor (chamadas de queimaduras térmicas), por líquidos ou sólidos quentes ou por chamas.

O calor aplicado a nível celular causa desnaturação de proteínas e perda da integridade da membrana plasmática. A parte externa da ferida queimada apresenta hiperemia, caracterizada por células viáveis e vasodilatação, devido aos mediadores inflamatórios locais. No local da lesão, ocorre a ativação do complemento e estimulação intravascular dos neutrófilos, resultando na produção de radicais livres de oxigênio citotóxicos (KECK *et al.*, 2009) A integridade funcional da pele danificada pela queimadura prejudica ainda a homeostase hidroeletrolítica, controle da temperatura interna, flexibilidade e lubrificação da superfície corporal (SHERIDAN, 2003). Desta forma, queimaduras mais perigosas são aquelas que afetam as camadas mais profundas da pele (SBQ, 2016; WHO, 2018).

A profundidade da queimadura varia de acordo com o agente térmico, se gerador ou transmissor de calor e do tempo de contato. As queimaduras são classificadas conforme sua profundidade (Figura 1). As de primeiro grau atingem somente a epiderme, caracterizando-se clinicamente por região dolorida, avermelhada e sem bolhas. Já as queimaduras de segundo grau são subdivididas entre superficial ou profunda, de espessura parcial, sendo limitadas à derme. A queimadura superficial de espessura parcial atinge até a derme papilífera, sendo caracterizada pela presença de bolhas e eritema. A queimadura profunda de espessura parcial atinge até a derme reticular, apresentando bolhas, coloração branco-pálida ou amarelada. As queimaduras de espessura total (terceiro e quarto graus) acometem todas as camadas da pele, nestes casos, o tratamento deve ser específico e imediato por cirurgia (DOHERTY *et al.*, 2002; VALE, 2005).

Nas queimaduras de terceiro grau, todos os apêndices cutâneos são atingidos, o que resulta em superfície seca, inicialmente insensível e indolor, podendo adquirir coloração esbranquiçada, com aspecto de couro e rachada com exposição da gordura subjacente. As queimaduras de quarto grau acometem também aponeurose, músculos e ossos, resultado, muitas vezes, do contato prolongado com o agente agressor (DOHERTY *et al.*, 2002; VALE, 2005). Desta forma, nas queimaduras mais profundas, podem ocorrer diversas complicações, como infecções, perda de calor corporal, aumento de perda de água por evaporação, dor e deformidades corporais (GOMEZ *et al.*, 2008; KECK *et al.*, 2009).

Figura 1. Diferentes profundidades de queimaduras



Fonte: criasaúde.com.br (2018)

Uma vez que as complicações geradas pela queimadura ocorrem devido a perda da função de proteção pela pele, agravam-se os casos de infecções secundárias causadas por bactérias (KECK *et al.*, 2009). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os pacientes queimados estão mais expostos a adquirir infecções hospitalares, devido às suas condições. Dentre os fatores que contribuem para este maior risco de infecção, estão a perda de tegumento, presença de tecido necrótico e a imunossupressão gerada pela lesão. A magnitude do comprometimento do tecido depende da extensão e profundidade da queimadura, sendo estes importantes fatores de risco para infecções (ANVISA, 2000; SHERIDAN, 2003).

Em relação ao tratamento, às vítimas de queimaduras devem ser tratadas imediatamente após a lesão, removendo-se o tecido morto, para que haja restauração da barreira epitelial, com o intuito de prevenir a desidratação, perda de regulação da temperatura corporal e invasão de microrganismos, que podem desencadear infecções e defeitos funcionais e estéticos (DRAGO *et al.*, 2010).

3.2 Tratamento de queimaduras

O tratamento tópico para doenças na pele apresenta vantagens potenciais sobre as terapias sistêmicas, uma vez que agem diretamente no local da lesão. Entretanto, o tratamento de feridas crônicas e queimaduras é laborioso e muitas vezes de alto custo para o sistema público de saúde (SAGHAZADEH *et al.*, 2018).

Dentre os tratamentos utilizados no sistema público de saúde, os cremes e pomadas com corticoides, anti-inflamatórios e antimicrobianos, como betametasona, neomicina, collagenase e sulfadiazina de prata são os mais prescritos, devido ao baixo custo e facilidade de aplicação (MILNER e FELDMAN, 2012). No entanto, alguns princípios ativos causam efeitos adversos se aplicados por longos períodos de tratamento.

O tratamento de queimaduras de primeiro e segundo grau se baseia na reepitelização do tecido. Diversos são os tratamentos para queimaduras, sendo um dos mais antigos e ainda hoje de eleição em muitos centros a sulfadiazina de prata, desenvolvida em Nova York por Charles Fox durante a Segunda Guerra Mundial. Devido a sua ação antimicrobiana contra bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (DOHERTY *et al.*, 2002; MILNER e FELDMAN, 2012), a sulfadiazina de prata apresenta eficácia e minimiza a morbidade e mortalidade por sepse em casos de queimaduras (FOX; RAPPOLE; STANFORD, 1969 *apud* MILNER e FELDMAN, 2012).

Entretanto, a sulfadiazina de prata requer aplicação frequente devido à baixa duração de sua atividade. Este fármaco apresenta como efeito colateral leucopenia transitória nos primeiros três dias de uso e pode causar anemia hemolítica aguda em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfatase. Além disso, as sulfonamidas podem levar a casos de cristalúria e metemoglobinemia quando usadas em doses elevadas durante período prolongado. Este produto apresenta, ainda, como desvantagem a alteração na superfície da queimadura, dificultando a sua avaliação (MILNER e FELDMAN, 2012). Como as sulfonamidas podem causar kernicterus, devem ser evitadas por mulheres grávidas, lactantes e crianças menores de dois meses de idade. Além disso, a ação da sulfadiazina de prata pode dificultar a reepitelização, causando uma redução reversível do granulócito e retardando a cura da ferida (AZIZ; ABU; CHONG, 2012; MILNER e FELDMAN, 2012). Em relação à toxicidade da sulfadiazina de prata, há evidências na literatura de que esta possa ser tóxica para o crescimento de queratinócitos e fibroblastos; portanto, o uso deste princípio ativo deveria ser apenas em casos de áreas com sinais de infecção e não em casos onde apresenta sinais de epitelização (FERREIRA, *et al.*, 2003).

O acetato de mafenide também é bastante utilizado em hospitais. Esta substância penetra mais profundamente nas lesões e protege contra bactérias gram positivas, principalmente contra *Pseudomonas aeruginosa*, e anaeróbios. É indicada em queimaduras sobre cartilagens avasculares, como orelhas. Contudo, este medicamento apresenta como efeito adverso acidose metabólica por meio da inibição da anidrase carbônica (DOHERTY *et al.*, 2002).

Outro tratamento utilizado em hospitais é a collagenase, utilizada como agente desbridante enzimático, quando indicado o desbridamento, em feridas e queimaduras. Este composto promove o preparo do leito da ferida através da limpeza enzimática das áreas lesadas. Entretanto, torna-se necessário o uso de medicamentos complementares para a regeneração tecidual em casos de queimaduras (KOLLAGENASE, 2016).

Tratamentos mais avançados apresentam diversas vantagens frente aos cremes e pomadas convencionais. Entretanto têm como desvantagem o alto custo. É o caso dos curativos Curatec Hidrogel com Alginato® e Curatec Espuma de Poliuretano®, as espumas de poliuretano ou hidrofibras, como Tielle®, Biatain® e Comfeel®, as coberturas avançadas, como UrgoTul® e UrgoClean®, ou as terapias com cobertura e malha não aderente, como Adaptic® e Acticoat® (prata nanocristalina), Aquacel®Ag (hidrofibra com 1,2% de prata) e BetainAg (Ibuprofeno e prata) (DOHERTY *et al.*, 2002; MOSER; PEREIRA; PEREIRA, 2013).

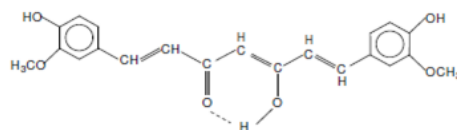
Tais tratamentos possuem as características de apresentarem um maior controle do exsudato de feridas de queimadura e serem adaptáveis ao leito da lesão, além de permitirem ação do princípio ativo por um tempo prolongado, otimizando o processo de cicatrização. Apesar de tantos produtos disponíveis no mercado com diversas vantagens, o valor de tais tratamentos é muito elevado, especialmente para o tratamento de queimaduras extensas, inviabilizando sua utilização. Em vista disto, o desenvolvimento de novas formulações são importantes para o tratamento de queimaduras.

3.2.1 Princípios ativos para tratamento de queimaduras: Curcumina

No desenvolvimento de novos medicamentos para queimaduras, é de suma importância a utilização de compostos com atividade antiinflamatória e antimicrobiana, que não apresentem efeitos adversos e que possam ser utilizados por um longo prazo. O estudo acerca do uso de compostos naturais vem crescendo muito, devido à possibilidade de tratamentos com menores efeitos adversos do que os princípios ativos convencionais, como é o caso de produtos naturais com atividade na regeneração tecidual (KIANVASH *et al.*, 2017; VARAEI *et al.*, 2017; SEYHAN, 2020).

A curcumina, um composto isolado proveniente da *Curcuma longa*, comumente conhecida como cúrcuma, pertence à família Zingiberaceae (Figura 2). Primeiramente, a curcumina foi isolada em 1815 por Vogel e Pelletier, e sua estrutura química (1,6-heptadieno-3,5-diona-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)) foi determinada em 1910 por J. Milobedzka e V. Lampe (Alemanha). Os grupos funcionais responsáveis pela bioatividade da curcumina são uma porção dicetona e dois grupamentos fenólicos. Seu uso foi inicialmente documentado no tratamento de doenças biliares em 1937; já por sua ação antibacteriana, em 1949 (LI *et al.*, 2008; AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009; AGGARWAL e SUNG, 2009; GUPTA *et al.*, 2012; PRIYADARSINI, 2014; KARTHIKEYAN; SENTHIL; MIN, 2020).

Figura 2. Estrutura química do polifenol curcumina



Fonte: Péret-Almeida; Naghetini; Nunan (2008)

Este é um composto polifenólico ativo e lipossolúvel com diversas propriedades farmacológicas, dentre elas efeito antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano, antiproliferativo e com atividade em doenças de pele (LI *et al.*, 2008; AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009; AGGARWAL e SUNG, 2009; TYAGI *et al.*, 2015; PATEL *et al.*, 2020). Estes efeitos parecem estar relacionados com a capacidade da curcumina em modular diversas vias de sinalização celular, como as vias pró-inflamatórias, inibindo o fator de necrose tumoral e a interleucina-1 (AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009). Além disso, a curcumina tem sua ação na cicatrização de feridas envolvendo a proliferação e migração de fibroblastos (LIAKOPOULOU; MOURELATOU; HATZIANTONIOU, 2021).

A curcumina é também importante no controle da dor, uma vez que apresenta atividade antiinflamatória e analgésica. A resposta inflamatória em queimaduras é iniciada imediatamente após a queimadura e pode persistir por dias, sendo a inflamação a responsável pela sensação de dor na lesão do paciente queimado, além dos danos aos neurônios sensoriais periféricos (MORGAN *et al.*, 2018). Desta maneira, este composto pode ser efetivo não somente pela sua atividade farmacológica na regeneração tecidual como também no alívio de dor, uma vez que a curcumina age diretamente sobre os neurônios nociceptivos, inibindo a sinalização inflamatória e atenuando a dor (CHEPPUDIRA *et al.*, 2013).

Diversos estudos têm sido realizados nos últimos anos com o intuito de revelar as atividades da curcumina na cicatrização de feridas e nas queimaduras, como produção de nanocristais de colágeno-celulose contendo microesferas cm curcumina para o tratamento de queimaduras infectadas, em modelos de ratos (GUO *et al.*, 2017), lipossomas contendo curcumina para o tratamento de queimaduras em ratos, demonstrando eficiência no tratamento das lesões e infecções de queimaduras (KIANVASH *et al.*, 2017), estudos de nanopartículas de curcumina frente a *Pseudomonas aeruginosa* e avaliação do efeito citotóxico de nanocurcumina em estudos *in vitro* (SHARIATI *et al.*, 2019; BASIT *et al.*, 2020), e avaliação do efeito da curcumina em queimaduras de segundo grau em ratos (SEYHAN, 2020).

Diversos estudos têm sido realizados nos últimos anos com o intuito de revelar as atividades da curcumina na cicatrização de feridas e nas queimaduras (SANDUR *et al.*, 2007; AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009; GUO *et al.*, 2017; KIANVASH *et al.*, 2017).

Entretanto, apesar das atividades promissoras da curcumina no tratamento de queimaduras, o fato de ser uma molécula hidrofóbica, com baixa biodisponibilidade e solubilidade em água e instabilidade frente à luz ainda é uma preocupação, dificultando seu uso terapêutico (BHAWANA *et al.*, 2011; BHAT *et al.*, 2019; SHARIATI *et al.*, 2019; WAGHULE *et al.*, 2020).

Diante disso, são necessários sistemas avançados de liberação de fármacos que consigam proteger e auxiliar na melhor eficácia da curcumina. A nanotecnologia é uma estratégia importante para permitir a utilização deste composto no tratamento de queimaduras, uma vez que a curcumina nanoencapsulada consegue exercer efetivamente sua função farmacológica, podendo contornar as dificuldades inerentes ao uso da curcumina (CHEPPUDIRA *et al.*, 2013; KRAUSZ *et al.*, 2015; WAGHULE *et al.*, 2020).

3.3 Nanotecnologia no tratamento de queimaduras

A nanotecnologia está relacionada com procedimentos de medição de fenômenos e propriedades em escala nanométrica (CONMETRO, 2017). A nanotecnologia é o campo do conhecimento que envolve o estudo de materiais que possuem pelo menos duas dimensões na escala nanométrica (DAUDT *et al.*, 2013). Na área farmacêutica, está relacionada ao estudo de nanocarreadores de até 1000 nm de tamanho que podem encapsular substâncias ativas (KAYSER; LEMKE; HERNANDEZ-TREJO, 2005; MANSOORI e FAUZI, 2005).

Sendo a pele responsável pelo isolamento do meio interno ao meio externo, por meio de uma barreira complexa, os fármacos precisam penetrar em suas camadas para exercer sua função. Dessa forma, a nanotecnologia surge como uma alternativa eficaz, permitindo que nanopartículas transponham a barreira dérmica e transportem o princípio ativo até o local de ação (PALMER e DELOUISE, 2016; DELTREGGIA *et al.*, 2019). A capacidade dos nanocarreadores de penetrar na pele intacta e lesada é influenciada pelo tamanho, composição, forma e outros fatores físico-químicos (DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018).

Os nanocarreadores têm a característica de aumentar a solubilidade de compostos e de melhorar a estabilidade de princípios ativos quando comparados ao mesmo material na forma livre, sendo uma alternativa para compostos instáveis, que podem diminuir ou perder sua eficácia pela degradação, além de ser uma alternativa que pode aumentar a eficácia e diminuir

os efeitos adversos de medicamentos (ZANETTI-RAMOS e CRECZYNSKI-PASA, 2008; MIHRANYAN; FERRAZ; STROMME, 2012; DAUDT *et al.*, 2013; PALMER e DELOUISE, 2016).

Pesquisas têm avaliado que é crescente nas últimas décadas os estudos que envolvem a nanotecnologia e curcumina, demonstrando um melhor efeito terapêutico deste composto (KARTHIKEYAN; SENTHIL; MIN, 2020). Estudo realizado por YANG e colaboradores (2020) incorporou diversos polifenóis, entre eles, a curcumina, em sistemas nanoestruturados e verificou uma melhora na solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e permeação na pele. Além disso, o uso da nanotecnologia para incorporação de curcumina pode aumentar a área de superfície e melhorar a taxa de dissolução deste composto em água, melhorando sua estabilidade física e química (BHAWANA *et al.*, 2011; SHARIATI *et al.*, 2019; KARTHIKEY; SENTHIL; MIN, 2020). Dessa forma, a curcumina nanoencapsulada demonstra melhorias em suas propriedades farmacocinéticas (KARTHIKEY; SENTHIL; MIN, 2020).

Os nanocarreadores podem ser constituídos por diferentes materiais, como fibras, metais, polímeros naturais ou sintéticos, lipídios e fosfolipídios (KAYSER; LEMKE; HERNANDEZ-TREJO, 2005). Dentre os nanocarreadores mais pesquisados na área farmacêutica para o tratamento de queimaduras, destaca-se o uso de nanofibras, uma vez que podem ser compostas por produtos naturais ou polímeros sintéticos com atividade, fornecendo assim propriedades combinadas, como bioatividade e estabilidade (SAGHAZADEH *et al.*, 2018). Diversos trabalhos vêm sendo desenvolvidos com nanofibras devido a suas características. Estudo realizado com nanofibras contendo peptídeo mimético de heparina demonstrou formação de camada de tecido de granulação e colágeno, aumento na reepitelização e desenvolvimento de apêndices da pele, com alta taxa de reparação na área da queimadura (YERGOZ *et al.*, 2017). Além disso, curativos de nanofibras também minimizaram a formação de cicatrizes em feridas de queimadura e auxiliaram para o aumento de angiogênese (SHAN *et al.*, 2015).

Guo e colaboradores (2017) desenvolveram nanofibras com microesferas de gelatina contendo curcumina e nanocristais de celulose com colágeno poroso. Este sistema apresentou um perfil de liberação prolongado de curcumina, bem como atividade antimicrobiana e anti-inflamatória. Em estudos *in vivo*, os pesquisadores observaram que a formulação promoveu a cicatrização de feridas de queimaduras infectadas, sendo a curcumina um promissor agente antimicrobiano dérmico, capaz de prevenir não apenas a inflamação local, mas também de acelerar a regeneração da derme.

Nanopartículas metálicas, de prata e ouro, também demonstraram auxiliar no tratamento de queimaduras (MONTASER *et al.*, 2016; BALASHANMUGAM *et al.*, 2017). O uso de prata nanocristalina vem crescendo nos últimos anos devido à liberação da prata gradualmente no local da lesão, demonstrando ser mais eficaz do que a sulfadiazina de prata no tratamento de queimaduras. A prata nanocristalina apresenta raramente o efeito colateral, associado à prata tópica, de descoloração azulada da pele (MOSER; PEREIRA; PEREIRA, 2013). Entretanto, complicações podem ser causadas por constrição, e os mesmos efeitos indesejáveis da sulfadiazina de prata também foram observados (HUANG *et al.*, 2007; SAKATA *et al.*, 2008). Nanopartículas de ouro com cultura humana criopreservada de fibroblastos também demonstraram resultados superiores quando comparado ao grupo sem nanopartículas de ouro, estimulando a cicatrização e recuperando o conteúdo de colágeno tipo I e III (VOLKOVA *et al.*, 2016).

Nanopartículas poliméricas são sistemas coloidais compostos por polímeros, que podem ser naturais, sintéticos ou semissintéticos, com o intuito de encapsular compostos (COSTA *et al.*, 2021). Nanopartículas poliméricas de quitosana contendo curcumina espessadas em gel apresentaram eficácia no tratamento de queimaduras, além de efeitos antimicrobianos, reduzindo a carga bacteriana e demonstrando menor propensão à resistência bacteriana (KRAUSZ *et al.*, 2015).

Os nanocarreadores lipídicos são promissores no tratamento de queimaduras e se destacam pelo fato de serem biocompatíveis e biodegradáveis, tornando-se sistemas mais seguros, uma vez que apresentam similaridade dos componentes com o organismo (MEHNERT e MÄDER, 2001; DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018; DELTREGGIA, *et al.*, 2019). Os lipossomas são sistemas vesiculares constituídos de fosfolipídios em uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas. Devido a sua estrutura com grupamento polar direcionado para o meio aquoso e grupamento apolar direcionado para o meio externo, os lipossomas permitem o encapsulamento de substâncias hidrofílicas ou lipofílicas (ZHAO e TEMELLI, 2015). Estudo realizado por Kianvash e colaboradores (2017), em ratos com queimaduras de segundo grau, utilizando como tratamento lipossomas compostos por lecitina, colesterol e propilenoglicol, contendo curcumina, apresentou eficácia na regeneração tecidual em queimaduras, bem como atividade antimicrobiana, frente a bactérias gram positivas e gram negativas.

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são constituídas por lipídios sólidos, sejam eles ceras, glicerídeos ou misturas, e apresentam como vantagem a liberação controlada de fármacos (PARDESHI *et al.*, 2012; DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018). As nanoemulsões (NE) são constituídas por lipídios líquidos e permitem uma grande incorporação de fármaco em

seu interior (MEHNERT E MÄDER, 2001). Os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) surgiram como uma nova geração das NLS. Estes são compostos por uma mistura de lipídios sólidos e líquidos a temperatura ambiente, formando entre si uma matriz que permite uma liberação controlada do fármaco devido à presença de lipídios sólidos e apresentando maior eficiência de encapsulação de fármacos, quando comparado às NLS, pela presença dos lipídeos líquidos (DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018).

Nanocarreadores lipídicos sólidos contendo ácido nucleico bloqueado anti-miR modificado, liofilizados e espessados em hidrogel, para aplicação tópica em lesões de queimaduras em modelos animais, resultaram em tratamento eficaz, com fechamento acelerado da ferida e restauração da barreira da pele (LI *et al.*, 2018). Em feridas de queimaduras inoculadas com *Pseudomonas aeruginosa*, foram testadas nanoemulsões resultando em diminuição no crescimento bacteriano médio na ferida de queimadura, atenuando o sequestro de neutrófilos e diminuição significativa nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-6). As nanoemulsões podem ser altamente biodisponíveis nos tecidos dérmicos e apresentam vantagens em associação com agentes adicionais para melhorar o tratamento anti-inflamatório e antimicrobiano em queimaduras (HEMMILA *et al.*, 2010).

Carreadores lipídicos nanoestruturados são utilizados para encapsular medicamentos hidrofílicos e lipofílicos (LEE *et al.*, 2020). Em estudo para o desenvolvimento de novas formulações para o tratamento de queimaduras, carreadores lipídicos nanoestruturados contendo óleo essencial de eucalipto e alecrim demonstraram boa atividade bioadesiva e capacidade de aceleração no reparo do tecido lesado (SAPORITO *et al.*, 2018).

Estudo realizado por Lee e colaboradores (2020) demonstrou que carreadores lipídicos nanoestruturados contendo curcumina e fator de crescimento epidérmico possibilitaram o aumento da migração e proliferação celular *in vitro* em fibroblastos NIH 3T3 e queratinócitos HaCaT, mimetizando o processo de cicatrização de feridas. Além disso, foram capazes de acelerar o fechamento de feridas em modelos experimentais de feridas crônicas em ratos diabéticos, aumentando a atividade de enzimas antioxidantes, podendo desta forma promover a cura de tais lesões e diminuir o risco de infecções bacterianas.

Diante dos benefícios do uso da nanotecnologia, como melhora na biodisponibilidade e nas propriedades físico-químicas das moléculas e entrega direcionada do fármaco com menor dose e menores efeitos adversos, esta ciência é promissora para uso tópico no tratamento de queimaduras (DAMIANI *et al.*, 2019). Em vista disto, torna-se necessário o desenvolvimento de novos métodos alternativos e sistemas de liberação de fármacos que melhorem a ação de medicamentos de uso tópico e sua liberação nas camadas da pele, como formulações com base

nanotecnológica, que podem aprimorar os tratamentos para queimaduras (DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018). Além disso, os nanocarreadores lipídicos são promissores para o tratamento de queimaduras e cicatrização de feridas crônicas (LEE *et al.*, 2020).

Desta forma, a incorporação de curcumina em NE, CLN ou NLS poderia proteger esta molécula da fotodegradação, além de aumentar a solubilidade deste composto (LIAKOPOULOU; MOURELATOU; HATZIANTONIOU, 2021) bem como a sua estabilidade, permeação e eficácia terapêutica, além de ser uma forma segura, uma vez que são nanopartículas biocompatíveis (WAGHULE *et al.*, 2020). No entanto, estudos desenvolvendo produtos nanotecnológicos incorporados a hidrogéis, filmes ou gazes, passíveis de serem utilizados para tratamento de queimaduras, ainda precisam ser realizados.

3.4 Curativos para o tratamento de queimaduras: Gazes

Queimaduras podem apresentar diferentes gravidades, dependendo da profundidade e superfície corporal acometida, podendo ser superficial, com lesão na camada epidérmica, ou mais profundas atingindo nervos e vasos sanguíneos. Portanto, é importante a avaliação da região afetada, uma vez que diversos fatores podem interferir na escolha do tratamento (WASIAK; CLELAND; CAMPBELL, 2007; BLOME-EBERWEIN *et al.*, 2020; SINGH e BHATNAGAR, 2020).

Os curativos devem ser capazes de cicatrizar as feridas no menor período de tempo possível, mantendo a umidade, reduzindo o exsudato e permitindo a migração epitelial, além de ser importante a prevenção de infecções (WASIAK; CLELAND; CAMPBELL, 2007; WASIAK; CLELAND, 2015; PALADINI *et al.*, 2016; STANIZZI *et al.*, 2017; SINGH e BHATNAGAR, 2020). Curativos apresentam vantagens frente a outras formas farmacêuticas no tratamento de tais lesões estando relacionados ao tempo de cicatrização das feridas e a diminuição de dor sentida pelo paciente, uma vez que podem ser preparados com o objetivo de espaçar mais o tempo entre as trocas de curativos, quando estes estão incorporados com ativos que agem no tratamento das queimaduras (WASIAK *et al.*, 2013).

Dentre os curativos que podem ser utilizados para esta finalidade pode-se citar filmes, espumas, sprays de longa duração e gazes (WASIAK; CLELAND; CAMPBELL, 2007). Gazes de algodão são amplamente utilizadas como curativos tradicionais nos tratamentos de feridas e queimaduras, por isso são interessantes para a incorporação com ativos farmacêuticos, sendo uma alternativa ao uso de tratamentos tópicos acrescidos de gazes tradicionais, e despertam grande interesse na área (GARCIA-FERNANDEZ *et al.*, 2013; PALADINI *et al.*, 2016).

Diversos estudos vêm sendo realizados com a impregnação de princípios ativos em gazes para o tratamento de feridas e queimaduras (MARTINI, 2011; GARCIA-FERNANDEZ *et al.*, 2013; PALADINI *et al.*, 2016; STANIZZI *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2019; SINGH e BHATNAGAR, 2020). O uso de gazes contendo compostos demonstra taxas de cicatrização em lesões de queimaduras maiores do que quando usados somente os compostos livres (MARTINI, 2011). Com o intuito de limitar as infecções bacterianas em queimaduras, foi desenvolvido um curativo de gaze contendo uma mistura de ácidos graxos à base de ácido láurico e ácido mirístico, gerando uma dispersão homogênea da mistura em toda a superfície da gaze (SILVA *et al.*, 2019). Estudo avaliou gazes funcionalizadas, contendo cloreto de benzalcônio, para a inibição da formação de biofilmes como curativos para o tratamento de queimaduras (GARCIA-FERNANDEZ *et al.*, 2013). Ainda foi produzido um curativo de gaze embebido em α -tocoferol para o tratamento de áreas doadoras de enxerto de pele, obtendo vantagens como reepitelização mais rápida, melhor controle de infecções e facilidade na troca dos curativos (STANIZZI *et al.*, 2017).

3.4.1 Cationização de gazes

Um passo importante no estudo acerca da incorporação de ativos em gazes, é avaliar a carga superficial, para que se possa melhorar a aderência. Em partículas com cargas negativas, sugere-se cationizar as gazes, para promover a melhor fixação de partículas, uma vez que a etapa de cationização confere uma carga positiva à superfície da gaze, aumentando a adsorção com o composto por meio de interações eletrostáticas (SILVA *et al.*, 2014).

4 REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B.B.; HARIKUMAR, K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 1, p. 40-59, 2009. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.06.010. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662800/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

AGGARWAL, B.B.; SUNG, B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends in pharmacological sciences**, v. 30, n. 2, p.85–94, 2009. DOI: 10.1016/j.tips.2008.11.002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110321/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

AZIZ, Z.; ABU, S.F.; CHONG, N.J. A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. **Burns**, 38, p.307-318, 2012. DOI: 10.1016/j.burns.2011.09.020. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417911003068?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BALASHANMUGAM, P. *et al.* An in vitro study on the burn wound healing activity of cotton fabrics incorporated with phytosynthesized silver nanoparticles in male Wistar albino rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, p. 187-196, 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.01.015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108362/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

BASIT, H.M. *et al.* Formulation and Evaluation of Microwave-Modified Chitosan-Curcumin Nanoparticles-A Promising Nanomaterials Platform for Skin Tissue Regeneration Applications Following Burn Wounds. **Polymers**, v. 12, n. 11, p. 2608, 2020. DOI: 10.3390/polym12112608. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171959/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BHAT, A. *et al.* Benefits of curcumin in brain disorders. **BioFactors**, v. 45, n. 5, p. 666-689, 2019. DOI: 10.1002/biof.1533. Disponível em <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/biof.1533>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BHAWANA, B.R.K. *et al.* Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 59, n. 5, p. 2056-2061, 2011. DOI: 10.1021/jf104402t. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21322563/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BLOME-EBERWIN, A.A. *et al.* A bio-degradable synthetic membrane to treat superficial and deep second degree burn wounds in adults and children - 4 year experience. **Burns**, v. 47, n. 4, p. 838-846, 2020. DOI: 10.1016/j.burns.2020.08.008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293155/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Curso básico de controle de infecção hospitalar, Caderno B, 2000. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/pdf/CIHCadernoB.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2018.

CHENG, W. *et al.* The epidemiology and prognosis of patients with massive burns: A multicenter study of 2483 cases. **Burns**, v. 45, n.3, p. 705-716, mai. 2019. DOI: 10.1016/j.burns.2018.08.008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837206/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

CHEPPUDIRA, B. *et al.* Curcumin: a novel therapeutic for burn pain and wound healing. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 22, n. 10, p. 1295-1303, 2013. DOI: 10.1517/13543784.2013.825249. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902423/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

CHURCH, D. *et al.* Burn Wound Infections. **Microbiology Reviews**, v. 19, n. 2, p. 403-434, 2006. DOI: 10.1128/CMR.19.2.403-434.2006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614255/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

COMINI, A.C.M. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes idosos queimados internados em unidade de tratamento de queimados do Noroeste paulista. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 76-80, 2017. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/366/pt-BR/perfil-epidemiologico-dos-pacientes-idosos-queimados-internados-em-unidade-de-tratamento-de-queimados-do-noroeste-paulista>. Acesso em: 16 nov. 2021.

CONSELHO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (CONMETRO). Resolução nº 1, de 26 de julho de 2017. Disponível em <http://www.inmetro.gov.br/legislacao/resc/pdf/RESC000261.pdf>. Acesso em: 25 set. 2021.

COSTA, I.C. *et al.* Characterization of polymeric nanoparticles filled with Piper nigrum essential oil by atomic force microscopy. **Revista Matéria** (Rio de Janeiro), v.26, n.2, 2021. DOI: 10.1590/S1517-707620210002.1281. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rmat/a/q3QLKkyPHBqLC5x69bTKVwD/abstract/?lang=en>. Acesso em: 18 nov. 2021.

DAMIANI, G. *et al.* Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature. **Bioactive Materials**, v. 4, p.380-386, 2019. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2019.11.003. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909150/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

DAUDT, R.M. *et al.* A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Revista Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 65, n. 3, 2013. DOI: 10.21800/S0009-67252013000300011. Disponível em http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-6725201300030001. Acesso em: 16 nov. 2021.

DELTREGGIA, D.C. *et al.* The nanotechnology as a strategy for cutaneous drugs permeation. **Revista Saúde em Foco**, ed. 11, p. 812-819, 2019. Disponível em https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/09/074_A-Nanotecnologia-como-estrat%C3%A9gica-para-permea%C3%A7%C3%A3o-cut%C3%A2nea-de-f%C3%A1rmacos.pdf. Acesso em: 18 nov. 2021.

DOHERTY, G.M. *et al.* **Washington Manual de Cirurgia**. Editora Guanabara Koogan, 3 ed, 2002.

DRAGICEVIC, N.; MAIBACH, H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 1, n. 127, p. 58-84, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.02.003. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425769/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

DRAGO, H. *et al.* The Next Generation of Burns Treatment: Intelligent Films and Matrix, Controlled Enzymatic Debridement, and Adult Stem Cells. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n.1, p. 345-349, 2010. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.11.031. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172347/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

DUARTE, D.W. *et al.* Epidemiologic profile of burned patients treated as outpatients during the year of 2011 at the burned unit of the Hospital de Pronto Socorro, Porto Alegre – Brazil. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 41, suplemento 01, p. 27-29. 2012. Disponível em <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/1157.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2021.

DUTRA, J.P.S. *et al.* Estudo clínico-epidemiológico de pacientes queimados internados em uma unidade de terapia intensiva em Goiás. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 87-93, 2017. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/368/pt-BR/estudo-clinico-epidemiologico-de-pacientes-queimados-internados-em-uma-unidade-de-terapia-intensiva-em-goias>. Acesso em: 16 nov. 2021.

FERREIRA, E. *et al.* Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 37, n. 1, p. 44-51, 2003. DOI: 10.1590/S0080-62342003000100006. Disponível em <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/rR6kFCmNWZpyhW4rWjLtCBh/?lang=pt#>. Acesso em: 17 nov. 2021.

GARCIA, A.P. *et al.* Análise do método clínico no diagnóstico diferencial entre queimaduras de espessura parcial e total. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 10, n. 2, p. 42-9, 2011. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/64/pt-BR/analise-do-metodo-clinico-no-diagnostico-diferencial-entre-queimaduras-de-espessura-parcial-e-total>. Acesso em: 16 nov. 2016.

GARCIA-FERNANDEZ, M.J. *et al.* Antiseptic cyclodextrin-functionalized hydrogels and gauzes for loading and delivery of benzalkonium chloride. **Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research**, v. 29, n. 3, p. 261-271, 2013. DOI: 10.1080/08927014.2013.765947. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08927014.2013.765947>. Acesso em: 18 nov. 2021.

GIBRAN, N.S.; HEIMBACH, D.M. Current status of burn wound pathophysiology. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 27, n.1, 2000. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10665353/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GOMEZ, M. *et al.* The FLAMES Score Accurately Predicts Mortality Risk in Burn Patients. **The Journal of trauma Injury, Infection, and Critical Care**, v. 65, n.3, p. 636-645, 2008.

DOI: 10.1097/TA.0b013e3181840c6d. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784578/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

GRÜTZNER, V. *et al.* Enzyme-responsive nanocomposites for wound infection prophylaxis in burn management: in vitro evaluation of their compatibility with healing processes. **Int J Nanomedicine**, v. 24, n. 10, p. 4111-24, 2015. DOI: 10.2147/IJN.S81263. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150717/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GUO, R. *et al.* Collagen-cellulose nanocrystal scaffolds containing curcumin-loaded microspheres on infected full-thickness burns repair. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v.11, n. 12, p. 3544-3555, 2017. DOI: 10.1002/term.2272. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326684/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GUPTA, S. *et al.* Discovery of curcumin, a component of the golden spice, and its miraculous biological activities. **Clinical and experimental pharmacology and physiology**, v. 39, n. 3, p. 283-299, 2012. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118895/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

HEMMILA, M.R. *et al.* Topical nanoemulsion therapy reduces bacterial wound infection and inflammation after burn injury. **Surgery**, v. 148, n.3, p. 499-509, 2010. DOI: 10.1016/j.surg.2010.01.001. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20189619/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

HUANG, Y. *et al.* A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. **Burns**, v. 33, n. 2, p. 161-166, 2007. DOI: 10.1016/j.burns.2006.06.020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17175106/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

KARTHIKEYAN, A.; SENTHIL, N.; MIN, T. Nanocurcumin: a promising candidate for therapeutic applications. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 487, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00487. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00487/full>. Acesso em: 17 nov. 2021.

KAYSER, O.; LEMKE, A.; HERNANDEZ-TREJO, N. The Impact of Nanobiotechnology on the Development of New Drug Delivery Systems. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 6, n. 1, 2005. DOI: 10.2174/1389201053167158. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15727551/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

KECK, M., *et al.* Pathophysiology of burns. **Wien Med Wochenschr**, v.159, n.13-14, p.327-336, 2009. DOI: 10.1007/s10354-009-0651-2. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652939/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

KIANVASH, N. *et al.* Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 5, p. 654-663, 2017. DOI: 10.1007/s13346-017-0405-4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707264/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

KOLLAGENASE: pomada dermatológica. Responsável Técnico Dr. José Carlos Módolo. Itapira: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, 2016. Disponível em:

https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/113/KOLLAGENASE.pdf. Acesso em: 07 jul. 2018.

KRAUSZ, A.E. *et al.* Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11, p. 195-206, 2015. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.004. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240595/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

LEE, H. *et al.* An EGF-and Curcumin Co-Encapsulated Nanostructured Lipid Carrier Accelerates Chronic-Wound Healing in Diabetic Rats. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4610, 2020. DOI:10.3390/molecules25204610. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050393/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

LI, H.L. *et al.* Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n.3, p. 879-893, 2008. DOI: 10.1172/JCI32865. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292803/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LI, Y. *et al.* Synthesis, characterization and ROS-mediated antitumor effects of palladium (II) complexes of curcuminoids. **European journal of medicinal chemistry**, v. 144, p. 662-671, 2018. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.027. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289889/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

LIAKOPOULOU, A.; MOURELATOU, E.; HATZIANTONIOU, S. Exploitation of traditional healing properties, using the nanotechnology's advantages: The case of curcumin. **Toxicology reports**, v. 28, n. 8, p.1143-1155, 2021. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.05.012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150524/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LIMA, G.L. *et al.* Características dos idosos vítimas de queimaduras no Hospital de Urgências de Sergipe. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 100-105, 2017. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/370/pt-BR/caracteristicas-dos-idosos-vitimas-de-queimaduras-no-hospital-de-urgencias-de-sergipe>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MANSOORI, G.A.; SOELAIMAN, T.A.F. Nanotechnology—an introduction for the standards community. **Journal of ASTM International**, v. 2, n. 6, p. 1-22, 2005. DOI:10.1520/JAI13110. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/237686505_Nanotechnology_-_An_Introduction_for_the_Standards_Community. Acesso em: 18 nov. 2021.

MARTINI, P. C. **Avaliação da segurança e estudo da permeação e retenção cutânea de géis de ácido hialurônico**. 2011. 89 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/91701>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MEHNERT, W.; MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 47, p. 165-96, 2001. DOI: 10.1016/s0169-409x(01)00105-3. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11311991/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MIHRANYAN, A.; FERRAZ, N.; STROMME, M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. **Revista Progress in Materials Science**, v. 57, n. 875, 2012.

DOI: 10.1016/j.pmatsci.2011.10.001. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079642511001046?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MILNER, S.M.; FELDMAN, M.J. Radiation Injury and Vesicant Burns. In: HERNDON, D. (ed). **Total burn care**. 4. ed. Elsevier Inc, 2012. p. 461-469.

MONTASER, A.S. *et al.* Preparation and Characterization of alginate/silver/nicotinamide Nanocomposites for Treating Diabetic Wounds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 739-747, 2016. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.07.050. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431797/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MORGAN, M. *et al.* Burn Pain: A Systematic and Critical Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. **Pain Medicine**, v. 19, n. 4, p. 708-734, 2018. DOI: 10.1093/pm/pnx228. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036469/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MOSER, H.; PEREIRA, R.R.; PEREIRA, M.J.L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 12, n. 2, 2013. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/147/pt-BR/evolucao-dos-curativos-de-prata-no-tratamento-de-queimaduras-de-espessura-parcial>. Acesso em: 17 nov. 2021.

PALADINI, F. *et al.* In vitro assessment of the antibacterial potential of silver nano-coatings on cotton gauzes for prevention of wound infections. **Materials**, v. 9, n. 6, p. 411, 2016. DOI: 10.3390/ma9060411. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456794/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PALMER, B.C.; DELOUISE, L.A. Nanoparticle-enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting. **Molecules**, v. 21, n. 12, p. 1719, 2016. DOI: 10.3390/molecules21121719. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27983701/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PARDESHI, C. *et al.* Solid lipid based nanocarriers: An overview. **Acta Pharmaceutica**, v. 62, n.4, p. 433-472, 2012. DOI: 10.2478/v10007-012-0040-z. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333884/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PATEL, S.S. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 6, p. 887-939, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2018.1552244. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632782/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

PECK, M.D. Epidemiology of burn injuries globally. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-burn-injuries-globally/print?search=burns>. Acesso em: 09 out. 2021.

PEREIRA, N.C.S.; PAIXÃO, G.M. Características de pacientes internados no centro de tratamento de queimados no estado do Pará. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 106-10, 2017. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/371/pt->

BR/caracteristicas-de-pacientes-internados-no-centro-de-tratamento-de-queimados-no-estado-do-para. Acesso em: 16 nov. 2021.

PÉRET-ALMEIDA, L.; NAGHETINI, C. C.; NUNAN, E. A. Atividade antimicrobiana in vitro do rizoma em pó, dos pigmentos curcuminóides e dos óleos e dos essenciais da Curcuma longa L. **Ciência e agrotecnologia**, v. 32, n.3, p. 875-881, 2008. Disponível em <https://www.scielo.br/j/cagro/a/NnhVbyy7zsLHkBbxrgsP4Sy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 nov. 2021.

PRIYADARSINI, K. I. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20091-20112, 2014. DOI: 10.3390/molecules191220091. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470276/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

REMBE, J. *et al.* Influence of human acute wound fluid on the antibacterial efficacy of different antiseptic polyurethane foam dressings: An in vitro analysis. **Wound Rep Reg**, v. 26, p. 27-35, 2018. DOI: 10.1111/wrr.12612. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363857/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SAGHAZADEH, S. *et al.* Drug delivery systems and materials for wound healing applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 1, n. 127, p. 138-166, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.04.008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626550/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SAKATA, S. *et al.* Incorrect Acticoat application causind iatrogenic injury to a child with a palmar burn. **Emergency Medicine Australasia**, v. 20, n. 2, p. 183-184, 2008. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2008.01073.x. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377409/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SANDUR, S.K. *et al.* Role of Prooxidants and Antioxidants in the Anti-Inflammatory and Apoptotic Effects of Curcumin (Diferuloylmethane). **Free Radical Biology & Medicine**, v. 15, n. 43, p. 569-580, 2007. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.009. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640567/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SAPORITO, F. *et al.* Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, p. 175-186, 2018. DOI: 10.2147/IJN.S152529. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343956/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SBQ. Sociedade Brasileira de Queimaduras, 2018. Disponível em: <http://sbqueimaduras.org.br/>. Acesso em: 12 mar. 2018.

SEYHAN, N. Evaluation of the Healing Effects of Hypericum perforatum and Curcumin on Burn Wounds in Rats. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2020, 2020. DOI: 10.1155/2020/6462956. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148546/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SHAN, Y. *et al.* Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 479, n.2, p. 291-301, 2015. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.067. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556053/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SHARIATI, A. *et al.* Evaluation of Nano-curcumin effects on expression levels of virulence genes and biofilm production of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wound infection in Tehran, Iran. **Infection and drug resistance**, v. 12, p. 2223, 2019. DOI: 10.2147/IDR.S213200. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440064/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SHERIDAN, R. Evaluation and management of the thermally injured patient. *In*: FREEDBERG, I.M.; EISEN, A.Z.; WOLFF, K.; AUSTEN, K.F.; GOLDSMITH, L.A.; KATZ, S.I. (ed.). **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. 6. ed. New York: McGraw-Hill, p.1220-9, 2003.

SILVA, C. *et al.* Odorant binding proteins: a biotechnological tool for odour control. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 98, n. 8, p. 3629-3638, 2014. DOI:10.1007/s00253-013-5243-9. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092006/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SILVA, J.A.C. *et al.* Epidemiologic profiles, major complications, and mortality rate at a burn treatment center in the Amazon. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 33, n.1, p. 104–9, 2018. DOI: 10.5935/2177-1235.2018RBCP0015. Disponível em <http://www.rbcp.org.br/details/1922/epidemiologic-profiles--major-complications--and-mortality-rate-at-a-burn-treatment-center-in-the-amazon>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SILVA, J.M. *et al.* Development of innovative medical devices by dispersing fatty acid eutectic blend on gauzes using supercritical particle generation processes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 99, p. 599-610, 2019. DOI:10.1016/j.msec.2019.02.012. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493118321295>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SILVA, J.O.; SOUZA, P.C. Perfil alimentar de pacientes internados por queimaduras em hospital público especializado. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 1, p. 3-9, 2017. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/340/pt-BR/perfil-alimentar-de-pacientes-internados-por-queimaduras-em-hospital-publico-especializado>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SINGH, A.; BHATNAGAR, A. Management of superficial partial thickness burn with collagen sheet dressing compared with paraffin gauze and silver sulfadiazine. **Annals of Burns and Fire Disasters**, v. 33, n.3, p. 233-238, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304214/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SOARES, A.L.S. *et al.* Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados em um hospital de referência em queimaduras na Amazônia brasileira. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 18, n. 2, p. 102-106, 2019. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/464/pt-BR/caracteristicas-clinico-epidemiologicas-de-pacientes-internados-em-um-hospital-de-referencia-em-queimaduras-na-amazonia-brasileira>. Acesso em: 16 nov. 2021.

STANIZZU, A. *et al.* Associated use of silicone–vitamin E gauzes and α -tocopherol acetate oil in healing of skin graft donor sites. **International wound journal**, v. 14, n. 5, p. 813-817, 2017. DOI: 10.1111/iwj.12707. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111908/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SWANN, J.A. *et al.* Burn injury outcome differences in Native Americans. **Burns**, v. 45, n. 2, p. 494-501, 2019. DOI: 10.1016/j.burns.2018.09.018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337157/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

TYAGI, A.W. *et al.* Identification of a novel compound (β -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. **Investigational New Drugs**, v. 33, n. 6, p. 1175-1186, 2015. DOI: 10.1007/s10637-015-0296-5. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26521943/>. Acesso em: 17 de nov. 2021.

VALE, E.C.S. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 1, p. 9-19, 2005. DOI: 10.1590/S0365-05962005000100003. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abd/a/TwnrQGbRB7MJFTr5G9tDmMD/?lang=pt>. Acesso em: 16 nov. 2021.

VARAEI, S. *et al.* The Effect of Aloe Vera Gel and Nitrofurazone on Dressing Related Pain of Superficial Burn Wounds. **World journal of plastic surgery**, v. 6, n. 2, 2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28713723/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

VOLKOVA, N. *et al.* Application of Cryopreserved Fibroblast Culture with Au Nanoparticles to Treat Burns. **Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 22, 2016. DOI: 10.1186/s11671-016-1242-y. Disponível em <https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-016-1242-y#citeas>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WAGHULE, T. *et al.* Emerging Trends in Topical Delivery of Curcumin Through Lipid Nanocarriers: Effectiveness in Skin Disorders. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 7, p. 284, 2020. DOI: 10.1208/s12249-020-01831-9. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058071/>. Acesso: 17 nov. 2021.

WASIAK, J.; CLELAND, H. Burns: dressings. **BMJ clinical evidence**, v. 2015, 2015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173045/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WASIAK, J.; CLELAND, H.; CAMPBELL F. Dressings for superficial and partial thickness burns (Protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.3, 2007. DOI:10.1002/14651858.cd002106. Disponível em <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002106.pub2/full>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WASIAK, J. *et al.* Dressings for superficial and partial thickness burns (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.3, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD002106.pub4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543513/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Burns, 6 mar. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/>. Acesso em: 10 mar. 2018.

YANG, S. *et al.* Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 42, n. 1, p.16-28, 2020. DOI: 10.1111/ics.12592. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ics.12592>. Acesso em: 18 nov. 2021.

YERGOZ, F. *et al.* Heparin Mimetic Peptide Nanofiber Gel Promotes Regeneration of Full Thickness. **Biomaterials**, v. 134, p. 117-127, 2017. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.040. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28458029/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

ZANETTI-RAMOS, B.G.; CRECZYNSKI-PASA, T.B. Nanotechnology development: world-wide and national investments. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 2, p. 95-101, 2008. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/242407812_O_desenvolvimento_da_nanotecnologia_cenario_mundial_e_nacional_de_investimentos_Nanotechnology_development_world-wide_and_national_investments. Acesso em: 18 nov. 2021.

ZHAO, L.; TEMELLI, F. Preparation of liposomes using a modified supercritical process via depressurization of liquid phase. **Journal of supercritical fluids**, v. 100, p. 110-120, 2015. Disponível em <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la051654u>. Acesso em: 18 nov. 2021.

5 CAPÍTULO 1. Artigo aceito para publicação na revista Vittal em 09/10/2021

Anexo 1: Parecer 72/2018 Comitê de Ética em Pesquisa

Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes internados em um Centro de Referência em Assistência a Queimados no sul do Brasil

Clinical and epidemiological characterization of patients admitted to a Reference Center for Burns Assistance in southern Brazil

Resumo

Queimaduras são lesões traumáticas com perda da proteção da pele, causadas por agentes externos, tornando indivíduos suscetíveis a infecções, que podem progredir para sepse e óbito. O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com queimaduras internados em um Centro de Referência no sul do Brasil. Este é um estudo transversal retrospectivo e de natureza quantitativa com dados coletados do sistema do Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017. A amostra foi composta por 225 pacientes, sendo a maioria adulta (52,7%), seguida de crianças (30,5%), em maior parte do sexo masculino (64,4%) e procedentes da cidade de Rio Grande (46,5%). A residência foi o local de ocorrência mais frequente (74,1%). O agente causal mais comum foi de procedência térmica (85,3%), sendo 41,3% dos casos por escaldamento. Observou-se 74,7% dos pacientes com superfície corporal queimada média de 12,3%. As lesões de 2º grau ocorreram em 79,6% dos pacientes. O tratamento tópico mais utilizado foi o composto sulfadiazina de prata (92,8%). Realizou-se desbridamento em 93,3% dos pacientes e enxertia em 5,8%. Complicações secundárias foram registradas em 22,2% dos casos. O tempo médio de internação foi de 14 dias, variando entre 1 e 97, e o principal desfecho foi alta hospitalar (98,7%). Os dados apontam para urgente adoção de medidas de controle e prevenção, especialmente no ambiente doméstico.

Palavras-chave: Queimaduras, Centros de Queimados, Epidemiologia

Abstract

Burns are traumatic injuries with loss of skin protection, caused by external agents, making individuals susceptible to infections, which can progress to sepsis and death. The aim of this study was to characterize the clinical and epidemiological profile of burned patients admitted to a Reference Burn Unit in southern Brazil. This is a retrospective cross-sectional study of a quantitative nature with data collected from the system of the Reference Center for Burns Assistance of the Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, between January 2016 and December 2017. The sample consisted of 225 patients, mostly adults (52.7%), followed by children (30.5%), males (64.4%) and from the city of Rio Grande (46.5%). The residence was the most frequent place of occurrence (74.1%). The most common causal agent was of thermal origin (85.3%), mainly scalding (41.3%). It was observed that 74.7% of patients had an average burned body surface of 12.3%. Second-degree injuries occurred in 79.6% of patients. The most used topical treatment was the silver sulfadiazine compound (92.8%). Debridement was performed in 93.3% of the patients and grafting in 5.8%. There were secondary complications in 22.2% of the cases. The average hospital stay was 14 days, ranging from 1 to 97, and the main outcome was hospital discharge (98.7%). The data points to urgent adoption of control and prevention measures, especially in the domestic environment.

Keywords: Burns, Burn Units, Epidemiology

1. Introdução

Queimaduras são lesões traumáticas resultantes da exposição a agentes químicos, térmicos, elétricos ou radioativos que podem destruir a pele e seus anexos. As complicações geradas pelas queimaduras devem-se à perda da função de proteção da pele, uma vez que esta é o órgão primordial para a defesa do organismo, podendo levar a complicações causadas por microrganismos, instaurando uma infecção secundária (1).

As queimaduras representam um problema de saúde pública em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que cerca de 180 mil mortes por ano ocorram devido aos acidentes por queimaduras; ademais, representam uma importante causa de morbidade na população, além de ocasionarem danos de ordem psicológica e social, onerando o sistema público de saúde com o tratamento de tais complicações, o qual abrange, muitas vezes, internações hospitalares, uso de antibióticos, e em alguns casos, afastamento das atividades laborais (2,3).

Dentre os fatores que influenciam na gravidade do ferimento estão a profundidade e localização da lesão e superfície corpórea queimada, os quais dependem das circunstâncias que geraram a lesão, como o agente causal e o tempo de permanência em contato com a pele (4).

Em relação à profundidade, são classificadas em queimaduras de primeiro, segundo e terceiro grau. As queimaduras de primeiro grau são superficiais, acometem a epiderme e apresentam eritema, calor e dor. Queimaduras de segundo grau são de espessura parcial, nas quais ocorre o comprometimento de todas as camadas da epiderme, e parcialmente da derme e geram bolhas, erosão ou ulceração e podem deixar sequelas como discromia e cicatrizes. Já as queimaduras de terceiro grau são de espessura total, destroem todas as camadas da pele, atingindo o tecido subcutâneo, destruindo nervos, glândulas sudoríparas, capilares sanguíneos, podendo atingir tendões, músculos e ossos, e nestes casos, necessitam de enxertos, não podendo ser restauradas sem o suporte cirúrgico (4).

O trabalho epidemiológico em relação ao perfil dos pacientes que sofreram queimaduras é de extrema importância, frente à problemática destes acidentes e as complicações que podem ocorrer após a queimadura. Traçar um perfil destes pacientes permite demonstrar a realidade destas situações, e, além disso, possibilita um maior entendimento acerca do assunto, visto que no Brasil não há um banco de dados de pacientes que sofreram queimaduras (5). Neste contexto, o objetivo deste artigo foi caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes internados em um Centro de Referência em Assistência a Queimados no sul do Brasil.

2. Materiais e Métodos

Este é um estudo transversal retrospectivo e de natureza quantitativa realizado no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul. A amostra incluiu todos os 225 pacientes atendidos no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.

Os dados epidemiológicos foram coletados por meio dos prontuários físicos dos pacientes registrados no sistema do local, sendo todos de pacientes que não estavam mais internados no momento da coleta. Dois transcritores anexaram manualmente os elementos em uma tabela eletrônica, sendo composta pelas seguintes variáveis: sexo, idade, cidade de procedência, local de ocorrência da queimadura e agente causal; características clínicas como superfície corporal queimada (SCQ), região corporal acometida, tratamento (tópico, antibiótico,

debridamento e enxerto), complicações secundárias (infecção); tempo de internação hospitalar; comorbidades prévias.

Foram necessários quatro meses para completar o banco de dados. Para a análise dos dados foi utilizado o programa SPSS, através do qual foram obtidos os resultados agrupados de acordo com as variáveis de interesse para o estudo. Nenhum paciente foi excluído por falta de informação no prontuário, mas em todas as variáveis foi incluída a opção de não informada.

Os pacientes foram divididos de acordo com o sexo feminino ou masculino. Para a classificação da faixa etária amostral, foram considerados crianças até os 12 anos de idade, adolescentes entre 13 e 19 anos, adultos entre 20 e 59 anos e idosos com 60 anos ou mais. O local de procedência foi registrado conforme a cidade de residência do paciente no momento da internação. Enquanto o local de ocorrência da queimadura foi dependente do relato do paciente para o registro, como no domicílio, no trabalho ou em outros verificados nos prontuários.

Os agentes causais foram categorizados em térmicos, elétricos, radiantes, químicos, biológicos e não informado. Os agentes térmicos descritos foram a escaldadura, substâncias inflamáveis, chama direta, explosão, superfície quente, gás e outros. Além disso, foram analisados quais os agentes que foram mais prevalentes em cada faixa etária.

A superfície corporal queimada (SCQ) foi calculada a partir da tabela de Lund e Browder, que era aplicada pelo serviço hospitalar do estudo. Ademais, segundo os dados dos prontuários do hospital, foram agrupados os pacientes com até 20% do corpo atingido, os que tiveram entre 21 e 40% e os que apresentaram 41% ou mais de SCQ. Essa divisão foi realizada a fim de comparação entre a SCQ e a faixa etária e, entre SCQ e a porcentagem de complicações encontrada em cada grupo.

A profundidade e a região corporal foram descritas de acordo com as informações referidas no prontuário do paciente na admissão hospitalar. O tratamento tópico foi citado conforme os que foram utilizados nas lesões causadas pelas queimaduras.

A infecção decorrente da queimadura foi considerada uma complicação da queimadura. Essa foi relatada quando nos dados do paciente estavam presentes os resultados da cultura realizada na ferida infectada com crescimento bacteriano presente e identificação do patógeno. Verificou-se o uso de antibióticos segundo a prescrição médica para tratamento da infecção secundária.

Foram apresentados neste estudo os procedimentos cirúrgicos efetuados nos pacientes durante a internação hospitalar. O desfecho era referido no prontuário como alta hospitalar, evasão ou óbito.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande (Parecer número 2.750.158) e enviado à Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, onde foi desenvolvido o presente trabalho.

3. Resultados

Observou-se que no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017 foram internados 225 pacientes, sendo que 145 (64,4%) eram do sexo masculino e 80 (35,6%) do sexo feminino. A maioria dos casos de pacientes com queimaduras ocorreu entre adultos (119; 52,7%), seguido de crianças (69; 30,5%) e idosos (22; 9,7%), sendo a faixa etária menos acometida a que abrange os adolescentes (15; 6,6%). Ressalta-se que os pacientes do sexo masculino predominaram em todas as faixas etárias. Ao analisar a amostra das crianças de forma isolada, encontrou-se que 52 (75,4%) das crianças estavam na faixa etária de 0 até 4 anos incompletos, enquanto que 9 (13%) crianças tinham de 4 a 8 anos incompletos e 8 (11,6%) crianças com idade de 8 até 12 anos.

Em relação à procedência dos pacientes internados por queimaduras, Rio Grande apresentou a maior taxa (46,5%), seguida das cidades de Pelotas (22,6%) e São José do Norte (5,3%). Ademais, as cidades de Canguçu, Capão do Leão e Santa Vitória do Palmar foram responsáveis individualmente por 1,8% dos casos dos pacientes internados com queimaduras. Os demais municípios apresentaram, cada um, taxas inferiores a 1,3% de pacientes procedentes.

Quanto às condições em que ocorreram as queimaduras, o local de maior frequência foi o domicílio, totalizando 74,1% (117) dos casos, enquanto que 22,2% (35) dos pacientes sofreram queimaduras no ambiente de trabalho. Ao analisar, conforme o sexo, o local onde ocorreu o episódio, notou-se que dentre as mulheres 88% sofreram queimaduras em casa e 12% no trabalho. Considerando-se os homens, 67,5% queimaram-se durante atividade laboral, em contraste com 26,8% provenientes de ambiente domiciliar. O restante das queimaduras (5,7%) na amostra masculina ocorreu em locais como presídios, vias automobilísticas, protestos e meios públicos quando em moradores de rua.

O agente causal mais prevalente foi o de procedência térmica, ocorrido em 85,3% dos casos, com todas as queimaduras sendo provenientes de calor. Entre essas, a queimadura por

escaldadura atingiu 93 (41,3%) pacientes, sendo que 76 (33,8%) foram decorrentes de lesões por líquido quente, ao passo que as outras 17 (7,5%) devido ao óleo quente. As substâncias inflamáveis acometeram 48 (21,3%) pacientes, sendo o álcool responsável por 31 (13,8%) e a gasolina por 17 (7,5%) pacientes com queimaduras. Os demais agentes etiológicos encontram-se detalhados na tabela 1. Ao realizar-se análise da etiologia conforme a faixa etária constatou-se predomínio de escaldadura entre as crianças (72,7%), ao passo que entre os adultos houve maior heterogeneidade: 22,3% das lesões decorreram de fogo provocado por álcool, 20,5% de escaldadura, e, por fim, chama direta em 14,2%. Já 28,6% dos adolescentes foram atingidos por gasolina e 21,4% pelo álcool, sendo as substâncias inflamáveis os agentes principais que causaram queimaduras entre os adolescentes. Dentre os idosos, destacaram-se as queimaduras por líquido superaquecido (26,3%) e por eletricidade (15,7%).

Tabela 1 - Agentes etiológicos responsáveis pela queimadura dos pacientes atendidos no Centro de Referência de Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017

Agentes etiológicos	n	%
Térmicos	192	85,3
Escaldadura	93	41,3
substâncias inflamáveis	48	21,3
chama direta	24	10,7
explosão	7	3,1
superfície quente	6	2,7
gás	4	1,8
outros*	10	4,4
Elétricos	15	6,7
Radiantes	2	0,9
Químicos	1	0,45
Biológicos (Picada aranha marrom)	1	0,45

Não informado	14	6,2
Total	225	100

*Outros: pólvora, fogos de artifício, soja quente no silo, fumaça, abrasão (asfalto), brasa de casca de arroz, brasa de carvão e cinza de caldeira.

A SCQ média foi de 12,3%, sendo que a maioria (74,7%) apresentou menos de 20% da superfície corporal atingida pela queimadura. Quanto à profundidade das lesões, destacou-se a queimadura de 2º grau, presente em 40,4% dos pacientes da amostra (Tabela 2).

Tabela 2 - SCQ e profundidade das lesões dos pacientes com queimadura atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017

Superfície corporal queimada (%)	n	%
1 a 20%	168	74,6
21 a 40%	33	14,7
>40%	6	2,7
Não informado	18	8,0
Total	225	100
Profundidade	n	%
2º grau	91	40,4
1º e 2º grau	64	28,4
2º e 3º grau	53	23,6
1º, 2º, 3º grau	2	0,9

1º grau	1	0,45
3º grau	1	0,45
Não informado	13	5,8
Total	225	100

Tendo-se em vista a relação entre a faixa etária e a SCQ, os percentuais de SCQ encontrados em cada faixa etária estão descritos na tabela 3. Ao relacionar a SCQ à frequência de complicações, encontrou-se que tais variáveis são proporcionais: à medida que o percentual corporal atingido pela queimadura aumentou, também foi elevada a ocorrência de complicações decorrentes da lesão nos pacientes. Dessa forma, quatro pacientes com SCQ acima de 40% apresentaram alguma complicação decorrente da queimadura, o que constitui 66,7% da amostra do presente estudo. Já entre os indivíduos com 21 a 40% da SCQ, foram encontradas complicações em 17 pacientes, o que representa 51,5% desse grupo de pacientes. Observou-se que o índice de complicações nos que tiveram menos de 20% da superfície queimada diminui, dentre esse grupo, somente 14 pacientes manifestaram complicações, o que caracteriza 8,4% desta amostra.

Tabela 3 - Relação entre faixa etária e superfície corporal queimada nos pacientes atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.

	Criança	Adolescente	Adulto	Idoso	Total
1 a 20%	57 (25,33)	15 (6,7)	83 (36,89)	13 (5,78)	168 (74,67)
21 a 40%	6 (2,67)	0,0	21 (9,33)	6 (2,67)	33 (14,67)
41 a 60%	0,0	0,0	5 (2,22)	1 (0,44)	6 (2,66)
Não informado					

	6 (2,67)	0,0	10 (4,44)	2 (0,89)	18 (8)
Total	69 (30,67)	15 (6,7)	119 (52,88)	22 (9,78)	225 (100)

Em relação à região corporal queimada, 82 pacientes apresentaram acometimento isolado, entre os quais, destacam-se os membros superiores, atingidos em 27 (12%) pacientes e os membros inferiores também com 27 (12%). Além disso, 143 (63,5%) pacientes tiveram mais de uma parte do corpo queimada. Destacaram-se, entre eles, 45 (20%) pacientes que apresentaram a cabeça/pescoço, os membros e o tronco acometidos (Tabela 4).

Tabela 4 - Região corporal acometida pela queimadura nos pacientes atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017

Região corporal acometida	n	%
Cabeça/pescoço, tronco e membros	45	20
Membros superiores	27	12
Membros inferiores	27	12
Cabeça/pescoço e membros	27	12
Membros e tronco	24	10,7
Cabeça/pescoço	18	8
Membros e pelve	12	5,3
Membros superiores e inferiores	9	4
Tronco, membros e pelve	9	4

Tronco	3	1,3
Vias áreas	2	0,9
4 ou mais regiões	17	7,6
Não informado	5	2,2
TOTAL	225	100

Com relação ao tratamento tópico, o composto mais utilizado foi a sulfadiazina de prata em 209 (92,8%) pacientes, sendo que na maioria das ocasiões em sinergia com outras substâncias. No que tange ao uso da collagenase, essa substância foi empregada em um total de 176 (78,2%) pacientes. Destaca-se também o uso de outros medicamentos tópicos usados majoritariamente em combinação (Tabela 5).

Tabela 5 - Tratamento tópico utilizado nas lesões causadas pelas queimaduras nos pacientes atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, no período entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017

Tratamento tópico	n	%
Sulfadiazina de prata, valerato de betametasona, collagenase e creme aniônico a base de álcoois graxos	127	56,4
Sulfadiazina de prata	28	12,4
Collagenase	12	5,3
Sulfadiazina de prata e collagenase	7	3,1
Sulfadiazina de prata, valerato de betametasona, collagenase, creme aniônico a base de álcoois graxos e curativo de hidrofibra composto por carboximetilcelulose sódica	6	2,7

Sulfadiazina de prata, valerato de betametasona, colagenase, creme aniônico a base de álcoois graxos e sulfato de neomicina	6	2,7
Outros	39	17,3
TOTAL	225	100

Dentre os pacientes da amostra, 25 (11,1%) contavam com cultura e antibiograma no prontuário. Desses, nove apresentaram infecção por mais de uma bactéria. Destacaram-se 13 pacientes com infecção isolada da queimadura, enquanto outros exibiram infecção da ferida concomitante à infecção de outros sítios como trato urinário (2), aspirado traqueal (2), sangue (2) e cateter (2). Outros dois pacientes manifestaram infecção do trato urinário isoladamente, enquanto que um paciente apresentou infecção isolada do sangue e outro apresentou infecção do aspirado traqueal e do sangue. No que tange ao perfil da colonização bacteriana, os patógenos mais prevalentes foram Gram-negativos, sendo predominante a *Klebsiella pneumoniae* (11 pacientes), seguida pela *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (8 pacientes cada). Ainda, foi detectada a presença de *Proteus mirabilis* multirresistente produtora de beta lactamases de espectro estendido (ESBL) no trato urinário de um paciente, a qual foi devidamente notificada ao Sistema de Vigilância de Infecções do Hospital.

A respeito da antibioticoterapia sistêmica, 188 (83,2%) pacientes não fizeram uso de antibiótico via oral ou parenteral no curso da internação decorrente da queimadura. Oito (3,6%) foram tratados exclusivamente com ceftriaxona (cefalosporina de terceira geração), quatro (1,8%) receberam somente imipenem (carbapenêmico), quatro (1,8%) fizeram uso único de cefepime (cefalosporina de quarta geração) e a ceftriaxona foi utilizada em associação com a cefalexina em um (0,4%) paciente. O imipenem foi associado com outros antibióticos, como norfloxacino, cefepime e vancomicina, em três pacientes. Empregou-se associação de cefepime em dois pacientes, sendo um com o imipenem e outro em combinação com piperaciclina e tazobactam. No restante da amostra, cefalosporinas de primeira geração foram utilizadas em dois pacientes e antibióticos beta lactâmicos em outros dois pacientes. Foram utilizados glicopeptídeos em uma ocasião, bem como penicilinas e carbapenêmicos.

Do total da amostra, 93,3% dos pacientes foram submetidos ao debridamento cirúrgico do tecido queimado e treze (5,8%) realizaram enxertia de pele. Infecções secundárias da

queimadura manifestaram-se em trinta pacientes (13,3%). A taxa de complicações apresentou-se em 22,2%. Foram consideradas complicações fatores tais como sepse, confusão mental e agitação psicomotora. Dois (0,9%) pacientes sofreram amputações, sendo que ambas foram decorrentes de queimaduras por etiologia elétrica. Quatro (1,7%) pacientes apresentaram retração cicatricial, sendo novamente submetidos ao processo cirúrgico para correção das lesões. Houve necrose das queimaduras em 2,6% dos pacientes. A alta hospitalar foi observada em 98,7% dos pacientes, sendo que o tempo médio de internação foi de 14 dias, com variação de 1 a 97 dias. Do total da amostra, oito (3,5%) pacientes foram internados em Unidades de Terapia Intensiva. Notificou-se um (0,4%) caso de evasão ainda no decorrer do tratamento. Além disso, houve dois óbitos (0,9%) por complicações das queimaduras, sendo que ambos pertenciam à faixa etária dos idosos e foram devidos à infecção das lesões que resultou em sepse.

No que diz respeito ao perfil clínico pré-existente dos pacientes analisados, constatou-se que 18 (8%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica e nove (4%) diabetes. No que tange à dependência de substâncias, seis (2%) pacientes eram etilistas, cinco (2%) usuários de drogas e dois (0,9%) tabagistas. Afecções psiquiátricas como depressão, ansiedade, esquizofrenia e transtorno obsessivo compulsivo destacaram-se também, totalizando 4% da amostra. Nesse contexto, analisou-se que cinco (2%) dos pacientes queimaram-se em decorrência de tentativa de suicídio. Outras comorbidades observadas foram epilepsia, cardiopatia, bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica e asma, todas com prevalência abaixo de 2% na amostra.

4. Discussão

As queimaduras constituem um importante problema de saúde pública, sendo necessários esforços para redução dos acidentes e o número de vítimas. Por meio desta pesquisa tornou-se possível fazer o levantamento de alguns aspectos relevantes sobre o perfil epidemiológico das queimaduras no sul do Brasil.

No que concerne à divisão amostral conforme gênero, resultados semelhantes foram descritos em diversos artigos, nos quais houve predomínio de homens (6–8). Tal achado pode ser atribuído a fatores comportamentais e ocupacionais, uma vez que homens exercem profissões mais intimamente atreladas a acidentes de trabalho, tais como construção e serviços de eletricidade e de gás. Esse fato também corrobora para a maior gravidade das lesões, uma vez que atividades laborais que envolvam substâncias químicas altamente corrosivas e eletricidade necessitam de cuidados mais intensivos no ambiente hospitalar (9,10). A

prevalência de homens nessa amostra pode ser reflexo da precariedade dos cuidados ocupacionais e do respeito ao uso de equipamentos de segurança.

No que tange à análise conforme idade, revisão de literatura realizada por Cruz e colaboradores (2012) demonstrou que em estudos epidemiológicos brasileiros, dentre as crianças, a faixa etária de 0 a 4 anos é a mais atingida por queimaduras, corroborando com os dados do presente estudo, o que revela a importância das estratégias de prevenção voltadas para a responsabilidade do cuidado para com a primeira infância (11,12). Destaca-se a fundamental conscientização de pais e cuidadores domiciliares, uma vez que a maioria das queimaduras em crianças da amostra ocorreu em ambiente domiciliar, por etiologias evitáveis, tais quais escaldaduras devidas à possível falta de supervisão pelos responsáveis.

Ainda assim, grande parte dos estudos relatam predominância de adultos na amostra (8,13,14), o que está de acordo com os resultados encontrados, uma vez que 52,7% da amostra pertencia a esta faixa etária. Sobre este resultado, pode-se relacionar a predominância de adultos com o fato de que esta é a população economicamente ativa (8), sendo exposta a maiores riscos nas atividades laborais (13). O maior número de adultos na amostra somado à prevalência de homens sugere que esse foi o grupo que mais necessitou de terapia hospitalar. Tal fato pode ser justificado por ser um serviço de referência que atende pacientes mais graves e a população acima citada com ferimentos possivelmente mais severos.

Quanto ao local em que as queimaduras ocorreram, os resultados encontrados estão em consonância com as demais pesquisas, ocorrendo no domicílio a maior parte dos acidentes (15,16). Em segundo lugar, ambientes de trabalho como o comércio, prestação de serviços, indústria ou construção também representam locais de grande importância, uma vez que muitos pacientes foram acometidos pelas queimaduras durante atividade laboral, o que acarreta em prejuízos sociais e econômicos (13,17).

No que diz respeito à predominância da etiologia térmica das queimaduras, os resultados encontrados estão consonantes com aqueles apresentados por outros estudos (12,18,19). Em pesquisa realizada em um hospital de referência em Brasília, encontrou-se a predominância das causas térmicas, responsáveis por 79% das internações entre os pacientes que sofreram queimaduras (5). Ademais, conforme uma revisão de literatura há maior prevalência de escaldaduras na população infantil, principalmente em ambiente domiciliar (20), circunstância constatada também pelo presente estudo.

O estudo de Mola e colaboradores (2018) demonstrou que a SCQ está relacionada com maior possibilidade de complicações, sendo essas 2,5 vezes mais prevalentes nos pacientes que chegaram à unidade de queimados com 30% do corpo acometido (21). Nascimento e colaboradores (2015) citam a preconização da relação entre SCQ e tempo de internação: a cada 1% a mais de superfície corporal atingida pelas queimaduras, há 1 dia a mais na média de hospitalização dos pacientes. Tais resultados são semelhantes aos encontrados no presente estudo, sendo que 74,7% dos pacientes apresentaram de 1 a 20% da SCQ e 98,66% de todos os casos possuíram como desfecho a alta hospitalar. Além disso, os pacientes da amostra com maior SCQ foram também aqueles que exibiram, proporcionalmente, maiores índices de complicações decorrentes das queimaduras.

A profundidade da lesão produzida pela queimadura é outra característica relevante em ser analisada, sendo um fator que, juntamente com a SCQ, interfere no tempo de internação hospitalar, na quantidade de procedimentos cirúrgicos e na mortalidade dos pacientes, todas as variáveis com prognóstico mais grave em pacientes com queimaduras de terceiro grau (22). Yaacobi e colaboradores (2020), em um estudo envolvendo adultos, encontraram que 79,6% dos pacientes apresentaram queimaduras com profundidade de segundo grau (23). No presente estudo 40,4% dos pacientes demonstraram queimaduras de segundo grau isolado, enquanto que outros 24,9% apresentaram algum dano de terceiro grau.

Conforme Silva e colaboradores (2018) (10), os locais do corpo mais atingidos pelas queimaduras foram os membros superiores, seguidos pelos membros inferiores, a face e o tórax. De forma semelhante, nos resultados encontrados na presente pesquisa, os membros superiores e inferiores foram os locais mais frequentes, entretanto, igualmente atingidos. Destaca-se também que a maioria dos pacientes do estudo apresentou mais de uma parte do corpo queimada. Tal fato pode acarretar em alterações anatômicas e estéticas consideráveis para o indivíduo e o tratamento (24).

A sulfadiazina de prata, um dos tratamentos tópicos mais utilizados para queimaduras, vem sendo discutida na literatura mundial como questionável em sua eficácia- contudo, estudos mais robustos ainda são necessários no que tange a essa afirmação (25). Ressalta-se que existem variados tratamentos tópicos para as queimaduras, ao passo que as condições do serviço hospitalar e os recursos disponíveis na unidade de queimados devem ser levados em conta, a fim de proporcionar o arsenal terapêutico mais adequado conforme a superfície corporal queimada, o local do corpo atingido pela queimadura e a profundidade da lesão. A ciência segue

na busca por um tratamento tópico mais eficiente para as queimaduras, o qual deve apresentar, simultaneamente, atividade antimicrobiana, facilidade para aplicação e controle da dor, além de mínimo custo possível (26).

Um estudo encontrou que em 60 dias, 7,9% dos pacientes desenvolveram alguma infecção, sendo que 35,8% atingiram a pele e tecidos moles, 24,4% os pulmões, 18,1% a corrente sanguínea e 17,8% o trato urinário (27). A prevalência de infecção encontrada, se comparada com a presente pesquisa, é ligeiramente menor, já a pele também foi o sítio mais comum acometido. A maioria dos estudos demonstra que as bactérias gram-negativas causam infecções nos pacientes com queimaduras que possuem um maior tempo de internação hospitalar e, por outro lado, os microorganismos gram-positivos, como o *Staphylococcus aureus*, são os responsáveis por colonizar a ferida, principalmente pele e partes moles, nos primeiros dias após a queimadura (28,29). Outro desafio para o tratamento das queimaduras são os organismos resistentes a múltiplas drogas, que causam infecções com alto desfecho de mortalidade e que exigem medidas de prevenção, desde os cuidados com a ferida do paciente até o controle desses microorganismos no ambiente hospitalar (30).

De acordo com a literatura, antibióticos sistêmicos não são usados como profilaxia em pacientes com queimaduras agudas, à exceção das doses profiláticas habitualmente realizadas em procedimentos cirúrgicos (31,32). Essa intervenção com antibioticoterapia não é recomendada, uma vez que o próprio trauma ocasionado pela queimadura pode simular um quadro clínico de sepse (33). Salienta-se ainda que a escolha do antibiótico varia conforme o perfil de prevalência e resistência local do patógeno, enquanto fatores determinantes para a ocorrência de infecção incluem uso de equipamentos de proteção individual e higiene das mãos (32).

O debridamento cirúrgico das lesões deve ser realizado entre 2 a 12 dias após a ocorrência da queimadura, de maneira a evitar o prolongamento da cascata inflamatória exacerbada durante a fase aguda da lesão, sendo técnica fundamental para o desfecho favorável dos pacientes que sofreram queimaduras (34). Em concordância, do total da amostra de pacientes avaliados no presente estudo, a maioria (93,3%) foi submetida ao debridamento cirúrgico do tecido queimado e observou-se um alto percentual de desfecho favorável. A excisão precoce de áreas necróticas e a cobertura imediata da ferida, seja com enxerto autólogo permanente ou com substituto temporário de pele, são procedimentos fundamentais para diminuir o risco de infecções e promover melhores resultados de cura (35). Já os índices de

aplicação de enxerto na amostra de nosso estudo (5,8%) são inferiores aos apresentados por Kokiso e colaboradores (2015), que encontraram prevalência de 21% de enxertia nos pacientes de uma Unidade de Terapia de Queimados (36).

Um estudo relatou a dor na área acometida pela queimadura, as limitações funcionais e a ocorrência de sepse como as complicações mais frequentes encontradas entre pacientes com queimaduras, enquanto que em uma menor parcela de pacientes relatou-se a ocorrência de infecção isolada da lesão (21). No presente estudo, a complicação mais frequente foi a infecção no local das queimaduras, ressaltando que as infecções bacterianas tem um papel central na morbidade pós queimadura. Existem condições que contribuem para o desenvolvimento de infecções secundárias à queimadura, entre as quais, maior profundidade da lesão, superfície corporal queimada significativa e idade avançada do paciente (37). Um estudo retrospectivo realizado na Unidade de Terapia Intensiva de um Centro de Tratamento de Queimados encontrou que 42,1% dos pacientes tiveram diagnóstico de sepse e a mortalidade foi maior nesse grupo em comparação aos pacientes que não desenvolveram infecção disseminada (38).

No presente estudo, observaram-se dois casos de óbito, precedidos por sepse, em que ambos os pacientes pertenciam à faixa etária dos idosos. Este dado está de acordo com o estudo de Rehou e colaboradores (2019), uma vez que populações idosas apresentam resposta orgânica menos eficiente às queimaduras, incluindo menor inflamação e maior índice de falha cardíaca (39). Corroborando esse fato, Momeni e colaboradores (2020) constataram que cada aumento de um ano na idade dos pacientes é responsável por elevar a taxa de mortalidade por queimaduras em 4% (40). Embora a idade do paciente possa ser utilizada como indicador prognóstico, visto que Zafani e colaboradores (2018) constataram em seu estudo que pessoas idosas morreram dez vezes mais que a média de todos os pacientes que foram a óbito (41), crianças também podem ser acometidas por sepse, a qual é importante causa de morte, sendo que um estudo avaliando pacientes com queimaduras nessa faixa etária observou 15% de mortalidade, com 82% das mortes decorrentes de algum quadro de infecção (42). Assim, na literatura observa-se heterogeneidade na mortalidade, conforme varia a amostra analisada, sendo importante relacionar a faixa etária e gravidade das lesões (15,22).

Em relação à diabetes no desfecho clínico dos pacientes, constata-se que ter essa doença previamente dificulta o tratamento das queimaduras, uma vez que retarda o processo de cicatrização e favorece sepse, infecção e complicações (43). Corroborando esse fato, dentre os nove diabéticos da amostra do presente estudo, dois (22,2%) apresentaram necrose das lesões

e um (11,1%) apresentou dificuldade de cicatrização e ulceração da lesão um ano após a queimadura. Ademais, as queimaduras podem influenciar na qualidade de vida dos indivíduos com histórico de diabetes prévio, um estudo demonstrou que os pacientes diabéticos que sofreram lesões por queimaduras tiveram mais internações hospitalares devido a complicações do diabetes do que os pacientes que não haviam sofrido queimaduras em um período de cinco anos (44).

Em relação às comorbidades que afetam a saúde mental dos pacientes, as queimaduras autolesivas são fatores preocupantes, uma vez que estão associadas a desfechos negativos. De acordo com um estudo, as queimaduras intencionais representam 1,2% da amostra com um índice de 7,9% de mortalidade durante a internação hospitalar, enquanto que nas queimaduras não intencionais 0,8% dos pacientes foram a óbito (45). Na presente pesquisa, 2% das queimaduras foram autoinfligidas, o que ressalta a necessidade de maior cuidado com a saúde mental desses indivíduos, principalmente no âmbito da prevenção do suicídio.

De acordo com Bagheri e colaboradores (2020), que analisaram o efeito das comorbidades no desfecho dos pacientes que sofreram queimaduras, os pacientes com doenças prévias - DPOC e injúria renal - tiveram significativa associação com maior mortalidade. Além disso, o paciente ter mais de uma doença concomitante prolongava o tempo de internação hospitalar (46). É de suma importância, dessa maneira, que sejam investigadas as doenças pré-existentes dos pacientes durante o atendimento, pois influenciam em preditores significativos de prognóstico e de tratamento.

Apesar da discussão sobre as queimaduras ser abrangente na literatura, é fundamental a realização de novos estudos que possam contribuir para a ampliação do conhecimento a respeito destes agravos na sociedade. O presente estudo contém limitações devidas à incompletude ou ambiguidade de informações contidas no preenchimento de prontuários. A escassez de informações clínico-demográficas em muitos prontuários da amostra e a impossibilidade de aprofundamento da análise do prognóstico, a qual poderia ser realizada por meio de entrevista com os pacientes, impossibilitam a generalização dos resultados para outras populações ou serviços. Ainda assim, ressalta-se que os resultados encontrados apontam para a urgente adoção de medidas de controle e prevenção de queimaduras, uma vez que as mesmas constituem-se causa importante de morbi mortalidade e ônus ao sistema de saúde público brasileiro.

5. Conclusões

Tendo como base os resultados na presente pesquisa, os adultos do sexo masculino, provenientes da cidade de Rio Grande, são os mais acometidos por queimaduras. O agente causal mais prevalente foi o de procedência térmica, tendo o domicílio como o local mais frequente. A média da superfície corporal queimada foi de 12,3%, sendo que a maioria apresentou menos de 20% da superfície corporal atingida pela queimadura, obtendo o maior índice os pacientes que apresentaram queimadura de 2º grau. A região corpórea mais afetada por esse tipo de acidente foram os membros superiores. Com relação ao tratamento tópico, o composto mais utilizado foi a sulfadiazina de prata, sendo que na maioria das ocasiões em sinergia com outras substâncias, tendo sido necessário realizar desbridamento em grande parte dos pacientes, entretanto foram registradas apenas 22,2% de complicações secundárias.

Diante destes fatos, é possível evidenciar a importância de estudos acerca dos agravos causados pelas queimaduras, uma vez que estes se constituem em importantes causas de sequelas físicas e emocionais.

Observou-se que a maioria dos resultados estava de acordo com aqueles apresentados nacionalmente, com exceção da prevalência por faixa etária, que neste estudo foi maior em adultos.

Considerando que a maioria dos incidentes ocorreu em ambientes domésticos de forma acidental, e, portanto, perfeitamente evitáveis, torna-se relevante destacar a necessidade de estabelecer políticas públicas, campanhas e ações de sensibilização acerca das medidas de prevenção e controle, por parte dos poderes públicos, envolvendo não apenas a sociedade como também ampla gama de profissionais da saúde.

Referências

1. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr* 2009;159(13–14):327–36.
2. Duarte DW, Schuch LEH, Crestani T, Debiasi PFP, Pase PF, Weber ES. Perfil Epidemiológico dos pacientes ambulatoriais atendidos na unidade de queimados do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre no ano de 2011. *ACM arq catarin med* 2012;41(suplemento 1):27–9.

3. WHO. Burns [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 10 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
4. Vale ECS. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. *An Bras Dermatol* 2005;80(1):9–19.
5. Nascimento SB, Soares LSS, Areda CA, Saavedra PAE, Leal JVO, Adorno J, et al. Perfil dos pacientes hospitalizados na unidade de queimados de um hospital de referência de Brasília. *Rev Bras Queimaduras* 2015;14(3):211–7.
6. Costa ACS de M, Santos NS, Moraes PCM. Amplitude de movimento e sua interferência na capacidade funcional de pacientes com sequelas de queimaduras. *Rev Bras Queimaduras* 2016;15(4):261–6.
7. Santos RA, Silva RLM, Lima GL, Cintra BB, Borges KS. Perfil epidemiológico dos pacientes queimados no Hospital de Urgências de Sergipe. *Rev Bras Queimaduras* 2016;15(4):251–5.
8. Teodoro AL, Paiva VS. Perfil epidemiológico de pacientes queimados admitidos em um serviço terciário de Caxias do Sul - RS. *Rev Bras Queimaduras* 2013;12(2):108–11.
9. Basaran A, Ozlu O. Inpatient Data of Occupational Burn Injuries Treated at a Tertiary Burn Center. *J Burn Care Res* 2020;41(2):398–401.
10. Silva JACD, Vendramin FS, Martins MM, Lima AVM, Cunha LMD, Borborema CLPD. Epidemiologic profiles, major complications, and mortality rate at a burn treatment center in the Amazon. *Rev Bras Cir Plást* 2018;33(1):104–9.
11. Cruz BF, Cordovil PBL, Batista KNM. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. *Rev Bras Queimaduras* 2012;11(4):246–50.
12. Hernández CMC, Núñez VP, Doural KG, Machado AAB. Características de crianças hospitalizadas por queimaduras em um hospital em Manzanillo, Cuba. *Rev Bras Queimaduras* 2017;16(3):169–73.
13. Gawryszewski VP, Bernal RTI, Silva NN, Morais Neto OL, Silva MMA, Mascarenhas MDM, et al. Atendimento decorrentes de queimaduras em serviços públicos de emergência no Brasil, 2009. *Cad Saúde Pública* 2012;28(4):629–40.

14. Silva JAC, Lima AVM, Borborema CLP, Cunha LM, Martins MM, Pantoja MS. Perfil dos pacientes queimados atendidos em um centro de referência na região metropolitana de Belém do Pará. *Rev Bras Queimaduras* 2016;15(3):153–7.
15. Padua GAC, Nascimento JM, Quadrado ALD, Perrone RP, Silva Junior SC. Epidemiology of burn cases hospitalized at the Plastic Surgery and Burns Service of Santa Casa de Misericórdia de Santos, Brazil. *Rev Bras Cir Plást* 2017;32(4):550–5.
16. Soares ALS, Saraiva ABC, Rêgo ALC, Lima GM, Nicolau-da-Costa LR. Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados em um hospital de referência em queimaduras na Amazônia brasileira. *Rev Bras Queimaduras* 2019;18(2):102–6.
17. Malta DC, Bernal RTI, Lima CM, Cardoso LSM, Andrade FMD, Marcatto JO, et al. Perfil dos casos de queimadura atendidos em serviços hospitalares de urgência e emergência nas capitais brasileiras em 2017. *Rev bras epidemiol* 2020;23(suppl 1):e200005.SUPL.1.
18. Swann JA, Matthews MR, Bay C, Foster KN. Burn injury outcome differences in Native Americans. *Burns* 2019;45(2):494–501.
19. Takino MA, Valenciano PJ, Itakussu EY, Kakitsuka EE, Hoshimo AA, Trelha CS, et al. Perfil epidemiológico de crianças e adolescentes vítimas de queimaduras admitidos em centro de tratamento de queimados. *Rev Bras Queimaduras* 2016;15(2):74–9.
20. Meschial WC, Sales CCF, Oliveira MLF. Fatores de risco e medidas de prevenção das queimaduras infantis: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Queimaduras* 2016;15(14):267–73.
21. Mola R, Fernandes FECV, Melo FBS, Oliveira LR, Lopes JBSM, Alves RPCN. Características e complicações associadas às queimaduras de pacientes em unidade de queimados. *Rev Bras Queimaduras* 2018;17(1):8–13.
22. Dias LDF, Oliveira AF, Juliano Y, Ferreira LM. Burn Care Unit of São Paulo Federal University: an epidemiological profile. *Rev Bras Cir Plást [Internet]*. 2015 [citado 15 de março de 2021];30(1). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2177-1235.2015RBCP0121>

23. Yaacobi D (Shilo), Hayun Y, Har-Shai L, Litwin A, Ad-El DD. Epidemiology of Burn Wounds Arriving to a Level 1 Trauma Center in Israel. *J Burn Care Res* 2020;41(2):317–21.
24. Metsavaht L d’Orsi. Management of burns and resulting scars. *Surg Cosmet Dermatology* [Internet]. 2017 [citado 15 de março de 2021];9(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/scd1984-8773.20179401>
25. Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, Solà I, Bonfill Cosp X. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. Cochrane Wounds Group, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 6 de junho de 2013 [citado 15 de março de 2021]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008738.pub2>
26. Sheckter CC, Meyerkord NL, Sinskey YL, Clark P, Anderson K, Van Vliet M. The Optimal Treatment for Partial Thickness Burns: A Cost-Utility Analysis of Skin Allograft vs. Topical Silver Dressings. *J Burn Care Res* 2020;41(3):450–6.
27. Strassle PD, Williams FN, Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Lachiewicz AM, Napravnik S, et al. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections in Adult Burn Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(12):1441–8.
28. Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ, Cairns BA, van Duin D. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis* 2017;65(12):2130–6.
29. Vinaik R, Barayan D, Shahrokhi S, Jeschke MG. Management and prevention of drug resistant infections in burn patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17(8):607–19.
30. Norbury W, Herndon DN, Tanksley J, Jeschke MG, Finnerty CC, on Behalf of the Scientific Study Committee of the Surgical Infection Society. Infection in Burns. *Surg Infect* 2016;17(2):250–5.
31. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):11.
32. Lang TC, Zhao R, Kim A, Wijewardena A, Vandervord J, Xue M, et al. A Critical Update of the Assessment and Acute Management of Patients with Severe Burns. *Adv Wound Care* 2019;8(12):607–33.

33. Mota WM, Araújo CAL, Oliveira AMRR, Gomez D de S, Silva JM, Gemperli R. Critérios diagnósticos de infecção no paciente queimado. *Rev Bras Queimaduras* 2014;13(3):130–5.
34. Browning JA, Cindass R. Burn Debridement, Grafting, and Reconstruction [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551717>
35. Stone II R, Natesan S, Kowalczewski CJ, Mangum LH, Clay NE, Clohessy RM, et al. Advancements in Regenerative Strategies Through the Continuum of Burn Care. *Front Pharmacol* 2018;9:672.
36. Kokiso D, Costa DPH, Cesário JCB, Sanchez DS, Gomes MASC, Vidal MA. Análise das vítimas de queimadura ocupacional internadas na Unidade de Terapia de Queimados de Catanduva. *Rev Bras Queimaduras* 2015;14(1):23–6.
37. Moya-Rosa EJ, Moya-Corrales Y, Mesa-Gutiérrez A. Diagnóstico por estudio bacteriológico cuantitativo de la infección en la herida por quemadura. *Arch méd Camagüey* 2020;24(1):e6711.
38. Coutinho JGV, Anami V, Alves TO, Rossatto PA, Martins JIS, Sanches LN, et al. Estudo de incidência de sepse e fatores prognósticos em pacientes queimados. *Rev Bras Queimaduras* 2015;14(3):193–7.
39. Rehou S, Shahrokhi S, Thai J, Stanojcic M, Jeschke MG. Acute Phase Response in Critically Ill Elderly Burn Patients. *Crit Care Med* 2019;47(2):201–9.
40. Momeni M, Sediegh-Marufi S, Safari-Faramani R, Akhoondinasab M-R, Karimi H, Karimi A-M. Lower Extremity Burns, Complications, and Outcome. *J Burn Care Res* 2020;41(2):409–15.
41. Zafani RT, Perrone RP, Vilaça DT, Faro SF, Moraes CM, Souza GCVFD. Análise da evolução dos pacientes queimados de acordo com seu perfil epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Santos, Brasil. *Rev Bras Cir Plást* 2018;33(3):395–8.

42. Balmelli B, Sandoval J, Canata G. Infections in burned children admitted to the National Center for Burns and Reconstructive Surgery (CENQUER) Paraguay from January 2017 to January 2018. *Rev salud publica Parag* 2018;8(2):45–51.
43. Andrade MGL, Camelo CN, Carneiro JA, Terêncio KP. Evidências de alterações do processo de cicatrização de queimaduras em indivíduos diabéticos: revisão bibliográfica. *Rev Bras Queimaduras* 2013;12(1):42–8.
44. Duke JM, Randall SM, Fear MW, Boyd JH, O'Halloran E, Rea S, et al. Increased admissions for diabetes mellitus after burn. *Burns* 2016;42(8):1734–9.
45. Vetrichevvel TP, Randall SM, Wood FM, Rea S, Boyd JH, Duke JM. A population-based comparison study of the mental health of patients with intentional and unintentional burns. *Burns & Trauma* [Internet]. 1º de dezembro de 2018 [citado 15 de março de 2021];6. Disponível em: <https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1186/s41038-018-0133-0/5680430>
46. Bagheri M, Fuchs PC, Lefering R, Grigutsch D, Busche MN, Niederstätter I, et al. Effect of comorbidities on clinical outcome of patients with burn injury — An analysis of the German Burn Registry. *Burns* 2020;S030541792030351X.

6 CAPÍTULO 2

Desenvolvimento e avaliação farmacológica *in vitro* de formulações nanotecnológicas contendo curcumina para o tratamento de queimaduras

Resumo:

O uso da curcumina como composto voltado ao tratamento de queimaduras tem se mostrado promissor, devido às suas características anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas e potencial atividade na cicatrização de feridas. No entanto, devido ao fato de ser uma molécula hidrofóbica, possuir baixa biodisponibilidade e instabilidade frente à luz, tem seu uso terapêutico limitado. Por isso, diversos estudos buscam aliar a nanotecnologia ao desenvolvimento de formas farmacêuticas contendo a curcumina. Este trabalho teve como objetivo avaliar o desenvolvimento de nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados, preparados por meio da técnica de homogeneização a alta pressão (HAP). Para isso, foram realizados ensaios de caracterização físico-química e avaliação da estabilidade dos nanocarreadores, de determinação de teor e de eficiência de encapsulação da curcumina, ensaios de liberação *in vitro*, permeação e retenção cutânea *ex vivo* e análise de microscopia confocal de mucosas. Além disso, foi ainda avaliado a citotoxicidade e atividade antimicrobiana dos nanocarreadores. As nanoemulsões e os carreadores lipídicos nanoestruturados apresentaram tamanho adequado, de 196 nm e 212,54 nm, índice de polidispersão de 0,257 e 0,287 e potencial zeta de -19,1 mV e -26,7 mV, respectivamente, além disso, ambos foram estáveis até 120 dias após seu preparo em temperaturas de 4, 25 e 37 °C. No ensaio de liberação *in vitro* foi verificado uma maior liberação da NE-CUR do que a CLN-CUR. Também foi verificado uma maior permeação da NE-CUR, uma vez que foi observado uma maior concentração desta formulação na derme, enquanto que a CLN-CUR reteve-se mais na epiderme, tanto em pele íntegra, quanto em pele escaldada. Na avaliação da citotoxicidade em fibroblastos humanos, não foi observado efeito tóxico nas concentrações entre de 125 e 62,5 µg/mL, sendo que em determinados casos ainda foi encontrada proliferação celular, desejada para a regeneração tecidual. Nos testes de avaliação da atividade farmacológica, apesar de NE-CUR e CLN-CUR não apresentarem concentração mínima inibitória frente à *Pseudomonas aeruginosa*, quando usado em associação com gentamicina, a curcumina apresentou interação de sinergismo, e quando associado NE-CUR e gentamicina, a interação foi de indiferença, mas a concentração mínima inibitória da gentamicina diminuiu pela metade, demonstrando melhora na atividade do antibiótico. Concluiu-se que NE-CUR pode ser promissora quando em uso no tratamento de queimaduras.

Palavras-chave: queimadura; nanotecnologia; curcumina; nanoemulsão; carreador lipídico nanoestruturado.

Abstract:

The use of curcumin as a compound for the treatment of burns has shown promise, due to its anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial characteristics and potential activity in wound healing. However, as it is a hydrophobic molecule, with low bioavailability and instability in light, its therapeutic use is limited. Therefore, several studies seek to combine nanotechnology with the development of pharmaceutical forms containing curcumin. This work aimed to evaluate the development of nanostructured lipid carriers and nanoemulsions, prepared by the high pressure homogenization technique (HAP). For this purpose, physical-chemical characterization tests and evaluation of the stability of the nanocarriers, determination of the content and encapsulation efficiency of curcumin, *in vitro* release tests, *ex vivo* skin permeation and retention, and mucosal confocal microscopy analysis were carried out. Furthermore, the cytotoxicity and antimicrobial activity of nanocarriers were also evaluated. Nanoemulsions and nanostructured lipid carriers of appropriate size, 196 nm and 212.54 nm, polydispersity index of 0.257 and 0.287 and zeta potential of -19.1 mV and -26.7 mV, respectively, in addition, were both stable for 120 days after preparation at temperatures of 4, 25 and 37 °C. In the *in vitro* release assay there was a greater release of NE-CUR than CLN-CUR. There was also a greater permeation of NE-CUR, since a greater concentration of these sources was observed in the dermis, while CLN-CUR was more retained in the epidermis, both in intact skin and in scalded skin. In the evaluation of cytotoxicity in human fibroblasts, no toxic effect was observed in the concentration between 125 and 62.5 µg/mL, and in some cases cell proliferation, necessary for tissue regeneration, was observed. In the tests to evaluate the pharmacological activity, although NE-CUR and CLN-CUR do not present a minimum inhibitory concentration against *Pseudomonas aeruginosa*, used in association with gentamicin, curcumin showed a synergistic interaction, and when associated with NE-CUR and gentamicin, the interaction was indifference, but the minimal inhibitory concentration of gentamicin was reduced by half, demonstrating an improvement in antibiotic activity. It was concluded that NE-CUR can be promising when used in the treatment of burns.

Key-words: burn; nanotechnology; curcumin; nanoemulsion; nanostructured lipid carrier.

1. Introdução

Queimaduras são lesões causadas por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos, que se caracterizam pela aplicação de uma energia acima da sua capacidade de se dissipar (GARCIA *et al.*, 2011; WHO, 2018). As queimaduras atingem a pele, destruindo parcial ou totalmente seus anexos, podendo atingir camadas mais profundas. De acordo com a profundidade, as queimaduras são caracterizadas como de primeiro, segundo ou terceiro grau, sendo também mensuradas pelo percentual de superfície corporal acometida (VALE, 2005;

WHO, 2018). Tais lesões são consideradas altamente agressivas, não só física como psicologicamente (GOMEZ *et al.*, 2008), visto que a dor gerada nos pacientes é causada pelos danos aos neurônios sensoriais periféricos e pela inflamação no local, que exacerbam uma resposta aguda (MORGAN *et al.*, 2017).

Para o tratamento de queimaduras na pele, é necessário um produto que possua várias propriedades farmacológicas e que permita uma adequada ação dos medicamentos através da via tópica (BROWN e JONES, 2005). Uma vez que as infecções bacterianas em feridas e queimaduras são um problema bastante comum, se tornando um risco ao processo de regeneração (GRÜTZNER *et al.*, 2015; REMBE *et al.*, 2018), é importante a utilização de produtos com atividade antimicrobiana na composição das formulações. Para auxiliar no processo de regeneração da pele, as formulações para tratamentos de queimaduras também devem conter ativos com atividade anti-inflamatória e antioxidante. Neste sentido, a curcumina tem sido investigada devido a suas atividades farmacológicas (KIANVASH *et al.*, 2017).

A curcumina, é um composto polifenólico com efeito antioxidante e antiinflamatório que tem sido pesquisado para diversos fins, entre eles a área de regeneração de tecidos (LI *et al.*, 2008; AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009; AGGARWAL e SUNG, 2009; TYAGI *et al.*, 2015).

No entanto, a curcumina é instável frente a luz e possui baixa solubilidade aquosa, o que dificulta sua incorporação em formas farmacêuticas. Neste sentido, a nanotecnologia surge como uma alternativa para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas dos fármacos, aumentando a solubilidade e a estabilidade quando comparados a forma molecular, além de melhorar a permeação na pele, solucionando dificuldades inerentes à administração deste composto (MIHRANYAN; FERRAZ; STROMME, 2012; DAUDT *et al.*, 2013; SHARIATI *et al.*, 2019).

A nanotecnologia envolve o estudo de substâncias encapsuladas em carreadores na escala nanométrica e podem ser constituídos por diferentes materiais, como polímeros naturais ou sintéticos, lipídios e fosfolipídios ou metais (DAUDT *et al.*, 2013; ETHERIDGE *et al.*, 2013; SU e KANG, 2020).

Dentre os nanocarreadores lipídicos, quando produzidos a partir de lipídios sólidos à temperatura ambiente, são denominados de nanopartículas lipídicas sólidas; no caso de lipídeos líquidos, formam-se nanoemulsões; e quando utiliza-se uma mistura de lipídios líquidos e sólidos, produz-se carreadores lipídicos nanoestruturados (SEVERINO, *et al.*, 2012). Assim, embora todos sejam compostos por lipídios, eles diferem quanto ao estado físico do lipídio e composição da molécula (ADITYA, *et al.*, 2014). As nanoemulsões apresentam como

vantagem uma maior incorporação de fármaco e liberação mais rápida, as nanopartículas lipídicas sólidas apresentam uma liberação controlada de fármacos, enquanto que os carreadores lipídicos nanoestruturados permitem uma incorporação maior de fármaco do que as nanopartículas lipídicas sólidas, mas menor do que as nanoemulsões, e liberação controlada de fármacos (WISSING; KAYSER; MULLER, 2004; CHAKRABORTY *et al.*, 2009; PARDESHI *et al.*, 2012; DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018).

Desta forma, o desenvolvimento de biomateriais em nanoescala é promissor para a promoção dos processos de regeneração de tecidos, visto que o uso de nanocarreadores auxiliam na penetração de fármacos, devido às suas características físico-químicas, além de controle de dose e menores efeitos adversos (KÜCHLER *et al.*, 2009; DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018; DAMIANI *et al.*, 2019). Diante do exposto, o presente artigo teve como objetivo o desenvolvimento de formulações nanotecnológicas contendo curcumina para o tratamento de queimaduras.

1. Metodologia

2.1 Matérias-primas

A curcumina e os triglicerídeos de cadeia média (TCM) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Missouri, USA). O monoestearato de glicerila foi adquirido da Alpha Química. A acetonitrila grau HPLC foi adquirida da Pareac® (Barcelona, Spain) e a água grau HPLC foi preparada utilizando um sistema Milli-Q da Millipore® (Massachusetts, USA). Polietilenoglicol 400 foi adquirido da Synth (São Paulo, Brasil), o formaldeído da Neon (São Paulo, Brasil), a parafina purificada da Pró-cito (Porto Alegre, Brasil). Os fibroblastos foram adquiridos do Banco de Células do Rio de Janeiro, o MTT da Sigma-Aldrich, DMSO da Synth. O meio de cultivo DMEM alta glicose, soro fetal bovino e tripsina foram adquiridos da Gibco.

A cepa de *Pseudomonas aeruginosa* utilizada foi ATCC 15442, o caldo Muller Hinton da Himedia e a Gentamicina da Sigma-Aldrich. O etanol, acetonitrila, ácido fosfórico e todos os demais reagentes utilizados eram de grau analítico.

2.2 Preparo dos nanocarreadores

2.2.1 Escolha dos lipídios por Calorimetria de varredura diferencial (DSC)

A avaliação das propriedades térmicas de misturas de lipídios sólidos e líquidos por DSC foi realizada previamente à produção dos CLN para escolha do lipídio sólido a ser utilizado na formulação. Foram testados ácido esteárico, monoestearato de glicerila (MEG), manteiga de karitê e cera de candelila, combinados com triglicerídeos de cadeia média (TCM), para o estudo da interação entre os lipídeos, na proporção 70:30 de lipídio sólido e líquido. Para a preparação da mistura física, os lipídios foram aquecidos a 80 °C e arrefecidos para solidificarem novamente. Após a solidificação, 2 mg da mistura de lipídios foram adicionadas a um recipiente de alumínio adequado. Os experimentos foram realizados em um DSC-60 (Shimadzu), com faixa de temperatura de 20 a 100 °C, aquecidos a uma taxa de 10 °C/min. O software TA-60WS foi usado para a análise de termogramas.

Para selecionar os lipídios, foi realizado um estudo inicial para verificar se o lipídio líquido teria capacidade de interromper a estrutura cristalina do lipídio sólido por DSC.

O ponto de corte utilizado como critério para inclusão da mistura física de lipídios na produção de CLN foi de 57°C, visto que o equipamento utilizado para a produção dos nanocarreadores, o homogeneizador a alta pressão, tem a limitação de não exceder 60°C, portanto, qualquer lipídio com um ponto de fusão acima de 57°C tornaria a produção inviável por esta técnica.

2.2.2 Preparo das nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados

As nanoemulsões (NE) e carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) foram preparados pela técnica de homogeneização à alta pressão (HAP) (MULLER e LUCKS, 1996). Para o preparo, conforme a tabela 1, primeiramente foi preparada a fase oleosa, composta por triglicerídeos de cadeia média (TCM) para as NE, e por TCM e monoestearato de glicerila (MEG), para os CLN, curcumina e Span 80, aquecidos a 80 °C. A fase aquosa contendo água ultrapura e Tween 80 foi aquecida a 60 °C e vertida sobre a fase oleosa sob agitação constante, permanecendo por 2 minutos em agitação a 1100 rpm. Logo após, a pré-emulsão foi submetida a homogeneizador de alta velocidade (Ultra-turrax) por 2 minutos a 14000 rpm. Posteriormente a formulação foi adicionada ao HAP (Avestin) por 6 ciclos de 20 segundos, a 10000 psi, formando os nanocarreadores.

Tabela 1. Constituição das formulações (g)

Formulação	Curcumina	TCM	MEG	Span 80	Tween 80
NE-CUR	0,006g	0,7g	-	0,3g	0,2g
CLN-CUR	0,006g	0,21g	0,49g	0,3g	0,2g

2.2.3 Caracterização físico-química dos nanocarreadores

O tamanho de partícula e o índice de polidispersão das formulações foram determinados por espalhamento de luz dinâmico usando um equipamento Zetasizer 45 Nano Series ZS90 (Malvern Instruments, Worcestershire, UK). O tamanho de partícula foi realizado em um ângulo de detecção de 90°. Para ambas as análises as amostras foram diluídas em água ultrapura para o procedimento. O potencial zeta foi determinado por anemometria Laser-Doppler, usando um Zetasizer Nano Series (Malvern Instruments, Worcestershire, UK), onde as amostras foram colocadas na célula eletroforética e foi aplicada uma tensão alternada de ± 150 mV. As análises foram realizadas em triplicata, à temperatura de 25 °C. A avaliação de pH foi realizada diretamente utilizando pHmetro (Modelo HI5221, Hannah) a temperatura ambiente e as amostras foram analisadas em triplicata. Os resultados foram expressos como a média de três determinações independentes.

2.3 Ensaio de estabilidade

Para monitorar a estabilidade dos nanocarreadores lipídicos, foi realizado o estudo de estabilidade acelerada (ANVISA, 2004). Para tanto, os nanocarreadores permaneceram em três temperaturas (4 °C, 25 °C e 37 °C), em função do tempo (zero, 15, 30, 60, 90 e 120 dias), onde foram avaliadas características físico-químicas como o tamanho de partícula, potencial zeta, índice de polidispersão e pH conforme descrito acima. Além disso, foi realizada a centrifugação por 30 minutos a 15000 rpm para avaliar a possível separação de fases (ANVISA, 2004).

2.4 Determinação do teor e da eficiência de encapsulação da curcumina

O teor de curcumina nos nanocarreadores foi analisado por espectroscopia UV/Vis. As medidas foram realizadas em um espectrofotômetro Synergy Mx Multi-Mode Reader (BioTek,

USA), utilizando-se placa de quartzo e detecção a 425 nm. Uma alíquota da solução de NE e CLN com curcumina foi dissolvida em acetonitrila. O teor de curcumina (concentração total) da suspensão foi calculado após a determinação da concentração do composto nas soluções de acetonitrila e foi expresso em µg de curcumina/mL de suspensão. O teor de curcumina foi calculado como sendo a porcentagem da concentração total do composto encontrada nas suspensões coloidais em relação à quantidade inicialmente adicionada. A eficiência de encapsulação foi avaliada através da passagem das formulações por colunas Bio-rad (10 kDa). Após a separação, o fármaco livre foi quantificado medindo a absorbância em espectrofotômetro com comprimento de onda de 425 nm. Todas as amostras foram analisadas em triplicata.

2.5 Ensaio de liberação *in vitro*

O estudo de liberação *in vitro* da curcumina a partir de NE-CUR e CLN-CUR foi realizado pelo método de diálise. Para os experimentos, 2 mL de cada formulação contendo curcumina foram adicionados em sacos de diálise MWCO 10.000 Da da Sigma-Aldrich® (Missouri, EUA), os quais foram colocados em bécker contendo 200 mL de meio de liberação composto por água ácida: PEG 400 (70:30, v/v) para manter as condições *sink*, no qual a solubilidade de curcumina é de 0,099 mg·mL⁻¹, enquanto que em água, a solubilidade da curcumina é praticamente nula. O meio de liberação foi mantido a 37 °C sob agitação magnética a 70 rpm. Alíquotas do meio de liberação foram coletadas nos intervalos de tempo de 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 24; 48 e 72 horas. O meio de liberação foi imediatamente repostado após cada coleta. A quantidade de curcumina das amostras foi determinada por metodologia previamente validada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). O experimento foi realizado em triplicata para cada formulação avaliada, e todo o experimento ocorreu em ambiente escuro para proteger a amostra da luz (VAZ *et al.*, 2017). As quantidades liberadas de curcumina foram expressas em % e plotadas em gráfico em relação ao tempo (h). Para avaliação da cinética de liberação, os dados foram ajustados nos modelos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi, conforme as fórmulas:

$$Q = Q_0 + Kt \text{ (modelo de ordem zero)}$$

$$\ln Q = \ln Q_0 - Kt \text{ (modelo de primeira ordem)}$$

$$Q = K \cdot t^{1/2} \text{ (modelo Higuchi)}$$

Onde Q é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 é a concentração inicial e K é a constante de liberação de acordo com o modelo.

2.6 Estudos de permeação e retenção cutânea *ex vivo*

Os estudos de permeação e retenção a partir das formulações foram realizados em pele de orelha suína, utilizando-se modelo biocompartimental de células de difusão do tipo Franz. As orelhas suínas foram obtidas de um frigorífico situado na cidade de Pelotas/RS. A pele foi excisada da parte externa da orelha com o auxílio de bisturi. Os pelos e excessos de gordura foram removidos com tesoura de aço. Foi utilizado medidor de espessura para determinar a espessura dos discos cutâneos previamente. Para o fluido receptor, foi utilizada mistura de solução tamponada de fosfato de potássio e hidróxido de sódio pH 6,4 e PEG 400, na proporção 70:30, de acordo com Lucca e colaboradores (2015). O compartimento receptor foi mantido a 30 °C sob agitação constante durante 8 horas.

As peles de orelhas suínas utilizadas no estudo de permeação/retenção cutânea foram divididas em dois grupos: pele íntegra (na presença de estrato córneo, epiderme e derme) e pele escaldada, mimetizando uma queimadura por água quente. Foram colocados diretamente sobre a pele no compartimento doador 350 µL de NE ou CLN, em ambas as orelhas. Alíquotas do fluido receptor foram obtidas nos tempos 30 minutos, 1h, 2h, 4h, 6h e 8h, e adicionadas de 100 µL de fase móvel, filtradas e quantificadas por HPLC. Os resultados foram expressos como quantidade de curcumina permeada por unidade de área *versus* tempo, enquanto que os resultados da formulação retida na mucosa após a extração foram expressos em µg/cm².

Após 8 horas, a pele foi removida do equipamento, e o excesso de formulação foi removido da sua superfície utilizando água Milli-Q. O excedente cutâneo que não estava em contato com a formulação foi cortado com o auxílio de uma tesoura de aço. A epiderme, a derme e as alíquotas fluidas foram analisadas por HPLC.

2.7 Análise das mucosas por microscopia confocal

Para avaliação das mucosas por microscopia confocal foi realizado um outro ensaio de permeação por 8 horas. Após o teste, as peles foram retiradas do aparato de permeação e imediatamente fixadas por 6 horas em paraformaldeído 4% em tampão fosfato salino (PBS), sendo após conservadas em PBS. Foram realizados cortes transversais de 25 micras nos tecidos

emblocados em gel de congelamento (Jung - Tissue Freezing Medium®) utilizando um criostato (Leica, Suíça) à temperatura de -27 °C, no CEME-Sul/FURG. Os cortes foram dispostos em lâminas de vidro e estas foram mantidas em solução de etanol 70% e 0,25% de NH₃ por 1 hora, seguido de 10 minutos em etanol a 50%.

Posteriormente, as lâminas foram lavadas com PBS pH 7,4 e uma lamínula de vidro foi disposta sobre a amostra, para posterior análise, utilizando-se óleo de imersão. As imagens foram adquiridas com microscópio confocal espectral (Leica, Suíça). Para as imagens em confocal, as configurações foram ajustadas no início das aquisições e não mais alteradas. As imagens foram adquiridas sequencialmente (5 imagens sequenciais de 2 micras cada, finalizando com a projeção máxima das 10 micras de imagens), utilizando-se o argon laser beam (488 nm) com potência de 1,5 mW sendo a auto-fluorescência da curcumina detectado pelo fotomultiplicador (500 até 550 nm).

2.8 Ensaio de citotoxicidade

Para determinar a citotoxicidade das formulações, foram testados NE e CLN contendo ou não curcumina. A viabilidade celular foi determinada pelo método do MTT, que mede a atividade da desidrogenase mitocondrial através da redução do (3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil brometo de tetrazolina) em formazan (MOSMANN, 1983).

Para o teste, fibroblastos humanos (linhagem HFF-1) foram semeados em placas de 96 poços e, após os tratamentos, incubados com uma solução de MTT 0,5 mg/mL por 2 horas a 37 °C. Após este período, foram adicionados 150 µl de DMSO para dissolver os cristais de formazan. A absorbância foi determinada em 490 nm em leitor de microplaca Perkin Elmer. Os resultados expressos em porcentagem do controle, onde a viabilidade celular foi determinada pelo cálculo da média de absorbância/ média de absorbância do controle x 100.

2.9 Ensaios de atividade antimicrobiana

Para os ensaios *in vitro* de avaliação da atividade antimicrobiana foram testados os excipientes, a curcumina livre, e os nanocarreadores NE e CLN com e sem curcumina em *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), bem como controles de esterilidade do meio de cultivo (Caldo Muller Hinton – Himedia®), de sensibilidade da cepa ATCC (utilizando antibiótico Gentamicina – Sigma®), esterilidade dos compostos e controle positivo de viabilidade do microrganismo teste.

Para a determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI), foi utilizada a metodologia recomendada pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) no documento M7-A09 (2012). Foi realizada uma microdiluição seriada (1:2) dos compostos em caldo Muller Hinton, de maneira que as concentrações variaram de acordo com a concentração de curcumina contida na NE e CLN ($\mu\text{g/mL}$). A placa foi incubada por 24h a uma temperatura de $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$, e após este período foi adicionado resazurina (0,02%), um indicador de viabilidade celular. A placa foi novamente incubada a $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$ por 1,5 h para posterior leitura no espectrofotômetro a um comprimento de onda de 600 nm.

Foi realizada a avaliação da associação, *in vitro* de curcumina, NE e CLN com o antibiótico gentamicina, através da técnica de Checkerboard, conforme descrito por Pillai, Moellering e Eliopoulos (2005), com algumas modificações. A interpretação dos resultados do checkerboard foi realizada através do índice da concentração fracional inibitória (FICI) obtida pela seguinte fórmula: $\text{FICI} = (\text{CMI do composto A combinado} / \text{CMI do composto A sozinho}) + (\text{CMI do composto B combinado} / \text{CMI do composto B sozinho})$. A concentração fracional inibitória (CFI) foi definida como a menor concentração em que os dois compostos em associação sejam capazes de inibir o crescimento bacteriano. Os resultados do FICI foram interpretados de maneira que: $\text{FICI} < 0,5$ = sinergismo ; $0,5 < \text{FICI} \leq 1$ = aditividade; $1 < \text{FICI} \leq 2$ = indiferença e $\text{FICI} > 2$ = antagonismo.

A partir da concentração inibitória mínima foi realizada a cinética de crescimento bacteriano na presença das formulações foram contadas as colônias, expressas em UFC, e calculada a porcentagem de crescimento de acordo com o controle positivo nos tempos 0, 1, 3 e 24 horas.

2.10 Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA); um valor de p inferior a 0,05 ($p < 0,05$) foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software Prism (ver. 8.4.3, Graph-Pad Inc., San Diego, CA, EUA).

3. Resultados

Primeiramente, foram avaliados os excipientes para a produção dos nanocarreadores com o intuito de escolher os que melhor se adequavam as formulações, proporcionando as

melhores condições para o preparo dos nanocarreadores, visto que tais compostos são importantes nas formas farmacêuticas, uma vez que conferem estabilidade físico-química e melhoram as características biofarmacêuticas dos medicamentos. Dentre os lipídios sólidos testados, o MEG foi o composto que sofreu uma maior diminuição do ponto de fusão (Tabela 2), demonstrando que a interação entre MEG e TCM foi eficiente para deslocar o pico de fusão de MEG, com uma diminuição de 6,82%. O ponto de fusão de 56,12 °C foi adequado para a produção de carreadores lipídicos nanoestruturados pela técnica de HAP.

Tabela 2. Percentual de diminuição do ponto de fusão de misturas de lipídios sólidos e líquidos testados por DSC.

	Ponto de Fusão	% de diminuição
Cera de candelila	58,91 °C	
Cera de candelila + TCM	55,94 °C	5,04%
Ácido esteárico	61,7 °C	
Ácido esteárico + TCM	58,8 °C	4,7%
MEG	60,23 °C	
MEG + TCM	56,12 °C	6,82%
Manteiga de Karite	56,29 °C	
Manteiga de Karite + TCM	57,03 °C	-

No estudo em questão, foram utilizados como surfactantes o Tween 80 e Span 80, tensoativos não iônicos, uma vez que estes têm sido utilizados em produtos terapêuticos de uso tópico com o intuito de aumentar o fluxo de permeação de fármacos na pele. Os surfactantes não iônicos são geralmente menos irritantes e mais tolerados pela pele do que os aniônicos ou catiônicos, sendo uma classe segura como tensoativos para auxiliar na solubilização dos compostos ativos lipofílicos (KARANDE e MITRAGOTRI, 2009; SOM; BHATIA; YASIR, 2012).

Em relação a estabilidade das formulações, observou-se uma variação de tamanho nas nanoemulsões em todas as temperaturas, mesmo que ínfima, especialmente no período entre 15 e 30 dias, sendo que a maior diferença ocorreu na temperatura de 37 °C. Já em relação ao tamanho dos carreadores lipídicos nanoestruturados, observou-se fenômeno semelhante as nanoemulsões, mas comparativamente com maiores alterações. O potencial zeta e o PDI de ambas as formulações não apresentaram alterações substanciais. Relacionado ao pH, houveram algumas diferenças da variação nas formulações, diminuindo o valor de forma escalonada, com patamares semelhantes nas 3 temperaturas. No que tange a eficiência de encapsulação, esta diminuiu com o decorrer do tempo, mas de forma branda. Dessa forma, conforme expresso nas

tabelas 3 e 4, pode-se considerar as formulações são estáveis, visto que as alterações nas características físico-químicas foram expressivamente pequenas no decorrer do período de 120 dias, entretanto, comparando-se as três temperaturas, pode-se enfatizar que a temperatura de 37 °C foi a que apresentou maiores variações. Além disso, salienta-se que as formulações foram submetidas a centrifugação em todos os tempos do experimento, e não ocorreu separação de fases em nenhum dos períodos.

Tabela 3. Estabilidade de NE-CUR nos tempos 0, 15, 30, 60, 90 e 120 dias, em temperaturas de 4 °C, 25 °C e 37 °C.

Tempo (dias)	Temperatura (°C)	Tamanho (d. nm)	PDI	Potencial zeta (mV)	EE(%)	pH
0	4	191,08 ± 1,27	0,255 ± 0,019	-20,1 ± 0,496	94,53%	7,45
	25	196 ± 2,09	0,257 ± 0,020	-19,8 ± 0,54	95,34%	7,41
	37	192,05 ± 2,10	0,249 ± 0,12	-20,34 ± 0,69	94,9%	7,39
15	4	192,27 ± 2,12	0,251 ± 0,034	-21,03 ± 0,65	93,2%	7,4
	25	202,7 ± 1,89	0,265 ± 0,01	-21,83 ± 0,75	92,78%	7,37
	37	198,35 ± 2,01	0,250 ± 0,019	-21,8 ± 0,2	92,08%	7,37
30	4	199,66 ± 1,06	0,255 ± 0,02	-20,6 ± 0,22	92,44%	7,14
	25	207,5 ± 1,72	0,261 ± 0,0005	-19,21 ± 0,51	92,34%	7,01
	37	206,75 ± 1,85	0,261 ± 0,016	-20,8 ± 0,35	92,03%	7,23
60	4	198,54 ± 1,99	0,250 ± 0,013	-20,1 ± 0,29	92,32%	7,12
	25	203,4 ± 2,01	0,253 ± 0,052	-21,41 ± 0,23	92,32%	7,11
	37	201,43 ± 2,10	0,252 ± 0,042	-19,82 ± 0,31	91,3%	7,19
90	4	199,64 ± 1,09	0,256 ± 0,023	-21,03 ± 0,13	92,01%	7,09
	25	202,39 ± 1,06	0,251 ± 0,013	-21,73 ± 0,02	91,78%	7,10
	37	204,51 ± 2,03	0,250 ± 0,011	-22,9 ± 0,12	91,1%	6,99

120	4	200,71 ± 2,45	0,243 ± 0,019	-23,09 ± 0,22	92,07%	7,01
	25	206,7 ± 2,56	0,237 ± 0,021	-20,9 ± 0,06	91,8%	7,14
	37	202,03 ± 2,09	0,242 ± 0,022	-22,08 ± 0,14	91,03%	6,98

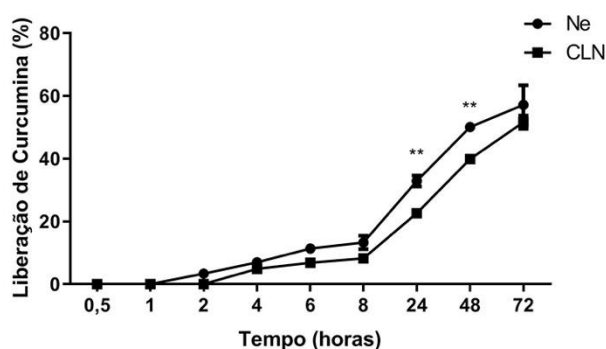
Tabela 4. Estabilidade de CLN-CUR nos tempos 0, 15, 30, 60, 90 e 120 dias, em temperaturas de 4 °C, 25 °C e 37 °C.

Tempo (dias)	Temperatura (°C)	Tamanho (d.nm)	PDI	Potencial zeta (mV)	EE (%)	pH
0	4	212,85 ± 1,99	0,283 ± 0,042	-25,65 ± 0,93	92,45%	7,00
	25	212,54 ± 1,27	0,287 ± 0,02	-26,7 ± 1,17	92,9%	7,13
	37	211,09 ± 1,92	0,285 ± 0,09	-25,6 ± 0,12	92,5%	7,11
15	4	210,43 ± 2,09	0,297 ± 0,02	-26,1 ± 2,01	90,66%	7,12
	25	209,70 ± 2,53	0,299 ± 0,019	-26,025 ± 0,19	92,80%	7,12
	37	214,90 ± 1,98	0,28 ± 0,022	-27,41 ± 2,01	92,49%	7,19
30	4	220,30 ± 1,72	0,289 ± 0,011	-25,63 ± 2,08	90,12%	7,09
	25	221,62 ± 1,86	0,294 ± 0,02	-25,75 ± 1,67	92,77%	7,19
	37	230,08 ± 1,09	0,282 ± 0,019	-26,46 ± 1,03	91,7%	7,07
60	4	229,54 ± 0,19	0,295 ± 0,025	-25,89 ± 0,21	90,1 %	7,00
	25	231,62 ± 1,95	0,287 ± 0,039	-28,5 ± 1,19	92,34 %	6,98
	37	228,9 ± 2,09	0,284 ± 0,09	-27,34 ± 0,94	91,56 %	7,01
90	4	231,45 ± 1,094	0,283 ± 0,067	-27,98 ± 2,02	90,04 %	7,05
	25	228,53 ± 1,74	0,294 ± 0,012	-28,94 ± 2,14	91,54 %	6,85
	37	231,45 ± 2,09	0,279 ± 0,014	-26,65 ± 1,98	90,08 %	6,98
120	4	230,1 ± 1,04	0,287 ± 0,091	-27,5 ± 1,84	90,05 %	7,01

	25	231,90 ± 2,11	0,294 ± 0,076	-28,4 ± 1,12	91,29 %	7,01
	37	232,43 ± 2,01	0,284 ± 0,083	-26,7 ± 0,17	90,02 %	6,87

No ensaio de liberação, alíquotas do meio foram coletadas nos intervalos de tempo de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 e 72 horas, para determinação da concentração de curcumina. Quando a formulação NE-CUR foi avaliada, quantidade mensurável de curcumina foi detectada a partir de 2 horas do início do ensaio. Para CLN-CUR, foi possível quantificar curcumina após 4 horas. Na figura 1, pode-se observar que houve diferença estatística entre as quantidades de curcumina liberadas pelas formulações nos tempos de 24 horas e 48 horas. Em 72 horas, NE-CUR apresentou liberação de 57,14% de curcumina e CLN-CUR de 51,62%.

Figura 1. Liberação de curcumina em função do tempo.



Todas as análises foram realizadas em triplicata. A análise estatística foi realizada por ANOVA. ** p ≤ 0,005.

Os dados do estudo de liberação *in vitro* foram ajustados a três diferentes modelos matemáticos, ordem zero, primeira ordem e Higuchi. Os resultados obtidos para o coeficiente de correlação indicaram que a cinética de Higuchi foi a mais adequada para NE-CUR, sendo que para CLN-CUR não foi possível realizar diferenciação entre os modelos de primeira ordem e Higuchi. Os valores da constante de liberação (K) de NE-CUR e CLN-CUR, considerando o modelo de Higuchi, foram 0,04 e 0,036, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Parâmetros cinéticos obtidos a partir dos perfis de liberação de curcumina de NE e CLN

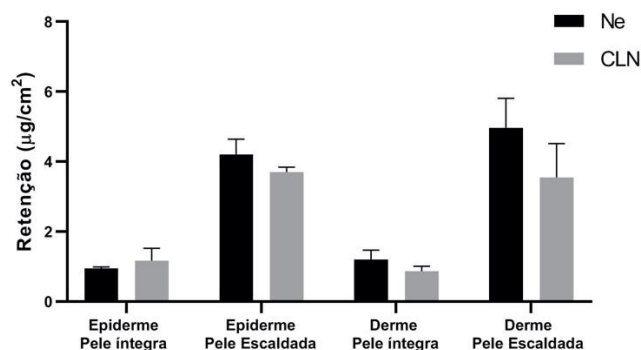
	NE-CUR	CLN-CUR
<i>Coefficiente de correlação (r^2)</i>		
Ordem zero	0,94	0,98
Primeira ordem	0,97	0,99
Higuchi	0,99	0,99
Valor de K (72h)*	0,040	0,036

* O valor de K foi determinado considerando o modelo Higuchi para ambas as formulações.

No ensaio para avaliar a permeação e retenção em células de Franz utilizando orelhas de porco, não foi detectada permeação proveniente de NE ou CLN em pele íntegra ou pele escaldada no meio receptor, indicando que os nanocarreadores não atravessaram a pele.

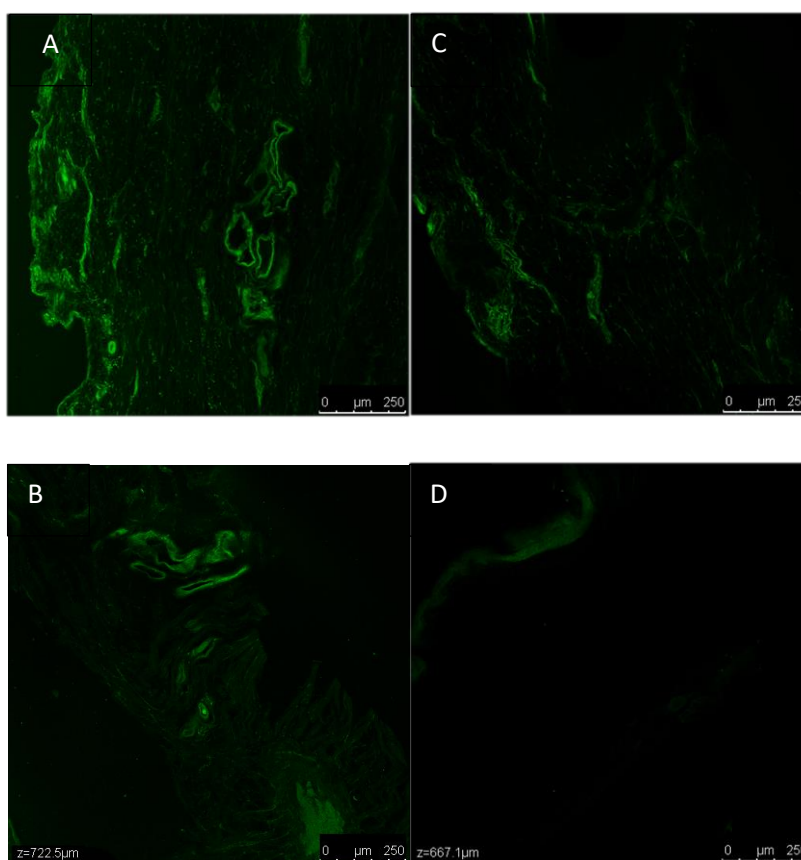
A retenção cutânea foi observada em ambas as condições, conforme Figura 2. Na epiderme da pele íntegra, foi quantificado 0,940 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de retenção de curcumina de NE-CUR e 1,167 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de CLN-CUR, enquanto que na epiderme da pele escaldada foi quantificado 4,206 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de NE-CUR e 5,078 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de CLN-CUR. Em relação a derme da pele íntegra, foi quantificado 1,204 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de retenção de curcumina de NE-CUR e 0,870 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de CLN-CUR, enquanto que na derme da pele escaldada foi quantificado 4,969 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de NE-CUR e 3,547 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de CLN-CUR.

Figura 2. Retenção de curcumina proveniente de NE-CUR e CLN-CUR em pele íntegra e pele escaldada



Através da análise de microscopia confocal, pode-se observar que houve maior retenção de formulação em pele escaldada do que em pele íntegra, corroborando com os dados apresentados no ensaio de retenção em células de Franz. Além disso, nota-se que o CLN-CUR permanece em maior quantidade na camada superficial da pele quando comparado com NE-CUR (Figura 3).

Figura 3. Imagens de microscopia confocal de nanoemulsão e carreador lipídico nanoestruturado em peles de orelha de porco íntegras e escaldadas.

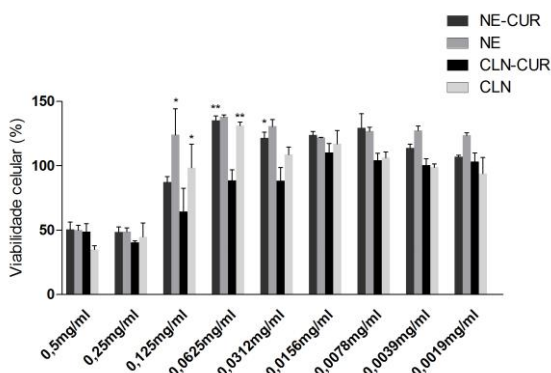


A = CLN-CUR em pele escaldada, B = CLN-CUR em pele íntegra, C = NE-CUR em pele escaldada, D = NE-CUR em pele íntegra.

Os resultados obtidos através do ensaio com MTT, o qual avalia a viabilidade celular, mostraram que os CLN-CUR demonstraram viabilidade celular até 62,5 $\mu\text{g/mL}$, enquanto que em NE-CUR mostrou-se viável até 125 $\mu\text{g/mL}$. Analisou-se ainda que nas concentrações 62,5 $\mu\text{g/mL}$ e 31,2 $\mu\text{g/mL}$ houve diferença estatística entre as formulações com a mesma concentração de curcumina (Figura 4.). Além disso, salienta-se que os resultados mostraram

que houve aumento na proliferação celular a partir da concentração de 62,5 µg/mL em NE-CUR, como pode-se observar na figura 4.

Figura 4. Viabilidade celular de células HFF-1 frente a NE-CUR e CLN-CUR.



Todas as análises foram realizadas em triplicata. A análise estatística foi realizada por ANOVA. ** $p \leq 0,005$ e * $p \leq 0,05$

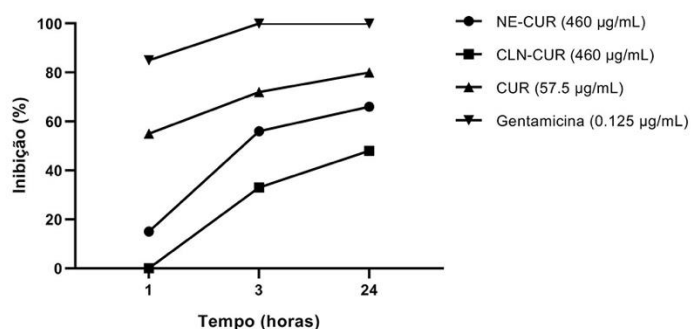
Nos estudos de atividade antimicrobiana os lipídios líquido e sólido, TCM (70 mg/mL) e MEG (49 mg/mL), bem como os surfactantes de fase aquosa e de fase oleosa, Tween 80 (20 mg/mL) e Span 80 (30 mg/mL), não apresentaram atividade antimicrobiana no teste de concentração mínima inibitória após 24 horas de incubação, nas concentrações utilizadas para produção dos nanocarreadores.

A curcumina livre apresentou atividade antimicrobiana frente à cepa de *P. Aeruginosa* com uma concentração mínima inibitória de 57,7 µg/mL, enquanto que NE-CUR e CLN-CUR contendo 460 µg/mL de curcumina não apresentaram concentração mínima inibitória nas condições testadas, em 24 horas. A gentamicina foi usada como controle nos testes, e apresentou concentração mínima inibitória de 0,125 µg/mL.

Afim de avaliar a cinética de crescimento bacteriano de *P. aeruginosa*, a cepa foi exposta aos compostos nos tempos 1, 3 e 24 horas. Foram contadas as colônias, expressas em UFC, e calculada a porcentagem de crescimento de acordo com o controle positivo. A gentamicina 0,125 µg/mL, valor de CMI, foi usada como controle e inibiu completamente o crescimento bacteriano a partir de 3 horas, enquanto que a curcumina livre, 57,5 µg/mL, valor do CMI, reduziu o crescimento bacteriano em 75% no tempo de 3h. Por outro lado, os nanocarreadores parecem ter um comportamento diferente, visto que NE-CUR inibiu o

crescimento bacteriano em 65% após o tempo 24h, enquanto que o CLN-CUR apresentou menor inibição em todos os tempos quando comparado a NE-CUR (Figura 5).

Figura 5. Porcentagem de inibição bacteriana.



NE= Nanoemulsão contendo 460 µg/mL de curcumina, NCL= Carreador Lipídico Nanoestruturado contendo 460 µg/mL de curcumina e CUR= Curcumina 57,5 µg/mL (CMI)

Em relação ao teste com associação entre os compostos, observou-se que concentrações de curcumina apresentaram efeito aditivo e de sinergismo quando associadas a gentamicina, já quando associada NE-CUR e gentamicina, a interação foi de indiferença, mas demonstrou que a associação de NE-CUR e gentamicina diminui pela metade o CMI do antibiótico gentamicina (Tabela 6).

Tabela 6. Associação de curcumina e gentamicina frente à cepa bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*.

Cepa	Composto	CMI	CMI CUR em combinacao/CMI GEN em combinacao	CMI NE-CUR em combinacao/CMI GEN em combinacao	FICI	Interação
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CUR	57,5	28,75/0,0625		1	Aditividade
			28,75/0,03125		0,75	Aditividade
	GEN	0,125	28,75/0,0156		0,62	Aditividade
			0,9/0,0625		0,5	Sinergismo
	NE-CUR	> 460		460/0,0625	1,5	Indiferença

*Valores de CMI $\mu\text{g/mL}$; FICI $\geq 0,5$ = sinergismo ; $0,5 < \text{FICI} < 1$ = aditividade; $1 < \text{FICI} < 2$ = indiferença e $\text{FICI} > 2$ = antagonismo

4. Discussão

Os diversos ensaios que compõem este estudo demonstram que é possível a produção de nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados a partir da técnica de homogeneização a alta pressão com tamanho, índice de polidispersão e potencial zeta adequados, bem como boa eficiência de encapsulação e estáveis pelo período analisado. NE-CUR foi a formulação que apresentou melhores resultados nos ensaios de liberação e retenção cutânea e vantagens em relação a viabilidade celular e proliferação de fibroblastos, além de ter demonstrado associação com gentamicina gerando resultados favoráveis na atividade antimicrobiana.

Para embasar a preparação de CLN-CUR, foram testados lipídios sólidos de forma a determinar qual deles apontaria uma maior diminuição do ponto de fusão, quando interagindo com lipídio líquido. A calorimetria de varredura diferencial é uma técnica que avalia o comportamento de fusão e cristalização de lipídios, dessa forma, é uma análise importante na escolha dos constituintes de um nanocarreador, para detectar a interação entre os lipídios, no caso de um carreador lipídico nanoestruturado (GILL; MOGHADAM; RANJBAR, 2010; FANG *et al.*, 2012).

Dentre os testados, podemos verificar que o MEG foi o composto que sofreu maior diminuição no ponto de fusão, sendo que a utilização de TCM demonstrou ser eficaz para deslocar o pico de MEG, diminuindo em 6,82% o ponto de fusão. A diminuição no ponto de fusão pode indicar uma interação entre estes compostos, formando uma perturbação na matriz lipídica, importante para facilitar o encapsulamento de fármacos e manter uma liberação prolongada através de CLN (BELOQUI *et al.*, 2016). Portanto, o MEG foi escolhido como matriz lipídica sólida para desenvolver o CLN-CUR, uma vez que foi o composto que causou maior desordem no sistema. Além disso, consideramos importante que as formulações tenham ponto de fusão de até 60 °C já que esta é uma limitação do homogeneizador a alta pressão, dessa forma, a produção de qualquer mistura com ponto de fusão superior seria inviável por esta técnica.

Estudo realizado por Hädrich e colaboradores (2021) verificou através de análise de DSC a escolha de lipídio sólido para a produção de carreadores lipídicos nanoestruturados, salientando a importância da interação entre os lipídios escolhidos para uma formulação. Essa seleção deve ser realizada com o intuito de avaliar a capacidade do lipídio líquido de interromper a estrutura cristalina do lipídio sólido, e conseguir através da desordem no sistema diminuir o ponto de fusão da mistura.

Os resultados de tamanho médio das formulações, de $196 \text{ nm} \pm 2,09$, e $212,54 \text{ nm} \pm 1,27$ para NE-CUR e CLN-CUR, respectivamente, foram considerados satisfatórios para formulações de uso tópico, valores corroborados por estudo realizado com nanoemulsões contendo curcumina, com tamanho de 195-217 nm (GUERRERO *et al.*, 2018) e por estudo com nanoemulsões produzidas para o tratamento de feridas, com tamanho médio entre 150 e 230 nm (BACK *et al.*, 2020).

Além disso, o estudo de Guerrero e colaboradores (2018) obteve nanoemulsões com $\text{PDI} \leq 0,2$ e potencial zeta negativo (-30 a -36 mV), e rendimento de 95% de curcumina. No estudo em questão, o índice de polidispersão foi de $0,257 \pm 0,020$ e $0,287 \pm 0,02$, e o potencial zeta $-19,8 \pm 0,54$ e $-26,7 \pm 1,17$ para NE-CUR e CLN-CUR, respectivamente, também considerados adequados, demonstrando que as formulações possuem distribuições monodispersas, indicado pelos baixos valores do índice de polidispersão, além da estabilidade observada pelo potencial zeta apropriado, o qual reflete o potencial da superfície das partículas, sendo este importante uma vez que as partículas com cargas elétricas na superfície afetam as interações da partícula com o meio e sua estabilidade (MCCLEMENTS, 2007).

Em relação ao CLN-CUR, estudo de LEE e colaboradores (2020) produziram CLN contendo curcumina e fator de crescimento epidérmico com tamanho médio de 331,8 nm e PDI de $0,31 \pm 0,03$ produzidas para o tratamento de feridas crônicas, e estudo realizado por Vijayakumar e colaboradores (2019) produziram CLN modificado com ginsenosídeo contendo curcumina pela técnica de emulsificação por fusão e obtiveram partículas de $340,6 \pm 33,64 \text{ nm}$ e PDI de $0,172 \pm 0,063$, sendo estes tamanhos maiores do que os encontrados no presente estudos. O índice de polidispersão é um dado importante a ser analisados, visto que descreve o grau de uniformidade de uma distribuição de tamanho de partículas dentro de uma determinada amostra, sendo considerado adequado quando este valor está abaixo de 0,3, indicando uma população homogênea, o que é essencial para obtenção de resultados satisfatórios (CHEN; LIU; FAHR, 2011; DANAIE *et al.*, 2018).

A eficiência de encapsulação foi de 95,34% em NE-CUR e 91,09% em CLN-CUR, valores semelhantes aos estudos realizados, que indicam que praticamente não houve perda de

compostos durante o preparo das formulações (GUERRERO *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2020). A eficiência de encapsulação pode ser influenciada pela composição das nanopartículas, como observado por Keck e colaboradores (2021), onde matrizes lipídicas mistas, compostas por lipídios sólidos e líquidos obtiveram diminuição no conteúdo de curcumina quando comparado a formulações compostas por um único tipo de lipídio.

Já no estudo realizado por Shi e colaboradores (2019), nanoemulsões contendo curcumina foram preparadas por método modificado de emulsificação-evaporação e apresentaram tamanho médio de $234,8 \pm 1,08$ nm, potencial zeta de $-19,5 \pm 0,2$ mV e índice de polidispersão de 0,10, tamanho maior do que das nanoemulsões produzidas por homogeneização a alta pressão no presente estudo. Outro estudo preparou nanoemulsões com triglicerídeos de cadeia média, pelo método de homogeneização a alta pressão, e obteve formulações com tamanho médio de 174 ± 2 nm e PDI $0,16 \pm 0$, sendo estas menores do que as obtidas no presente estudo (AHMED *et al.*, 2012).

As diferenças de tamanho observadas em alguns artigos devem ser consideradas, uma vez que a capacidade de penetração na pele é influenciada pelo tamanho e composição dos nanocarreadores (BAHARI e HAMISHEHKAR, 2016; DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018). Estudo realizado com curcumina verificou uma melhora na solubilidade, estabilidade e permeação na pele quando este composto foi nanoencapsulado (YANG *et al.*, 2020), isso porque a nanotecnologia pode aumentar a área de superfície, facilitando a penetração cutânea (BAHARI e HAMISHEHKAR, 2016; DANAEI *et al.*, 2018; KARTHIKEYAN; SENTHIL; MIN, 2020). Estudos relatam que vesículas com diâmetro maior do que 600 nm não são capazes de penetrar nas camadas mais profundas da pele, enquanto que nanocarreadores com diâmetro de 300 nm ou menos tem a capacidade de penetrar na pele, entretanto nanopartículas de tamanho abaixo de 36 nm podem ser absorvidas pelos poros, dessa forma, os tamanhos obtidos no presente estudo são adequados para o tratamento de queimaduras na pele (VERMA *et al.*, 2003; GEUSENS *et al.*, 2011; HUA, 2015).

Em relação à estabilidade das formulações, trabalho realizado com nanoemulsões lipídicas com curcumina demonstrou estabilidade por 60 dias na temperatura de 4 °C (ANUCHAPREEDA *et al.*, 2012). No presente estudo, os nanocarreadores foram avaliados até 120 dias após o preparo, sendo mantidos em diferentes temperaturas (4 °C, 25 °C e 37 °C), situações nas quais observou-se pequenas alterações nas características físico-químicas, mantendo-se estáveis no decorrer do período. Este dado é importante em relação à estabilidade de tais nanocarreadores, visto também que as formulações foram submetidas a centrifugação conforme guia de controle de qualidade da ANVISA (2004) e não houve separação de fases em

todos os tempos testados. Outro estudo realizado com nanopartículas contendo curcumina observou estabilidade durante três meses a temperatura ambiente, mantendo-se os tamanhos inalterados em todas as formulações, NE, CLN e NLS (KECK; SPECHT; BRÜßLER, 2021).

O ensaio de liberação *in vitro* foi realizado para melhor compreender o comportamento das formulações NE-CUR e CLN-CUR em termos de liberação da curcumina. Com os dados obtidos foram traçados os perfis de liberação, bem como foi avaliado o modelo matemático que melhor explica a liberação, considerando os modelos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi. Com relação à cinética de liberação, NE apresentou um comportamento baseado no modelo de Higuchi, e CLN apresentou perfil de liberação que se ajustou nos modelos de primeira ordem e de Higuchi. O modelo de primeira ordem se ajusta a perfis de liberação que sofrem influência da quantidade de fármaco na formulação, ou seja, do gradiente de concentração. O modelo de Higuchi, por sua vez, descreve perfis cuja liberação está relacionada, principalmente, à difusão do fármaco a partir das formulações, sendo um dos principais modelos matemáticos aplicados para liberação controlada (GOUDA; BAISHYA; QING, 2017; MENDES, 2019). Neste sentido, quando perfis de liberação se ajustam ao modelo de Higuchi, como ocorreu neste trabalho, sugere-se que a formulação exerce certo controle na liberação do fármaco. A magnitude deste controle pode ser inferida através da constante de liberação de Higuchi (K). Para as formulações NE-CUR e CLN-CUR obteve-se valores para k de 0,040 e 0,036, respectivamente, indicando maior controle da liberação pela formulação CLN-CUR.

Embora a diferença entre as constantes de Higuchi tenha sido sutil, a análise direta dos perfis de liberação mostra nitidamente a diferença entre as formulações NE-CUR e CLN-CUR. Além da formulação CLN-CUR ter apresentado liberação mais lenta no início do ensaio, refletindo em quantificação da curcumina apenas após 4 horas do início das avaliações, obteve-se diferença estatística ($p < 0,005$) entre as duas formulações nos tempos de 24 e 48 horas. Também foi observada concentração menor de curcumina no meio de liberação em 72h para a formulação CLN-CUR.

Como ambas as formulações apresentaram a mesma eficiência de encapsulação e, com isso, apresentam a mesma concentração inicial de curcumina, não se pode justificar as diferenças nos perfis de liberação através do gradiente de concentração. E, com isso, é seguro afirmar que os distintos comportamentos de liberação são decorrentes das diferenças estruturais entre NE-CUR e CLN-CUR, havendo um maior controle da liberação por CLN-CUR.

Pode-se comparar tais resultados com o estudo de liberação *in vitro* realizado por LIAKOPOULOU e colaboradores (2021), com nanocarreadores lipídicos com curcumina, que apresentou uma rápida liberação de curcumina em 4 horas, seguida de uma liberação sustentada

em até 32 horas; nele foi observado que NE apresentaram maior liberação quando comparadas com NLS e CLN, tanto no início quanto no final do estudo, onde NE-CUR havia liberado 66,6% de curcumina, CLN-CUR, 44,79% e NLS-CUR, 35,19%. Este resultado corrobora os encontrados no estudo em questão, uma vez que NE-CUR apresentou maior liberação quando comparada a CLN-CUR, resultado este esperado, e podendo ser justificado pela presença de lipídios sólidos no CLN-CUR, o que pode tornar a liberação de curcumina mais lenta.

No entanto, um estudo de liberação de curcumina em NE-CUR foi realizado em saco de diálise em meio contendo soro humano em PBS, e obteve resultados inferiores, com liberação de 25% de curcumina em 72 horas (ANUCHAPREEDA *et al.*, 2012).

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura, que refere a liberação mais rápida de fármacos de nanoemulsões, enquanto que CLN e NLS possuem padrão de liberação de fármaco mais controlado, sendo então mais lento quando comparado ao perfil de liberação de NE (WISSING; KAYSER; MULLER, 2004; CHAKRABORTY *et al.*, 2009; DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018; KECK; SPECHT; BRÜßLER, 2021).

É importante salientar que produtos de ação tópica devem ter eficiência, baixa toxicidade e não alcançar a corrente sanguínea, por isso deve-se observar a penetração e a absorção cutânea de tais produtos (LEONARDI, 2008). Para a permeação e retenção de formulações serem avaliadas *in vitro*, pode-se utilizar a célula de difusão de Franz, que avalia o potencial de absorção da pele por um fármaco; isto depende da capacidade dos materiais nanoencapsulados em permearem ou ficarem retidos em determinada camada da pele. As nanopartículas lipídicas apresentam como vantagem a biocompatibilidade com a pele e a toxicidade reduzida, sendo importantes para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de queimaduras (YANG *et al.*, 2020).

Neste estudo, as formulações NE-CUR e CLN-CUR não apresentaram permeação na pele íntegra nem na pele escaldada de orelhas de porco acopladas em células de difusão de Franz, demonstrando que estes produtos são capazes de permanecer no local. Este resultado aponta que as formulações permanecem nos tecidos epidérmicos e dérmicos mesmo com pele mimetizando uma queimadura por água quente, como no caso da pele escaldada, evitando dessa forma a ação sistêmica da curcumina, conforme esperado para o tratamento de uma queimadura de pele. Além disso, o fato da formulação não ser detectada no fluido receptor em nenhuma das condições, pode indicar afinidade para tecidos cutâneos (PARISOTTO-PETERLE *et al.*, 2020).

Comparando as formulações em relação a retenção em pele íntegra, constatou-se que CLN-CUR permanece em maior concentração na epiderme; acredita-se que tal resultado ocorreu devido ao fato de CLN-CUR ser composto por lipídios líquidos e sólidos, encontrando

maior resistência em penetrar mais profundamente na pele. Já NE-CUR apresentou maior retenção na derme, camada mais inferior, o que evidencia ainda mais que a diferença na composição destas formulações interfere na retenção cutânea.

Já no ensaio realizado com pele escaldada, mimetizando uma queimadura térmica, observou-se que o comportamento das formulações se mantém, ou seja, CLN-CUR encontra-se em maior retenção na epiderme, enquanto NE-CUR, na derme. Observa-se, ainda, que os valores de retenção em pele escaldada são substancialmente maiores do que em pele íntegra, o que se justifica devido ao fato de que nesta ainda se mantém a barreira protetora do estrato córneo e epiderme sem lesão, enquanto que na pele escaldada a queimadura acaba rompendo sua composição, expondo mais as camadas dérmicas à ação de moléculas externas (JAIN *et al.*, 2014). Neste sentido, o uso de nanocarreadores aumenta a eficiência dos compostos para camadas mais profundas da pele, devido ao seu grau de permeabilidade (LUCCA *et al.*, 2015).

Estudo realizado por Keck e colaboradores (2021) avaliou a eficácia de penetração dérmica de nanopartículas lipídicas com curcumina, observando-se que a quantidade de curcumina penetrada foi influenciada pela quantidade crescente de lipídio líquido nos nanocarreadores quando comparados NLS, CLN e NE, demonstrando que a composição da matriz lipídica influencia na eficácia de penetração dérmica de ativos lipofílicos.

Referente à citotoxicidade das formulações, no presente estudo, observou-se que NE-CUR e CLN-CUR são seguros para a linhagem de fibroblastos humanos (HFF-1) após 24h de exposição, até as concentrações de 125 µg/mL e 62,5 µg/mL de curcumina respectivamente, demonstrando que tais nanocarreadores são seguros nas nestas diluições testadas.

Outros trabalhos com nanocarreadores contendo curcumina, mas com linhagens celulares diferentes, apresentaram resultados superiores, onde não houve efeito significativo na atividade mitocondrial; um em linhagem de células epiteliais humanas (A549) com concentrações de 25 a 1000 µg/mL de curcumina (SHARIATI, *et al.*, 2019); e outro em linhagem celular humana nasal (RPMI 2650 - CCL-30) com nanoemulsões contendo curcumina até concentração de 1000 µg/mL (DEMISLI, *et al.*, 2020). Portanto, sugere-se segurança para futuros experimentos pré-clínicos, uma vez que os resultados indicam que as NE-CUR e CLN-CUR não apresentaram citotoxicidade para fibroblastos humanos nas concentrações de 125 e 62,5 µg/mL respectivamente.

Um resultado importante encontrado neste estudo foi que com NE-CUR, a partir da concentração de 62,5 µg/mL, houve proliferação celular. Tal fato pode estar associado a atividade cicatrizante da curcumina, que tem sua ação cicatrizante envolvendo a proliferação e migração de fibroblastos (LIAKOPOULOU; MOURELATOU; HATZIANTONIOU, 2021). A

reepitelização e o aumento na migração de miofibroblastos e fibroblastos foi observada em estudo realizado com curcumina em ratos queimados, demonstrando que a curcumina apresenta um papel importante no processo de cicatrização de feridas e no reparo de tecidos em queimaduras (MEHRABANI *et al.*, 2015). Além disso, outro estudo realizado em ratos com queimaduras demonstrou que a curcumina foi capaz de reepitelizar completamente as feridas, com diminuição nas células inflamatórias, aumento da proliferação de fibroblastos e angiogênese (SEYHAN, 2020).

Os resultados referentes a citotoxicidade fornecem dados importantes em relação a utilização de tais nanocarreadores, visto que podem melhorar a biodisponibilidade da curcumina, sendo importante que, além disso, mantenham a viabilidade celular, como observado com nanoemulsões contendo curcumina, onde observou-se que tais formulações são veículos eficazes e seguros de entrega de fármacos (ANUCHAPREEDA *et al.*, 2012).

A atividade antimicrobiana da curcumina torna-se relevante uma vez que as queimaduras destroem a barreira de proteção da pele e diminuem a migração de células imunes do hospedeiro para o local da lesão, favorecendo as infecções bacterianas. A atividade antimicrobiana deste composto é relacionada à interação com a proteína FtsZ que está envolvida na divisão celular (SILVA *et al.*, 2018; SHARIATI *et al.*, 2019; KARTHIKEYAN; SENTHIL; MIN, 2020).

Um dos patógenos nosocomiais mais frequentes em lesões de queimaduras é a *Pseudomonas aeruginosa*, que apresenta diversos fatores de virulência e resistência bacteriana, o que dificulta o tratamento destas lesões (CLARK *et al.*, 2003; FALLAH; BORHAN; HASHEMI, 2013, SHARIATI *et al.*, 2019). Além disso, infecções com *P. aeruginosa* são descritas como a principal causa de morbidade e mortalidade entre pacientes queimados hospitalizados, o que demonstra a importância de estudos com compostos com atividade antimicrobiana para o controle e tratamento destas infecções (FALLAH; BORHAN; HASHEMI, 2013). A curcumina tem papel importante neste caso, visto que apresenta atividade antibacteriana contra diversas bactérias gram-negativas, como *P. aeruginosa* (NEYESTANI, *et al.*, 2019; SHARIATI *et al.*, 2019).

Em estudo realizado por Bhawana e colaboradores (2011), os autores acreditam que nanopartículas de curcumina atuam na parede celular das bactérias, quebrando-a, e penetrando em seu interior e assim desestruturando as organelas celulares, visto que a curcumina interage com a membrana fosfolipídica externa de bactérias gram-negativas e gram-positivas. Neste mesmo estudo, foi demonstrado um amplo espectro inibitório em todas as bactérias testadas (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*), onde nanopartículas de curcumina apresentaram

CMI de 200 $\mu\text{g/mL}$ e a curcumina livre CMI de 250 $\mu\text{g/mL}$ frente a *P. aeruginosa*. Este resultado é justificado uma vez que a curcumina foi diluída em DMSO, composto na qual é altamente solúvel. Os ensaios biológicos *in vitro* demonstraram que as nanopartículas contendo curcumina tiveram uma melhora significativa quando solubilizadas em água, comparando a curcumina livre, podendo ser utilizada como agente antimicrobiano.

No presente estudo, a atividade antimicrobiana da curcumina livre também foi testada com o composto dissolvido em DMSO, solvente que auxilia a alcançar um CMI menor do que quando este não é utilizado para a dissolução (SILVA *et al.*, 2018), demonstrando concentração mínima inibitória de 57,7 $\mu\text{g/mL}$. Já NE-CUR e CLN-CUR foram testados diretamente, sem diluição, e não demonstraram concentração mínima inibitória.

Quando avaliada a cinética de crescimento bacteriano de *P. aeruginosa*, 57,5 $\mu\text{g/mL}$ de curcumina livre reduziram o crescimento bacteriano em 75% em 3 horas, enquanto que NE-CUR inibiu 65% do crescimento bacteriano em 24 horas, já CLN-CUR apresentou menor inibição em todos os tempos. Tal fato pode decorrer devido a presença de lipídio sólido em sua composição, o que faz com que a curcumina seja liberada mais lentamente do que na nanoemulsão, onde há somente lipídio líquido.

De acordo com o resultado encontrado em relação a liberação de curcumina dos nanocarreadores, sugere-se que a quantidade liberada em 24 horas durante o teste de CMI (460 $\mu\text{g/mL}$) não é suficiente para inibir o crescimento bacteriano, entretanto, na cinética de crescimento pode-se observar que tanto NE-CUR quanto CLN-CUR foram capazes de inibir o crescimento bacteriano nos tempos avaliados, podendo estar relacionado a liberação controlada e tardia de curcumina dos nanocarreadores.

Shariati e colaboradores (2019) realizaram ensaio de microdiluição em caldo com curcumina livre e nanopartículas de curcumina preparadas por ultrassom, frente a *P. aeruginosa* e obtiveram CMI das nanopartículas de curcumina de 128 $\mu\text{g/mL}$, enquanto que o de curcumina livre foi de 256 $\mu\text{g/mL}$. Neste mesmo estudo, as nanopartículas de curcumina destruíram o biofilme de *P. aeruginosa*, demonstrando ser formulações promissoras para o tratamento de queimaduras.

No presente estudo, a avaliação da curcumina e gentamicina frente à *P. aeruginosa*, concentrações de curcumina apresentaram efeito aditivo e de sinergismo quando associadas a gentamicina, já quando associada NE-CUR e gentamicina, a interação foi de indiferença, mas demonstrou que a associação de NE-CUR e gentamicina diminui pela metade o CMI do antibiótico gentamicina.

Em trabalho realizado por Bahari e colaboradores (2017), o CMI de curcumina frente a *P. aeruginosa* foi de 0,128 mg/mL. Pela técnica de checkerboard, foi observado o efeito sinérgico entre curcumina e azitromicina e curcumina e gentamicina (BAHARI *et al.*, 2017), corroborando com os resultados encontrados no presente estudo.

Uma vez que pequenas mudanças na composição das formulações podem alterar suas propriedades biofarmacêuticas (KECK; SPECHT; BRÜßLER, 2021), sugere-se novos estudos *in vitro* e *in vivo* em futuros trabalhos, com o intuito de avaliar e compreender melhor a atividade destas formulações. Entretanto, salienta-se que NE-CUR demonstrou ter um potencial de ação maior do que CLN-CUR para o tratamento de queimaduras, visto que apresentou maior estabilidade, melhor liberação de curcumina, retenção na derme, menor citotoxicidade e proliferação celular frente a fibroblastos humanos, e diminuição no CMI de gentamicina quando associado a nanoemulsão contendo curcumina.

5. Conclusões

Foram obtidas formulações com tamanho nanométrico e propriedades adequadas para aplicação dérmica, com boa eficiência de encapsulação, e permanecendo estáveis por 120 dias em diferentes temperaturas. NE-CUR demonstrou liberação e retenção cutânea com melhores resultados quando comparado com CLN-CUR, também apresentando vantagens em relação a viabilidade celular, com maior concentração, bem como em relação a proliferação celular. Quanto aos ensaios de atividade microbiana, observou-se que a curcumina tem atividade contra *P. aeruginosa* e que NE-CUR associado a gentamicina tem resultados favoráveis. Os resultados apresentados no presente estudo demonstram que NE-CUR é promissora para o tratamento de queimaduras, entretanto reforçam a necessidade de novos estudos para verificar a atividade de nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados contendo curcumina no processo de regeneração em lesões de queimaduras.

6. Referências

ADYTIA, N.P. *et al.* Development and evaluation of lipid nanocarriers for quercetin delivery: A comparative study of solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), and lipid nanoemulsions (LNE). **Journal Food Science and Technology**, v. 59, n.1, p. 115-121, 2014. DOI: 10.1016/j.lwt.2014.04.058 Disponível em Acesso em: 20 nov. 2021.

AGGARWAL, B.B.; HARIKUMAR, K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 1, p. 40-59, 2009. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.06.010. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662800/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

AGGARWAL, B.B.; SUNG, B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends in pharmacological sciences**, v. 30, n. 2, p.85–94, 2009. DOI: 10.1016/j.tips.2008.11.002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110321/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

AHMED, K. *et al.* Nanoemulsion-and emulsion-based delivery systems for curcumin: Encapsulation and release properties. **Food Chemistry**, 132 (2), 799–807, 2012. DOI: 10.1016 / j.foodchem.2011.11.039. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814611016207>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ANUCHAPREEDA, S. *et al.* Preparation of lipid nanoemulsions incorporating curcumin for cancer therapy. **Journal of Nanotechnology**, v. 2012, p. 1-11, 2012. DOI: 10.1155/2012/270383. Disponível em <https://www.hindawi.com/journals/jnt/2012/270383/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

BACK, P.I. *et al.* Hydrogels containing soybean isoflavone aglycones-rich fraction-loaded nanoemulsions for wound healing treatment–in vitro and in vivo studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 196, p. 111301, 2020. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111301. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776520306573>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BAHARI, L.A.S.; HAMISHEHKAR, H. The Impact of Variables on Particle Size of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers; A Comparative Literature Review. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 6, n. 2, p. 143, 2016. DOI: 10.15171/apb.2016.021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27478775/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

BAHARI, S. *et al.* Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing by subinhibitory concentrations of curcumin with gentamicin and azithromycin. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 10, p. 21-28, 2017. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.03.006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591665/>. Acesso em 22 nov. 2021.

BELOQUI, A. *et al.* Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. **Nanomedicine**, v. 12, n. 1, p. 143-161, 2016. DOI: 10.1016/j.nano.2015.09.004. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410277/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BHAWANA, B.R.K. *et al.* Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 59, n. 5, p. 2056-2061, 2011. DOI: 10.1021/jf104402t. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21322563/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Gerência Geral de Cosméticos. **Guia de ADYT Cosméticos**. Brasília, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cosmeticos.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BROWN, M.B.; JONES, S. A. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 19, n. 3, p. 308-318, 2005. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.01180.x. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15857456/>. Acesso em: 19 nov. 2021.

CHAKRABORTY, S. *et al.* Lipid – An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 1, p. 1-15, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.06.001. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19505572/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

CHEN, M.; LIU, X.; FAHR, A. Skin penetration and deposition of carboxyfluorescein and temoporfin from different lipid vesicular systems: In vitro study with finite and infinite dosage application. **International journal of pharmaceutics**, v. 408, n. 1-2, p. 223-234, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.006. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517311001220>. Acesso em: 20 nov. 2021.

CLARK, N.M. *et al.* Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit. **Current opinion in critical care**, v. 9, n. 5, p. 413-423, 2003. DOI: 10.1097/00075198-200310000-00012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508155/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. **Approved Standard—Ninth Edition**. CLSI document M07-A9. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. Disponível em <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=564ceedf5e9d97daf08b45a2&assetKey=AS%3A297254750572544%401447882463055>. Acesso em: 23 nov. 2021.

DAMIANI, G. *et al.* Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature. **Bioactive Materials**, v. 4, p.380-386, 2019. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2019.11.003. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909150/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

DANAEI, M. *et al.* Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 57, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020057. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783687/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

DAUDT, R.M. *et al.* A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Revista Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 65, n. 3, 2013. DOI: 10.21800/S0009-67252013000300011. Disponível em http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-6725201300030001. Acesso em: 16 nov. 2021.

DEMISLI, S. *et al.* Development and study of nanoemulsions and nanoemulsion-based hydrogels for the encapsulation of lipophilic compounds. **Nanomaterials**, v. 10, n. 12, p. 2464, 2020. DOI: 10.3390/nano10122464. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317080/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

DRAGICEVIC, N.; MAIBACH, H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 1, n. 127, p. 58-84, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.02.003. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425769/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

ETHERIDGE, M.L. *et al.* The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. **Nanomedicine**, v. 9, n. 1, p.1-14, 2013. DOI: 10.1016/j.nano.2012.05.013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684017/>. Acesso em 19 nov. 2021.

FALLAH, F.; BORHAN, R.S.; HASHEMI, A. Detection of bla (IMP) and bla (VIM) metallo- β -lactamases genes among *Pseudomonas aeruginosa* strains. **International journal of burns and trauma**, v. 3, n. 2, p. 122, 2013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638331/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

FANG, M. *et al.* In vitro characterization and in vivo evaluation of nanostructured lipid curcumin carriers for intragastric administration. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 5395, 2012. DOI: 10.2147/IJN.S36257. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091382/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

GARCIA, A.P. *et al.* Análise do método clínico no diagnóstico diferencial entre queimaduras de espessura parcial e total. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 10, n. 2, p. 42-9, 2011. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/64/pt-BR/analise-do-metodo-clinico-no-diagnostico-diferencial-entre-queimaduras-de-espessura-parcial-e-total>. Acesso em: 16 nov. 2016.

GEUSENS, B. *et al.* Lipid-mediated gene delivery to the skin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 4, p. 199-211, 2011. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.04.003. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21515366/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

GILL, P.; MOGHADAM, T.T.; RANJBAR, B. Differential scanning calorimetry techniques: applications in biology and nanoscience. **Journal of biomolecular techniques: JBT**, v. 21, n. 4, p. 167, 2010. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2977967/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

GOMEZ, M. *et al.* The FLAMES Score Accurately Predicts Mortality Risk in Burn Patients. **The Journal of trauma Injury, Infection, and Critical Care**, v. 65, n.3, p. 636-645, 2008. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181840c6d. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784578/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

GOUDA, R.; BAISHYA, H.; QING, Z. Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets. **Journal of Developing Drugs**, v. 6, n. 02, p. 1-8, 2017. DOI:10.4172/2329-6631.1000171. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/319906633_Application_of_Mathematical_Models_

in_Drug_Release_Kinetics_of_Carbidopa_and_Levodopa_ER_Tablets. Acesso em: 22 nov. 2021.

GRÜTZNER, V. *et al.* Enzyme-responsive nanocomposites for wound infection prophylaxis in burn management: in vitro evaluation of their compatibility with healing processes. **Int J Nanomedicine**, v. 24, n. 10, p. 4111-24, 2015. DOI: 10.2147/IJN.S81263. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150717/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GUERRERO, S. *et al.* Curcumin-loaded nanoemulsion: A new safe and effective formulation to prevent tumor recurrence and metastasis. **Nanoscale**, v. 10, n. 47, p. 22612-22622, 2018. DOI: 10.1039/c8nr06173d. Disponível em <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/nr/c8nr06173d>. Acesso em: 20 nov. 2021.

HÄDRICH, G. *et al.* Development of Lipid Nanocarriers for Tuberculosis Treatment: Evaluation of Suitable Excipients and Nanocarriers. **Current Drug Delivery**, v. 18, n.6, p. 770-778, 2021. DOI: 10.2174/1567201818666210212092112. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33583376/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

HUA, S. Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, p. 219, 2015. DOI: 10.3389/fphar.2015.00219. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2015.00219/full>. Acesso em: 22 nov. 2021.

JAIN, A. *et al.* Novel strategies for effective transdermal drug delivery: a review. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 31, n. 3, 2014. DOI:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2014008126. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940749/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

KARANDE, P.; MITRAGOTRI, S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1788, n. 11, p. 2362-2373, 2009. DOI: 10.1016/j.bbamem.2009.08.015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733150/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

KARTHIKEYAN, A.; SENTHIL, N.; MIN, T. Nanocurcumin: a promising candidate for therapeutic applications. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 487, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00487. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00487/full>. Acesso em: 17 nov. 2021.

KECK, C.M.; SPECHT, D.; BRÜßLER, J. Influence of lipid matrix composition on biopharmaceutical properties of lipid nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 338, p. 149-163, 2021. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.08.016. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34389366/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

KIANVASH, N. *et al.* Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 5, p. 654-663, 2017. DOI: 10.1007/s13346-017-0405-4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707264/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

KÜCHLER, S., *et al.* Nanoparticles for skin penetration enhancement--a comparison of a dendritic core-multishellnanotransporter and solid lipid nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 243-50, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.08.019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796329/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

LEE, H. *et al.* An EGF-and Curcumin Co-Encapsulated Nanostructured Lipid Carrier Accelerates Chronic-Wound Healing in Diabetic Rats. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4610, 2020. DOI:10.3390/molecules25204610. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050393/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

LEONARDI, G.R.L. **Cosmetologia Aplicada**. 2 ed., Editora Santa Isabel, São Paulo, 2008.

LI, H.L. *et al.* Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n.3, p. 879-893, 2008. DOI: 10.1172/JCI32865. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292803/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LIAKOPOULOU, A.; MOURELATOU, E.; HATZIANTONIOU, S. Exploitation of traditional healing properties, using the nanotechnology's advantages: The case of curcumin. **Toxicology reports**, v. 28, n. 8, p.1143-1155, 2021. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.05.012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150524/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LUCCA, L.G. *et al.* Determination of β -caryophyllene skin permeation/retention from crude copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne) and respective oil-based nanoemulsion using a novel HS-GC/MS method. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 104, p. 144-148, 2015. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.11.013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499655/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

MCCLEMENTS, D. J. Critical review of techniques and methodologies for characterization of emulsion stability. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 47, n. 7, p. 611–649, 2007. DOI: 10.1080/10408390701289292. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943495/>. Acesso em: 24 nov. 2021

MEHRABANI, D. *et al.* The healing effect of curcumin on burn wounds in rat. **World journal of plastic surgery**, v. 4, n. 1, p. 29, 2015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25606474/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MENDES, A.P.P. **Cinética de liberação de clorexidina em nanocompósito de magnetita e quitosana**. 2019. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2019. Disponível em <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/13813>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MIHRANYAN, A.; FERRAZ, N.; STROMME, M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. **Revista Progress in Materials Science**, v. 57, n. 875, 2012. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2011.10.001. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079642511001046?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MORGAN, M. *et al.* Burn Pain: A Systematic and Critical Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. **Pain Medicine**, v. 19, n. 4, p. 708-734, 2018. DOI:

10.1093/pm/pnx228. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036469/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunological Methods**, v. 16, n. 65, p. 55-63, 1983. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6606682/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

MULLER, R.H.; LUCKS, J.S. **Arzneistoffträger aus festen Lipidteilchen, Feste Lipidnanosphären (SLN)**. Eur. Patent No.0605497, 1996.

NEYESTANI, Z. *et al.* Review of anti-bacterial activities of Curcumin against *Pseudomonas aeruginosa*. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 29, n. 5, 2019. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019029088. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421995/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

PARDESHI, C. *et al.* Solid lipid based nanocarriers: An overview. **Acta Pharmaceutica**, v. 62, n.4, p. 433-472, 2012. DOI: 10.2478/v10007-012-0040-z. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333884/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PARISOTTO-PETERLE, J. *et al.* Healing activity of hydrogel containing nanoemulsified β -caryophyllene. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 148, p. 105318, 2020. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105318. Disponível em <https://europepmc.org/article/MED/32205230>. Acesso em: 22 nov. 2021.

PILLAI, S.K.; MOELLERING, R.C.; ELIOPOULOS, G.M. Antimicrobial Combinations. In: LORIAN, V. (ed.) **Antibiotics in laboratory medicine**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005. p. 365-440.

REMBE, J. *et al.* Influence of human acute wound fluid on the antibacterial efficacy of different antiseptic polyurethane foam dressings: An in vitro analysis. **Wound Rep Reg**, v. 26, p. 27-35, 2018. DOI: 10.1111/wrr.12612. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363857/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SEVERINO, P. *et al.* Current state-of-art and new trends on lipid nanoparticles (SLN and NLC) for oral drug delivery. **Journal of drug delivery**, v. 2012, 2012. DOI: 10.1155/2012/750891. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22175030/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

SEYHAN, N. Evaluation of the Healing Effects of *Hypericum perforatum* and Curcumin on Burn Wounds in Rats. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2020, 2020. DOI: 10.1155/2020/6462956. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148546/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SHARIATI, A. *et al.* Evaluation of Nano-curcumin effects on expression levels of virulence genes and biofilm production of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wound infection in Tehran, Iran. **Infection and drug resistance**, v. 12, p. 2223, 2019. DOI: 10.2147/IDR.S213200. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440064/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SHI, L. *et al.* In vitro Permeability and Bioavailability Enhancement of Curcumin by Nanoemulsion via Pulmonary Administration. **Current drug delivery**, v. 16, n. 8, p. 751-758, 2019. DOI: 10.2174/1567201816666190717125622. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722658/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

SILVA, J.A.C. *et al.* Epidemiologic profiles, major complications, and mortality rate at a burn treatment center in the Amazon. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 33, n.1, p. 104–9, 2018. DOI: 10.5935/2177-1235.2018RBCP0015. Disponível em <http://www.rbc.org.br/details/1922/epidemiologic-profiles--major-complications--and-mortality-rate-at-a-burn-treatment-center-in-the-amazon>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SOM, I.; BHATIA, K.; YASIR, M. Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 4, n. 1, p. 2, 2012. DOI: 10.4103/0975-7406.92724. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368393/>. Acesso em: 20 nov 2021.

SU, S.; KANG, P.M. Recent Advances in Nanocarrier-Assisted Therapeutics Delivery Systems. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 837, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090837. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882875/>. Acesso em: 19 nov. 2021.

TYAGI, A.W. *et al.* Identification of a novel compound (β -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. **Investigational New Drugs**, v. 33, n. 6, p. 1175-1186, 2015. DOI: 10.1007/s10637-015-0296-5. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26521943/>. Acesso em: 17 de nov. 2021.

VALE, E.C.S. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 1, p. 9-19, 2005. DOI: 10.1590/S0365-05962005000100003. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abd/a/TwnrQGbRB7MJFTr5G9tDmMD/?lang=pt>. Acesso em: 16 nov. 2021.

VAZ, G.R. *et al.* Development of nasal lipid nanocarriers containing curcumin for brain targeting. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, n. 3, p. 961-974, 2017. DOI: 10.3233/JAD-160355. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731428/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

VERMA, D.D. *et al.* Liposomes increase skin penetration of entrapped and non-entrapped hydrophilic substances into human skin: a skin penetration and confocal laser scanning microscopy study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, n. 3, p. 271-277, 2003. DOI: 10.1016/s0939-6411(03)00021-3. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12754000/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

VIJAYAKUMAR, A. *et al.* In vitro cytotoxicity and bioavailability of ginsenoside-modified nanostructured lipid carrier containing curcumin. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, n. 2, p. 1-8, 2019. DOI:10.1208/s12249-019-1295-1. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1208%2Fs12249-019-1295-1>. Acesso em: 20 nov. 2021.

WISSING, S.A.; KAYSER, O.; MULLER, R.H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 9, p. 1257-1272, 2004. DOI:

10.1016/j.addr.2003.12.002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15109768/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Burns, 6 mar. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/>. Acesso em: 10 mar. 2018.

YANG, S. *et al.* Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 42, n. 1, p.16-28, 2020. DOI: 10.1111/ics.12592. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ics.12592>. Acesso em: 18 nov. 2021.

7 CAPÍTULO 3

Nanotechnological dressings containing curcumin for the treatment of burn patients

Abstract:

Burns are injuries that damage the skin and its appendages, impairing the functions of this organ, so proper care and treatment are important. In addition, burns are favorable regions for the development of bacterial infections due to their conditions. They have been also considered a public health problem, due to their time-consuming and costly treatment. In addition, widely used treatments have known limitations, which motivates the scientific community to search for alternatives. One of them is the use of curcumin, a compound with anti-inflammatory, healing and antimicrobial activity; however, due to its instability against light and low bioavailability, it has limitations in its use. In this context, nanotechnology can offer solutions to this problem. This work aims develop gauzes impregnated with nanoemulsions containing curcumin; these nanoemulsions were prepared through two different techniques – ultrasound and high pressure homogenizer -, evaluated in their characteristics, stability and cytotoxicity. It has also been compared the effects of a cationization process in the gauzes. The tests performed showed efficacy in the preparation of NE-CUR-US and NE-CUR-HPH with sizes of 135 nm and 144.55 nm respectively; both formulations showed low polydispersion index, adequate zeta potential and high encapsulation efficiency, resulting in formulations with observed stability up to 120 days. *In vitro* assays demonstrated curcumin release between 2 and 240 hours. The preparation showed cell viability at a concentration of up to 150 µg/mL, showing cell proliferation at certain concentrations. The incorporation of nanoemulsions in gauze was also successful, and gauzes with and without cationization, impregnated with nanoemulsions by the Foullard method, were evaluated in the release of curcumin, where the gauze produced by ultrasound had a better release result, emphasizing that the cationized gauzes promoted a faster release of the drug, while the non-cationized ones promoted a more constant release.

Keywords: Nanoemulsions; Curcumin; Gauze; Burns.

1. Introduction

Burns are tissue damage that can result from a variety of causes, such as direct contact with liquids, gases, hot surfaces, or electricity. Most often there are skin lesions, which impair the functions of this organ, such as a barrier and temperature control, hydration and body sensitivity. Thus, the care for burn patients is essential to reduce mortality and improve the quality of life of patients (DOHERTY *et al.*, 2002; KECK *et al.*, 2009). In addition, correct care and treatment are of paramount importance, because burn patients are more exposed to hospital infections due to their conditions (REMBE *et al.*, 2018).

Topical treatment for skin diseases has potential advantages over systemic therapies, as they act directly on the lesion site. However, the treatment of chronic wounds and burns is laborious and often costly for the public health system (SAGHAZADEH *et al.*, 2018). Dressings are widely used in the treatment of burns, with the advantage of improving exudate control, allowing the active ingredient to act directly on the site for a long time, in addition to being easily adaptable to the wound bed. However, the new alternatives available on the market have the high cost as a disadvantage, making its use unfeasible, especially in the treatment of extensive burns (DOHERTY *et al.*, 2002; MOSER; PEREIRA; PEREIRA, 2013).

The treatment of first and second-degree burns is based on tissue re-epithelialization. Therefore, the need to develop new dressings for the treatment of partial-thickness burns that damage the epidermis and dermis is evident. In addition to the burn treatment, an ideal dressing should stimulate tissue regeneration, prevent secondary diseases such as bacterial infections, and maintain skin hydration to facilitate the debridement of necrotic tissue. In this way, the treatment must present antimicrobial, anti-inflammatory, anti-oxidant activity and also act in pain control, characteristics that must be combined with a low cost for the population and the health system (SHECKTER *et al.*, 2020).

The use of new drug delivery systems can generate more effective drugs, due to the improvement of their biopharmaceutical properties, when used with this technology (PANDEY e KHULLER, 2006).

Compounds with anti-inflammatory and antioxidant activity are interesting for a formulation that aims to treat burns. Allied to this, the use of natural compounds such as curcumin is promising due to its pharmacological characteristics. Curcumin has antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity, and has been studied in the healing of wounds and burns (SANDUR *et al.*, 2007; AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009; KRAUSZ *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2017; KIANVASH *et al.*, 2017; PATEL *et al.*, 2020).

Many studies have been conducted on the use of curcumin for the treatment of burns. Studies show that curcumin is a natural compound that can control burn pain due to its analgesic effect, in addition to improving healing mediated by anti-inflammatory mechanisms (CHEPPUDIRA *et al.*, 2013; GUO *et al.*, 2017; KIANVASH *et al.*, 2017; YANG, 2020). Studies using rats with burns shows that curcumin was able to completely re-epithelialize wounds, with a decrease in inflammatory cells, increased proliferation of fibroblasts and angiogenesis, showing that curcumin played a prominent role in the post-burn wound healing process (MEHRABANI *et al.*, 2015; SEYHAN, 2020).

However, due to its insolubility in aqueous media, rapid degradation and photosensitivity, it is important that this compound is associated with the use of nanocarriers, thus allowing curcumin to effectively exercise its pharmacological function (KRAUSZ *et al.*, 2015; BHAT *et al.*, 2019; SHARIATI *et al.*, 2019; WAGHULE *et al.*, 2020).

When comparing the activity of free and nanoencapsulated curcumin, it is observed that nanotechnology represents a significant advance in the treatment of burns. It overcomes the difficulties inherent in the use of curcumin, allowing a better action of this compound, with a reduction in bacterial load and improvement in the healing of burn wounds acting in the proliferative phase of wounds, causing increased re-epithelialization (KRAUSZ *et al.*, 2015).

Nanotechnology emerges as an alternative for improving the biopharmaceutical properties of drugs, as it is able to increase the solubility and stability when compared to the molecular form, in addition to improving skin permeation, allowing curcumin to effectively exercise its pharmacological function (MIHRANYAN; FERRAZ; STROMME, 2012; DAUDT *et al.*, 2013; KRAUSZ *et al.*, 2015). Within the scope of nanotechnology, the use of lipid nanocarriers, such as nanoemulsions, is highlighted, since they are biocompatible and biodegradable due their constitution, becoming safe systems for drug release (DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018).

In a previous study carried out by the research group, nanoemulsions and nanostructured lipid carriers containing curcumin were produced. It was observed that nanoemulsions had advantages, such as greater release of the compound, skin retention with better results and increased cell proliferation when compared to the nanostructured carrier lipid. Therefore, it has been suggested that nanoemulsions containing curcumin hold promise for treating burns.

In addition, the fact that dressings such as gauze have advantages over other pharmaceutical forms was considered, as they are able to maintain the humidity in the area, reduce exudate, assist in epithelial migration and prevent infections (BLOME-EBERWEIN *et al.*, 2020; SINGH and BHATNAGAR, 2020). Several studies have been carried out with the impregnation of active ingredients in gauze for the treatment of wounds and burns, revealing satisfactory results, with higher healing rates when compared to the free active ingredient (MARTINI, 2011; PALADINI *et al.*, 2016; STANIZZI *et al.*, al., 2016; SILVA *et al.*, 2019; SINGH and BHATNAGAR, 2020).

Given the results obtained previously and this finding related to the use of dressings, this study aimed to development of gauzes loaded with curcumin nanoemulsions for the treatment of burns.

2. Materials and methods

2.1 Materials

Curcumin, Medium Chain Triglycerides, Span 80, dialysis tubes (cut-off 1 kDa) and all culture media and supplements were purchased from Sigma-Aldrich, USA. Tween 80 was obtained from LabSynth. Ultrapure water was obtained from a Millipore Milli-Q Water Purification system, Germany. Sterile filters 0.22 μm composed of polyethersulfone (PES) were purchased from Merck Millipore, Ireland. Human skin fibroblasts (BJ5ta cell line) were obtained from American Type Culture Collection (ATCC), UK. T75 cell culture flasks and 96-well tissue culture polystyrene plates were acquired from SPL Life Sciences, Korea. The cell viability tests were performed using Promega CellTiter 96® AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) assay, which was purchased from Promega, USA. All other reagents were analytical grade.

2.2 Preparation and characterization of nanoemulsions loaded with curcumin

2.2.1 Preparation of nanoemulsions loaded with curcumin by high pressure homogenizer (HPH) and ultrasound methods

For NE preparation, the oil phase was composed of 70% (w/w) of medium chain triglycerides and 30% (w/w) Span 80, being the Curcumin (0.5 mg) added in this oil phase. The aqueous phase consisted of 10 mL of water and 2% (w/w) Tween 80. Both phases were heated under magnetic stirring, oil phase was heated at 80 °C and aqueous phase at 60 °C. After the complete solubilization of both phases, the aqueous phase was added to the oil phase under constant magnetic stirring (1100 rpm). The formed suspension was pre-homogenized using a Ultra-Turrax® T10 basic, IKA, Baden-Württemberg, Germany, at 14500 rpm for 2 minutes. Then, the resulted formulation was subjected to 2 different methods: high-pressure homogenizer and ultrasounds. For the nanoemulsions preparation by high-pressure homogenization (NE-CUR-HPH), the formulation was subjected to 6 cycles (20 s each) at 10000 psi using a EmulsiFlex-C3 homogenizer, Avestin, Ontario, Canada). Nanoemulsions prepared by ultrasounds (NE-CUR-US) were obtained when the suspension pre-homogenized using Ultra-Turrax was subjected to a high-intensity ultrasonic horn (20 KHz Sonics &

Materials Vibracell CV 33.3 mm diameter titanium microtip) for 10 min with an amplitude of 40% and temperature of 60 °C.

2.2.2 Stability of nanoemulsions under different storage conditions

To monitor the physical stability of the NE under different environmental conditions, the samples were conditioned at 4, 25, and 37 °C in the absence of light and after predefined time points (0, 15, 30, 60, 90 and 120 days). Their physicochemical characteristics, such as particle size, PDI, zeta-potential, pH and stability after centrifugation, were analyzed. The three temperatures were chosen to simulate storage conditions and body temperature, in order to determine the behavior of NE when subjected at different temperatures.

Mean particle size and the polydispersity index (PDI) were determined in triplicate by dynamic light scattering, and Zeta-potential was determined via laser doppler anemometry, using the Malvern Zetasizer NS from Malvern Instruments, UK. The measurements were performed using water at 25 °C.

The free curcumin was separated from the NE using Bio-rad desalting columns (MWCO = 10kDa). Then, the free drug was quantified in triplicate by measuring the absorbance at the maximum wavelength of curcumin ($\lambda = 425$ nm) in a Synergy Mx Multi-Mode Reader spectrophotometer (BioTek, USA), using a quartz plate. The encapsulation efficiency (EE) was determined using equation X, where $[drug]_{initial}$ and $[drug]_{free}$ are the total concentration of drug added in the initial formulation and the concentration of the free drug in aqueous phase solution after separation in desalting columns, respectively.

$$EE(\%) = \frac{[drug]_{initial} - [drug]_{free}}{[drug]_{free}} * 100$$

Equation X| Determination of the encapsulation efficiency (EE)

2.3 Release profile of curcumin

The release of curcumin from the NE was evaluated by dialysis (cut-off 1 KDa) against an artificial wound fluid, according to Schiffer et al. (2016), which containing human serum albumin, sodium chloride, sodium bicarbonate, sodium citrate, sodium lactate, glucose, calcium, magnesium and urea. The test was carried out at a constant temperature of 37 °C, and

aliquots were taken at different time points (2, 4, 6, 8, 24, up to 240 hours). The amount of curcumin released was quantified by absorbance measurements at 425nm. All samples were analyzed in triplicate.

2.4 Cytotoxicity evaluation

The cytotoxicity of NE loaded with curcumin was evaluated in normal human skin fibroblasts (BJ5ta cell line) using the Promega CellTiter 96®AQue-ous Non-Radioactive Cell Proliferation (MTS) assay. The BJ5ta cell line was maintained according to ATCC recommendations: 4 parts Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) and 1 part of M199 medium supplemented with 2 mM L-glutamine, 4.5 g/L glucose, 1.5 g/L sodium bicarbonate, 10% (v/v) of fetal bovine serum (FBS), 1% (v/v) of Penicillin/Streptomycin solution and 10 µg/mL hygromycin B. The cells were maintained at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO₂ in air. Culture medium was refreshed every 2–3 days.

For cell viability assay, cells were seeded at a density of 10×10^4 cells/well on 96-well tissue culture polystyrene plates (TPP, Switzerland) and incubated overnight to promote cell adhesion. The cells were exposed to different concentrations of NE and incubated for 24, 48 and 72 hours. A MTS mixture was then added to cells and incubated for 4 hours at 37 °C. After this period, the plates were placed on Synergy Mx Multi-Mode Reader from BioTek (USA) and the absorbance of the formazan product was read at 490 nm. Cell viability was expressed as a percentage relative to the negative control (untreated control cells). Two independent experiments were made.

2.5 Development of non-woven gauzes containing nanoemulsions loaded with curcumin

2.5.1 Cationisation at the surface of gauzes

Gauzes were cationized using a technique according to a previously reported method (HASHEM *et al.*, 2010). First, 3 concentrations of dimethyloctadecyl[3-(trimethoxysilyl)propyl]ammonium chloride (10.5 and 2.5 grams per liter), were mixed with 4 g/L sodium hydroxide and then diluted with water to a final volume of 100 mL, in order to see if there were differences in cationization comparing the three concentrations. Gauzes were incubated with this solution for 4 hours and stored overnight in a plastic bag at room

temperature. The gauzes were washed with distilled water and finally dried at room temperature conditions (SILVA *et al.*, 2014).

Cationization at the surface of gauzes was analyzed by staining of the treated gauzes and controls with Comassie brilliant blue G250 (Acid Blue 90; C.I. 42655). The staining was executed in an AHI- BA machine using 1 g/L of Comassie dye, at 60 °C for 1 hour. After staining, the samples were washed with distilled water until no more dye could be detected in the washing solution. Color measurements were performed at 600 nm using a spectrophotometer coupled to a computer (illuminant D65; Spectraflash, from Datacolor International). For all gauzes samples, experiments were performed in triplicate.

2.5.2 Incorporation of nanoemulsion in cationized and non-cationized gauzes

To impregnate NE loaded with curcumin in gauze, two different approach were tested. For the impregnation of NE by incubation, they were incubated with the cationized and non-cationized gauzes in a water bath at room temperature (25 °C) for 24 hours under constant shaking (50 rpm). After incubation, the samples were removed and washed with distilled water.

Another way of incorporating nanoemulsions in the gauze was through the Foullard technique, with the passage of gauze for 10 times in the Foullard device (Roaches, United Kingdom), containing the nanoemulsion with curcumin, carried out in University of Minho, Guimarães, Portugal.

2.6 Determination of curcumin release profile from gauzes

The release of curcumin from the NE was evaluated by dialysis (cut-off 1 KDa) against an artificial wound fluid, according to Schiffer *et al.* (2016). The test was carried out at a constant temperature of 37 °C, and aliquots were taken at different time points (2, 4, 6, 8, 24, up to 240 hours). The amount of curcumin released was quantified by absorbance measurements at 425 nm. All samples were analyzed in triplicate.

The amounts of curcumin released were expressed in % and plotted against time (h). For kinetics evaluation of release profiles, the data were fitted to the model dependent of zero order, first order and Higuchi, as follows:

$$Q = Q_0 + Kt \text{ (zero order model)}$$

$$\ln Q = \ln Q_0 - Kt \text{ (first order model)}$$

$$Q = K.t^{1/2} \text{ (Higuchi model)}$$

where Q is the amount of drug released at time t , Q_0 is the initial concentration of the drug and K is the model release constant.

2.7 Morphological characterization of the gauzes containing nanoemulsions

Gauzes containing NE were visualized by scanning electron microscopy using the scanning electron microscope Nova Nano SEM 200, FEI (Netherlands), with detection of backscattered and secondary electrons. All samples were added to aluminum pins and previously coated with gold in vacuum to improve conductivity. The aluminum pin was then placed inside a standard Phenom sample holder, and different points for each sample were analyzed.

2.8 Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using analysis of variance (ANOVA); a p -value less than 0.05 ($p < 0.05$) was considered statistically significant. All statistical analyzes were performed using Prism software (ver. 8.4.3, Graph-Pad Inc., San Diego, CA, USA).

3. Results

In this work, curcumin nanoemulsions were prepared for gauze impregnation. The NE was prepared by HPH (NE-CUR-HPH) and ultrasound (NE-CUR-US) techniques. The physicochemical characterization showed that NE-CUR-HPH had a size of 144.55 nm, PDI values around 0.125 and zeta-potential of -18mV (Table 1), while the NE-CUR-US had an size of 135.33 nm, PDI around 0.101 and zeta-potential of -22.08mV (Table 2). The pH was also evaluated and it was observed for NE-CUR-HPH a pH=7.1 and for NE-CUR-US a pH value of 7.3. Regarding the content of curcumin in the formulation, it was 0,57 mg/mL for NE-CUR-HPH and 0,582 mg/mL of curcumin for NE-CUR-US, while for encapsulation efficiency was approximately 100% in all formulations.

Table 1 and 2 shows that the NE had very similar values of size, PDI, zeta-potential and pH even after 120 days of storage at 4, 25 and 37 °C, indicating that the NE prepared are stable

along time. Additionally, it was determined the leakage of curcumin from NE along time. For that, the free curcumin was separated from NE formulations using desalting columns (Biorad columns) and the drug quantified by absorbance measurements. Even after 120 days of storage at 3 different temperatures, it was observed no leakage of curcumin from NE prepared using both methods (Table 1). The NE loaded with curcumin was also subjected to centrifugations in each predefined time point and no phase separation was observed.

Table 1. Physicochemical characterization of nanoemulsions loaded with curcumin prepared using homogenizer. Values represent the mean $\pm$ standard deviation (SD) of two independent experiments

Time (days)	Temperature (°C)	Size (d. nm)	PDI	Zeta-potential (mV)	Encapsulation efficiency	pH
0	-	144.55 $\pm$ 2.24	0.125 $\pm$ 0.015	- 18.00 $\pm$ 0.45	~100%	7.1
15	4	147.03 $\pm$ 3.41	0.124 $\pm$ 0.032	-17.23 $\pm$ 0.23	~100%	7.1
	RT	148.03 $\pm$ 2.36	0.121 $\pm$ 0.032	-16.75 $\pm$ 0.98	~100%	7.1
	37	147.71 $\pm$ 2.13	0.126 $\pm$ 0.002	-17.16 $\pm$ 1.43	~100%	7.1
30	4	150.45 $\pm$ 1.93	0.122 $\pm$ 0.078	-16.31 $\pm$ 2.51	~100%	7.2
	RT	148.88 $\pm$ 2.70	0.23 $\pm$ 0.02	-17.2 $\pm$ 1.48	~100%	7.2
	37	142.36 $\pm$ 1.94	0.113 $\pm$ 0.019	-16.73 $\pm$ 1.93	~100%	7.3
60	4	138 $\pm$ 2.65	0.123 $\pm$ 0.007	-15.63 $\pm$ 0.83	~100%	7.1
	RT	139.05 $\pm$ 0.55	0.119 $\pm$ 0.008	-16.5 $\pm$ 0.70	~100%	7.2
	37	142.43 $\pm$ 1.75	0.073 $\pm$ 0.016	-15.9 $\pm$ 1.04	~100%	7.1
90	4	142.83 $\pm$ 3.31	0.122 $\pm$ 0.019	-15.62 $\pm$ 0.35	~100%	7.0
	RT	138.56 $\pm$ 2.70	0.120 $\pm$ 0.019	-14.85 $\pm$ 0.52	~100%	7.2
	37	144.46 $\pm$ 1.40	0.038 $\pm$ 0.004	-14.34 $\pm$ 0.22	~100%	6.9
120	4	141.46 $\pm$ 2.10	0.123 $\pm$ 0.010	-10.9 $\pm$ 0.46	~100%	7.0
	RT	146.46 $\pm$ 3.19	0.121 $\pm$ 0.003	-11.4 $\pm$ 0.21	~100%	7.1

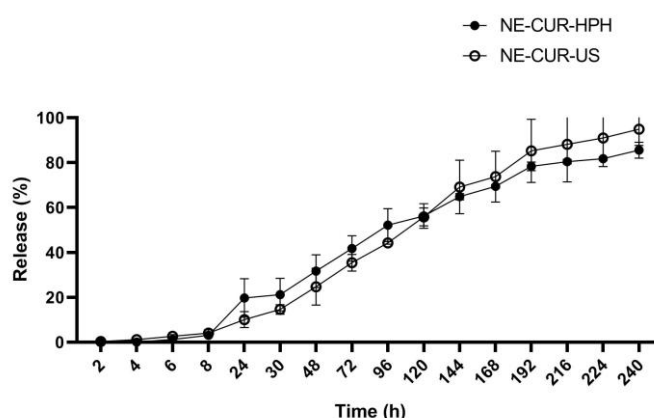
	37	146.63 ± 2.76	0.052 ± 0.022	-9.81 ± 0.390	~100%	6.9
--	----	---------------	---------------	---------------	-------	-----

Table 2. Physicochemical characterization of nanoemulsions loaded with curcumin prepared using ultrasound. Values represent the mean ± standard deviation (SD) of two independent experiments

Time (days)	Temperature (°C)	Size (d. nm)	PDI	Zeta-potential (mV)	Encapsulation efficiency	pH
0	-	135.33 ± 2.28	0.101 ± 0.016	-22.08 ± 1.31	~100%	7.3
15	4	135.98 ± 2.28	0.090 ± 0.016	-22.71 ± 2.48	~100%	7.3
	RT	135.7 ± 1.85	0.132 ± 0.039	-19.86 ± 0.49	~100%	7.4
	37	132.43 ± 1.77	0.086 ± 0.019	-21.31 ± 1.12	~100%	7.2
30	4	136.62 ± 2.80	0.101 ± 0.006	-18.58 ± 1.95	~100%	7.2
	RT	135.54 ± 3.36	0.110 ± 0.005	-19.35 ± 1.85	~100%	7.3
	37	130.4 ± 1.99	0.099 ± 0.023	-19.48 ± 0.54	~100%	7.2
60	4	134.92 ± 2.10	0.066 ± 0.010	-18.02 ± 1.34	~100%	7.2
	RT	137.66 ± 2.03	0.093 ± 0.015	-17.95 ± 0.41	~100%	7.4
	37	128.78 ± 2.03	0.106 ± 0.021	-18.71 ± 2.10	~100%	7.2
90	4	138.27 ± 1.112	0.095 ± 0.007	-15.12 ± 0.52	~100%	7.1
	RT	135.92 ± 1.948	0.079 ± 0.011	-15.68 ± 0.39	~100%	7.0
	37	131.42 ± 1.025	0.078 ± 0.007	-14.8 ± 0.94	~100%	7.1
120	4	134.57 ± 1.47	0.084 ± 0.016	-14.87 ± 0.202	~100%	7.0
	RT	134.0 ± 1.52	0.079 ± 0.002	-14.57 ± 0.301	~100%	6.9
	37	131.02 ± 1.105	0.081 ± 0.004	-14.31 ± 0.432	~100%	7.1

The *in vitro* release of curcumin from NE was evaluated at 37 °C through dialysis using an artificial wound fluid (Figure 1). It was observed that the NE-CUR-US formulation started the release of curcumin after 2 hours of dialysis, while the NE-CUR-HPH formulation only started after 4 hours of dialysis. The release profile is very similar for both formulations, however the NE-CUR-HPH revealed a higher percentage of release than the NE-CUR-US until to approximately 96 hours. After this time point, we observed that the NE-CUR-US started to release more curcumin and maintained this profile until the end of the experiment (240 hours), however, there was no statistical difference in any of the analyzed points (Figure 1).

Figure 1. Release over time of curcumin from NE formulations prepared using high pressure homogenizer (HPH) and ultrasounds (US). The values are a mean of two independent experiments.



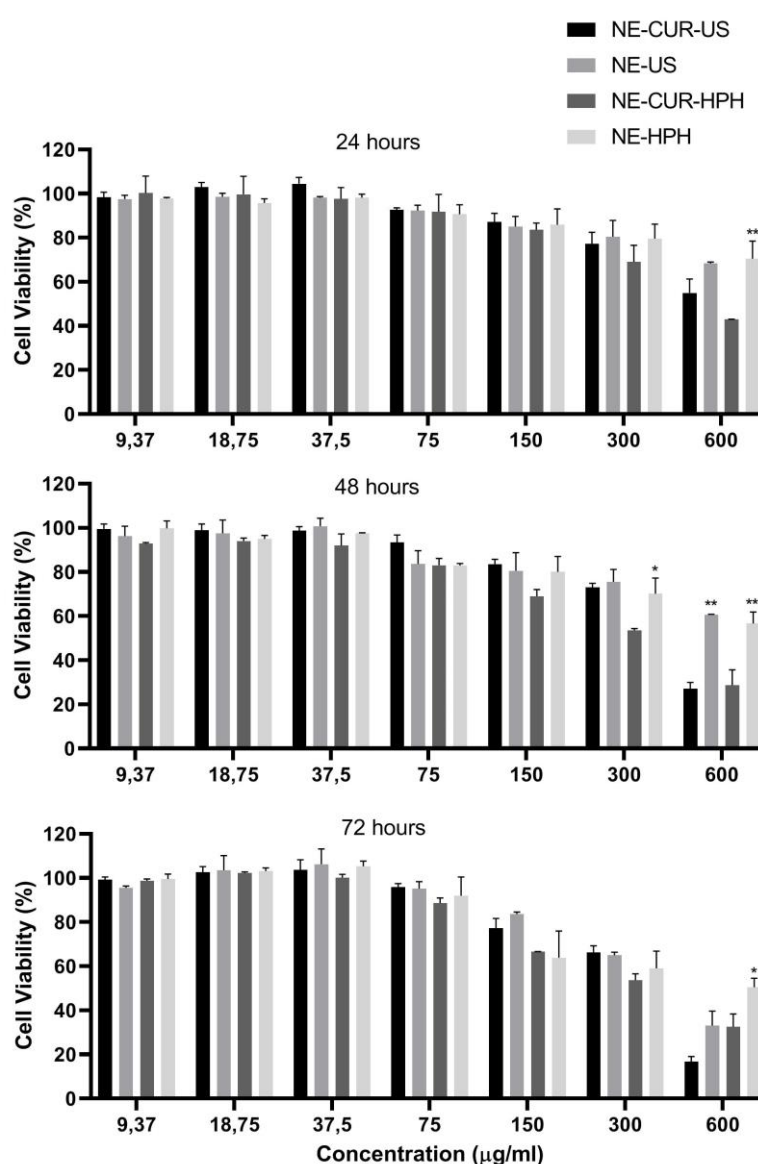
The effect of empty NE (NE-US and NE-HPH) and NE loaded with curcumin (NE-CUR-US and NE-CUR-HPH) on the viability of normal human skin fibroblasts was evaluated by the MTS assay.

Figure 2 shows Bj5ta cell viability in the presence of different concentrations of NE. The results showed that the formulations were safe up to a concentration of 150 µg/mL, not inducing cytotoxicity even after 72 hours of incubation. Very similar values of cell viability were observed for both types of NE formulations (prepared using the high-pressure homogenizer and ultrasounds). At 48 hours, a statistical difference was observed between NE-HPH and NE-CUR-HPH at the concentration of 300 µg/mL. In the higher concentration of NE applied (600 µg/mL) was observed a statistical difference between NE-HPH and NE-CUR-HPH for the 3 times of incubation tested, suggesting that the cytotoxicity at this point is related

to curcumin. No differences were observed between the NE formulations obtained by high-pressure homogenization and ultrasound methods.

In addition, it should be noted that there was cell proliferation in 24 and 48 hours at the concentrations of 9.37 $\mu\text{g/mL}$, 18.75 $\mu\text{g/mL}$ and 37.5 $\mu\text{g/mL}$ in NE-CUR-US, and in 72 hours at the concentrations of 18.7 $\mu\text{g/mL}$ and 37.5 $\mu\text{g/mL}$ in all formulations.

Figure 2. Cell viability against NE-CUR-US and NE-CUR-HPH in 24, 48 and 72 hours.



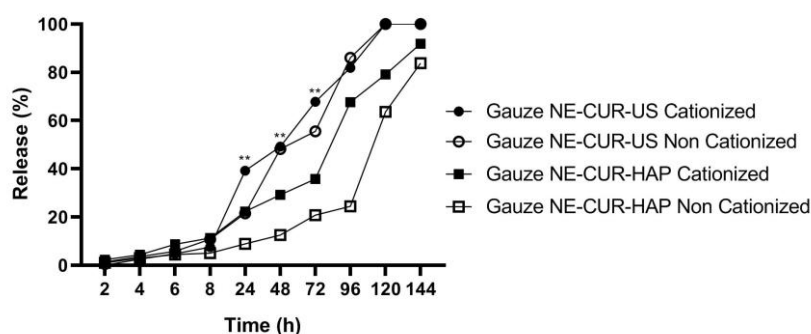
All analyzes were performed in triplicate. Statistical analysis was performed by ANOVA. ** $p \leq 0.005$ and * $p \leq 0.05$

The gauzes cationization was conducted taking into account the zeta-potential of the developed NE formulations, which is negative. We believed that the cationization could induce a better adhesion of the NE formulations to the gauzes. It was tested 3 concentrations of dimethyloctadecyl [3-(trimethoxysilyl)propyl] ammonium chloride and through the staining with Comassie G250 brilliant blue was performed spectrophotometry analysis. No differences were observed between the 3 tested concentrations, then the study was performed with the lowest concentration (2.5 g/L).

For the adhesion of the NE formulations to the gauzes were tested two different methods, by incubation in a water-bath and by foullard technique. Both methods revealed to be efficient for the impregnation of NE loaded with curcumin in the gauzes, both cationized and non-cationized gauze. We decided to continue the studies in both gauzes, with and without cationization, impregnated with NE formulations by the foullard method.

In the determination of drug release profile with gauzes in artificial wound fluid it was observed that at 24 and 72 hours there was a statistical difference between curcumin releases from NE-CUR-US from the cationized gaze compared to the non-cationized gaze. Furthermore, in 48 hours, the difference between the gauze NE-CUR-US cationized and the gauze NE-CUR-HPH cationized statistics was observed. In addition, the formulations produced by ultrasound reached 100% curcumin release in 120 hours, while the formulations prepared by high pressure homogenizer did not obtain this result even in 144 hours, as can be seen in figure 3.

Figure 3. Release over time of curcumin from Gauzes. The values are a mean of two independent experiments.



Statistical analysis was performed by ANOVA. ** $p \leq 0.005$

Data from the in vitro release study were fitted to three different mathematical models, zero order, first order and Higuchi. The results obtained for the correlation coefficient indicated

that the Higuchi kinetics was the most adequate for cationized and non-cationized Gauzes NE-CUR-US, and that the zero-order kinetics was the most adequate for cationized and non-cationized Gauzes NE-CUR-HPH. The release constant (K) values are expressed in table 3.

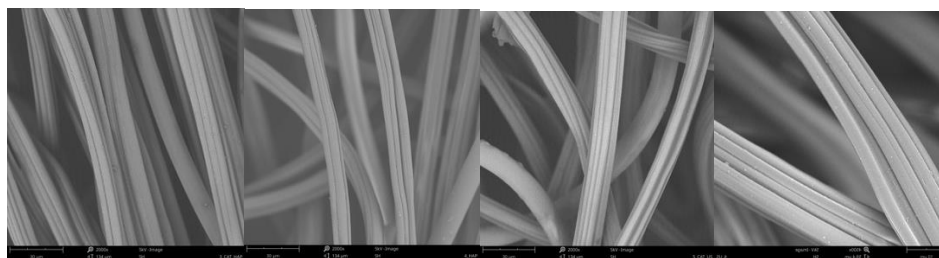
Table 3. Kinetics parameters obtained from curcumin release profiles in gauzes

	Gauze NE-CUR-US Non Cationized	Gauze NE-CUR- US Cationized	Gauze NE-CUR- HPH Non Cationized	Gauze NE-CUR- HPH Cationized
<i>Correlation coefficient (r^2)</i>				
Zero-order	0.9736	0.9512	0.8666	0.9772
First-order	0.9042	0.9850	0.749	0.8946
Higuchi	0.975	0.9898	0.7466	0.931
K (144h)*	0.05	0.05	0.49	0.61

* K rate was calculated for Higuchi model for cationized and not-cationized gauzes impregnated with NE-CUR-US and for Zero order model for cationized and not-cationized gauzes impregnated with NE-CUR-HPH.

Finally, scanning electron microscopy was performed, which illustrated the morphology of the NE incorporated into the gauze. The nanocarriers were well dispersed without significant agglomeration or morphological variations (Figure 4).

Figure 4. Morphological characterization of gauzes containing nanoemulsions by scanning electron microscopy



A = Gauze CAT with NE-CUR-HPH; B = Gauze NCAT with NE-CUR-HPH; C = Gauze CAT with NE-CUR-US; D = Gauze NCAT with NE-CUR-US.

4. Discussion

New alternative methods for drug delivery systems aim to improve the action of topical drugs and allow their release in the skin layers, as with nanotechnology formulations to treat burns (DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018). In this work, gauzes incorporated with nanoemulsions containing curcumin were produced, which showed promise to treat burns. The nanoemulsions prepared by ultrasound and high-pressure homogenization techniques showed adequate physicochemical characteristics, high encapsulation efficiency, remained stable during the period evaluated and showed safety and fibroblast cell proliferation. It is noteworthy that the tests carried out for preparing this work show that when the nanoemulsions were incorporated into the gauze, a satisfactory curcumin release profile was got, and this pharmaceutical form is a suitable alternative to treat burns.

The NE-CUR, as already mentioned, were prepared using two techniques, HPH and US; in both were found particles of satisfactory size, 144.55 nm and 135.33 nm and polydispersion indices 0.125 and 0.101, respectively, which shows monodisperse formulations, denoting a narrow distribution in particle size and absence of droplet coalescence (ĐOKOVIĆ et al., 2021). It was also observed that both showed stability, through the zeta potential, which reflects the surface charge of the formulations and is associated with their stability (LIMA et al., 2021).

It is essential for the development of nanoformulations to study their stability, in order to assess the long-term supply. The main destabilization mechanisms of nanoemulsions are related to the contact between the particles, which can cause flocculation, coalescence and phase separation (HELGESON, 2016; LIMA et al., 2021). The stability of formulations containing curcumin is important, as this is the most active bioactive component of *Curcuma longa*, but the least stable (SARI et al., 2015); therefore, the development of nanotechnology formulations is essential, in order to protect the compound and increase its stability (WAGHULE et al., 2020; LIAKOPOULOU; MOURELATOU; HATZIANTONIOU, 2021). In this study, the stability of the nanoemulsions was observed for a period of 120 days and no changes in particle size, polydispersion index and zeta potential were observed; there was also no change in the pH values and encapsulation efficiency of the formulations, and there was no phase separation when they were subjected to centrifugation.

Our results are in agreement with the literature, in which we observed nanoemulsions containing curcumin prepared by HPH with a size of 150 nm and PDI of 0.21 (ZHENG et al., 2015), and nanoemulsions containing curcumin prepared by ultrasound with an average diameter of 141.6 nm and PDI 0.273 (SARI et al., 2015). Another study produced

nanoemulsions containing curcumin by ultrasound and got 193 nm particles, with a PDI of 0.31 (SRIVASTAVA *et al.*, 2018). In the present study, an encapsulation efficiency of 95% was observed for NE-CUR-HPH and 97% for NE-CUR-US; this efficiency is reinforced that there is no free curcumin in the formulation. This result is higher than that found in the literature, where NE containing curcumin had encapsulation efficiency of 83% (SRIVASTAVA *et al.*, 2018), 90% (ZHENG *et al.*, 2015) and 90.56% (SARI *et al.*, 2015).

Nanoemulsions containing curcumin prepared by the ultrasound method were evaluated for 27 days, demonstrating stability at room temperature (SARI *et al.*, 2015); while nanoemulsions containing curcumin prepared by HPH and stored at room temperature for 28 days had a gradual increase in particle size with storage time (KIM *et al.*, 2016). Longer periods were analyzed in nanoemulsions containing curcumin produced by US: a study did it for 180 days, where there was no phase separation or precipitation of the drug, being observed, however, an increase in the average particle size and a decrease in the encapsulation efficiency (SRIVASTAVA *et al.*, 2018). The stability of curcumin-loaded nanoemulsions was also analyzed for two years at room temperature, in which there was no phase separation, curcumin concentrations did not decrease with time, nor were curcumin crystals detected, pH values decreased in approximately one unit, the PDI values remained below 0.25, there was a change in the mean particle size, but according to the authors the formulations remained stable in terms of physicochemical characteristics and curcumin content (ĐOKOVIĆ *et al.*, 2021). The constitution of the formulation interferes in stability, whether due to the composition, the surfactant and/or co-surfactant chosen and the conditions related to the preparation (HELGESON, 2016). The formulations developed in this study have characteristics suitable for nanoformulations intended for the treatment of burns, in addition to being stable for a period of 120 days.

Another point that can interfere with the stability of formulations is the preparation technique. Regarding the two techniques used in this study, the high-pressure homogenizer works by means of a positive displacement pump, which injects the formulation under high pressure into a homogenizing valve (LACHMAN *et al.*, 2001). The high pressure homogenization technique, as well as the ultrasound technique, has the advantage of not using organic solvents (SOUTO and MULLER, 2006). In addition, the high pressure homogenization method has the advantage of being easy to apply, scalable, reproducible and of high yield, important factors of this technique for its use in the production of nanoemulsions in industries (SCHUBERT and ENGEL, 2004). On the other hand, the use of ultrasound for the preparation of nanoemulsions occurs by passing the formulation through a small diameter orifice, with

moderate pressure and oriented towards a vibrating plate, on which it is impacted. The production of nanometric droplets occurs when the system reaches a stationary phase, goes into cavitation and the vibration produces ultrasonic waves that exert a cutting effect; thus, particle rupture occurs due to the physical shear force during the acoustic cavitation process (BOLDYREV, 1995; KUMAR *et al.*, 2017). A study by TANG *et al* (2013) demonstrated that nanoemulsions produced by the ultrasound method have better physical stability and smaller particle size than by other techniques (TANG *et al.*, 2013). However, despite the use of ultrasound being very efficient in reducing particle size, it has the disadvantage of being suitable only for small batches (KENTISH *et al.*, 2008; ASSIS *et al.*, 2012).

In this study, the *in vitro* release assay was performed with the aim of evaluating the percentage of curcumin released as a function of time and demonstrating that NE-CUR-US was released faster than NE-CUR-HPH; however, the formulation prepared by homogenizer showed greater release between 4 and 72 hours and, after this period, the formulations produced by ultrasound began to release more curcumin within 240 hours. The release of compounds depends on the composition of the nanocarrier and the active compound (MONTENEGRO *et al.*, 2006); thus, in nanoemulsions, the composition of the oil phase and the emulsifiers used for its preparation influence the release of the active compound (DEMISLI *et al.*, 2020).

A study by SRIVASTAVA and collaborators (2018) confirmed high curcumin release from nanoemulsions, with more than 80% at acidic pH and 71% at alkaline pH, in addition, it was observed that curcumin release was greater in the period of 12 to 24 hours, followed by a gradual release up to 72 hours. In another study with nanoemulsions, 8% curcumin was released in 28 hours (DEMISLI *et al.*, 2020). The apparent discrepancy between such results demonstrates that the composition of the formulations results in the final characteristics of the preparation, influencing the active release (MONTENEGRO *et al.*, 2006).

To assess the cytotoxicity of nanoemulsions, experiments were carried out with human skin fibroblast strains (BJ5ta). The formulations were safe up to a concentration of 150 µg/mL, not inducing cytotoxicity even after 72 hours of incubation, and the values of cell viability were similar for both formulations. The more difference observed was between NE-HPH and NE-CUR-HPH in 600 µg/mL in all times, suggesting that cytotoxicity in this concentration is related to curcumin. Due to the variety of cell lines and composition of nanocarriers, cytotoxicity results found in the literature may vary (KRAUSZ *et al.*, 2015); anyway, the results of the present study are within those found in other researches. A study by Krausz *et al.* (2015) tested nanocapsules containing curcumin in a murine keratinocyte strain (PAM212) up to a concentration of 5,000 µg/mL of curcumin, maintaining 81.7% of cell viability. However,

nanoparticles containing curcumin were shown to be safe within 24 hours of exposure against the human keratinocyte lineage (HaCat) only at the concentration of 2.5 $\mu\text{g/mL}$, a value much lower than that found in the present study (NAIR *et al.*, 2019).

Another study with chitosan nanoparticles containing curcumin tested the toxicity of these formulations on human fibroblasts, in different strains (HDFa), and demonstrated cell viability above 80% after 24 hours even at concentrations of 1,000 $\mu\text{g/mL}$, demonstrating low cytotoxicity (BASIT *et al.*, 2020). On the other hand, curcumin-containing nanoparticles evaluated against the fibroblast cell line (HSF) observed that cell viability was not affected by incubation with such formulations in 24 hours at concentrations of up to 90 $\mu\text{g/mL}$, however, in 72 hours, concentrations above 60 $\mu\text{g/mL}$ were cytotoxic (ZATORSKA-PŁACHTA *et al.* 2021), values similar to those found in the present study.

Furthermore, it is noteworthy that there was cell proliferation in 24 and 48 hours at the concentrations of 9.37 $\mu\text{g/mL}$, 18.75 $\mu\text{g/mL}$ and 37.5 $\mu\text{g/mL}$ in NE-CUR-US, and in 72 hours at the concentrations of 18.7 $\mu\text{g/mL}$ and 37.5 $\mu\text{g/mL}$ in all formulations. The ability of curcumin to act on cell migration and proliferation has already been observed in other studies related to the activity of this compound in wound healing (SEYHAN, 2020; LIAKOPOULOU; MOURELATOU; HATZIANTONIOU, 2021). As the final stage of the proliferative phase in wound healing involves migration, proliferation and differentiation of epithelial cells, it is important that the dressing developed for the treatment of burns has this fibroblast proliferation activity (SEYHAN, 2020). In addition, a study carried out with curcumin in the treatment of burns showed that, in addition to increasing cell proliferation, this compound was able to assist in the formation of vascularized granulation tissue in the wound bed, which is important for wound closure, contributing for the cure (SEYHAN, 2020).

After the studies related to nanoemulsions, the incorporation of these in gauze was carried out using the methods of incubation in bain-marie and Foullard. As both methods demonstrated efficacy in the impregnation with nanoemulsions containing curcumin, the Foullard method was chosen to carry out the study of curcumin release from the gauzes. Before receiving the impregnation, some gauzes were cationized, in order to compare the results with those that did not receive the procedure.

The *in vitro* release assay was performed to better understand the release behavior of nanoemulsions impregnated in gauzes, in terms of curcumin release. With the data obtained, the release profiles were traced, and the mathematical model that best explains the release was evaluated, considering the zero-order, first-order and Higuchi models. Comparing nanoemulsions containing curcumin prepared by US and HPH, both added to cationized gauzes,

it that in 24 hours, NE-CUR-US-CAT had released around 40% while NE-CUR-HPH-CAT around 20%, a difference that remained high at other times, where the nanoemulsion prepared by ultrasound releases more curcumin when compared to that prepared by a homogenizer. This pattern is maintained in non-cationized gauzes, where it is observed that nanoemulsions prepared by US also outperform the release of curcumin when compared to nanoemulsions prepared by HPH. A study with nanoemulsions prepared by ultrasound observed that curcumin also remains on the particle surface, demonstrating the faster release of the compound (SRIVASTAVA *et al.*, 2018). Thus, it is suggested that the release of curcumin from NE-CUR-US in this work may be associated with a permanence of curcumin also on the nanoemulsion surface, justifying this release behavior.

When comparing the formulation prepared by US in gauzes with and without cationization, it is observed that the cationization provides a greater amount of curcumin released in the first 24 hours, remaining high up to 72 hours; however, both equal 100% curcumin release in 120 hours. In this sense, it is believed that the cationized gauze can offer a higher release speed, while the non-cationized gauze demonstrates a constant curcumin release.

Regarding the release kinetics, nanoemulsions prepared by ultrasound and impregnated in gauzes with and without cationization presented behavior based on the Higuchi model, and nanoemulsions prepared by high pressure homogenizer impregnated in gauzes with and without cationization presented a release profile of zero-order. In this sense, both models indicate some release control, demonstrating the influence of the system on curcumin release. The formulations prepared by HPH and impregnated in gauze are in accordance with the zero-order model, as they presented longer and more constant release, while the formulations prepared by US and impregnated in gauze are in accordance with the Higuchi model, when the diffusion-related release control, generating a controlled release influenced by the system, but not necessarily in a constant way (GOUDA; BAISHYA; QING, 2017; MENDES, 2019).

Studies carried out with the impregnation of active compounds in gauze bring efficacy results that demonstrate that this type of dressing can be applied to burnt areas of skin, with good results related to the healing time and number of dressing changes and the prevention of infections (WASIAK *et al.*, 2013; GARCIA-FERNANDEZ *et al.*, 2013; PALADINI *et al.*, 2016; STANIZZU *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2019; SINGH and BHATNAGAR, 2020). In addition, better acceptability was reported by patients who used active soaked gauze for the treatment of second-degree burns of thermal origin (MARTINI, 2011).

Silva *et al.* (2019) believe that the use of gauze as devices that can carry an asset is a treatment should be considered, since the properties and effectiveness of the compounds added

by the researchers to the gauze were preserved at room temperature. Study by Paladini *et al.* (2016) chose cotton gauze as a textile substrate, as they are used as traditional dressings in the treatment of wounds and burns, and impregnate them with a silver solution, in order to provide absorption of the exudate, due to the presence of cotton, and prevent infections, by the presence of silver. The researchers verified by scanning electron microscopy a good distribution of silver particles in the cotton fibers and obtained results of decreased bacterial proliferation. Due to the antimicrobial property and demonstrated biocompatibility, the authors suggest that textile materials can be a promising alternative to conventional dressings (PALADINI *et al.*, 2016).

The incorporation of active principles in gauze can also improve drug delivery for a longer time at the site of action, as observed in a study that developed gauze functionalized with cyclodextrins, containing benzalkonium chloride and evaluated that in medium with ions, as in regions of skin wounds, there is a quick release of the active followed by a sustained release. In addition, this study demonstrated that the antiseptic loaded gauze was able to inhibit the formation of *Staphylococcus aureus* biofilms when applied in early stages of biofilm formation and reduced the number of bacterial cells in preformed biofilms in a chronic wound model, suggesting that this can be an efficient treatment for preventing infections and treating wounds (GARCIA-FERNANDEZ *et al.*, 2013).

Given the above, the development of medicated gauzes arouses great interest in the scientific community (GARCIA-FERNANDEZ *et al.*, 2013), which is a promising treatment for burns. Therefore, the present work presents, as a possible alternative, the impregnation of gauze with nanoemulsion containing curcumin; little better results were obtained with the formulation prepared using the ultrasound technique, in relation to the preparation with a high-pressure homogenizer; however, the advantages and disadvantages of each technique must be considered, especially when used on a large scale. The cationization process of these gauzes, before impregnation, opens up two horizons for therapeutic use: cationized gauzes allow a faster release of the active principle into the environment, while non-cationized provide a more constant release.

Thus, by adding a dressing already established in the treatment of burns, such as gauze, to new pharmaceutical possibilities, such as the impregnation of these same gauzes with nanoencapsulated active principles, a promising treatment for this public health problem can be obtained, providing more quality of convalescent life and better therapeutic results.

5. Conclusion

The impregnation of gauzes with nanoemulsions containing curcumin was successful. The nanoemulsions were produced by US and HPH with adequate sizes, polydispersion index and zeta potential, with high encapsulation efficiency and stability for 120 days at different temperatures; they also obtained a good release profile and were considered safe by the cytotoxicity test for concentrations below 150 µg/mL of curcumin, even demonstrating fibroblast proliferation in some situations. In the test of curcumin release from gauzes, it was observed that NE-US outperformed curcumin release when compared to NE-HPH, and when comparing NE-US-CAT and NE-US-NCAT, it was shown that cationization can interfere with the drug release profile, as cationized gauze appears to offer a higher initial release rate, whereas non-cationized gauze appears to demonstrate a steady release of curcumin. The impregnation of nanoemulsions containing curcumin in gauze, therefore, holds promise for treating burns; however, it emphasizes the need for further studies, as well as in vivo studies to assess the regeneration process in burns.

6. References

AGGARWAL, B.B.; HARIKUMAR, K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. v. 41, n. 1, p. 40-59, 2009. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.06.010. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662800/> on 16 nov. 2021.

ASSIS, L.M. *et al.* Revisão: características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 15, n. 2, p. 99-109, 2012. DOI:10.1590/s1981-67232012005000004. Access in <https://www.scielo.br/j/bjft/a/LKt5hYRHMhgQrzHZ4WdWxCp/abstract/?lang=pt> on 24 nov. 2021.

BASIT, H.M. *et al.* Formulation and Evaluation of Microwave-Modified Chitosan-Curcumin Nanoparticles-A Promising Nanomaterials Platform for Skin Tissue Regeneration Applications Following Burn Wounds. **Polymers**, v. 12, n. 11, p. 2608, 2020. DOI: 10.3390/polym12112608. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171959/> on 17 nov. 2021.

BHAT, A. *et al.* Benefits of curcumin in brain disorders. **BioFactors**, v. 45, n. 5, p. 666-689, 2019. DOI: 10.1002/biof.1533. Access in <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/biof.1533> on 17 nov. 2021.

BLOME-EBERWIN, A.A. *et al.* A bio-degradable synthetic membrane to treat superficial and deep second degree burn wounds in adults and children - 4 year experience. **Burns**, v. 47,

n. 4, p. 838-846, 2020. DOI: 10.1016/j.burns.2020.08.008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293155/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

BOLDYREV, V.V. Mechanochemistry and sonochemistry. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 2, n. 2, p. 143-145, 1995. DOI: 10.1016/1350-4177(95)00019-3. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/1350417795000193?via%3Dihub> on 24 nov. 2021.

CHEPPUDIRA, B. *et al.* Curcumin: a novel therapeutic for burn pain and wound healing. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 22, n. 10, p. 1295-1303, 2013. DOI: 10.1517/13543784.2013.825249. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902423/> on 17 nov. 2021.

DAUDT, R.M. *et al.* A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Revista Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 65, n. 3, 2013. DOI: 10.21800/S0009-67252013000300011. Access in http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-6725201300030001 on 16 nov. 2021.

DEMISLI, S. *et al.* Development and study of nanoemulsions and nanoemulsion-based hydrogels for the encapsulation of lipophilic compounds. **Nanomaterials**, v. 10, n. 12, p. 2464, 2020. DOI: 10.3390/nano10122464. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317080/> on 22 nov. 2021.

DOHERTY, G.M. *et al.* **Washington Manual de Cirurgia**. Editora Guanabara Koogan, 3 ed., 2002.

ĐOKOVIĆ, J.B. *et al.* Curcumin Loaded PEGylated Nanoemulsions Designed for Maintained Antioxidant Effects and Improved Bioavailability: A Pilot Study on Rats. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 15, p. 7991, 2021. DOI: 10.3390/ijms22157991. Access in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347926/> on 23 nov. 2021.

DRAGICEVIC, N.; MAIBACH, H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 1, n. 127, p. 58-84, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.02.003. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425769/> on 16 nov. 2021.

GARCIA-FERNANDEZ, M.J. *et al.* Antiseptic cyclodextrin-functionalized hydrogels and gauzes for loading and delivery of benzalkonium chloride. **Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research**, v. 29, n. 3, p. 261-271, 2013. DOI: 10.1080/08927014.2013.765947. Access in <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08927014.2013.765947> on 18 nov. 2021.

GOUDA, R.; BAISHYA, H.; QING, Z. Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets. **Journal of Developing Drugs**, v. 6, n. 02, p. 1-8, 2017. DOI:10.4172/2329-6631.1000171. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/319906633_Application_of_Mathematical_Models_in_Drug_Release_Kinetics_of_Carbidopa_and_Levodopa_ER_Tablets. Acesso em: 22 nov. 2021.

GUO, R. *et al.* Collagen-cellulose nanocrystal scaffolds containing curcumin-loaded microspheres on infected full-thickness burns repair. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v.11, n. 12, p. 3544-3555, 2017. DOI: 10.1002/term.2272. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326684/> on 16 nov. 2021.

HASHEM, M. *et al.* Pre-cationization of cotton fabrics: An effective alternative tool for activation of hydrogen peroxide bleaching process. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 3, p. 533-540, 2010. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.08.038. Access in <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301804166> on 23 nov. 2021.

HELGESON, M.E. Colloidal behavior of nanoemulsions: Interactions, structure, and rheology. **Current opinion in colloid & interface science**, v. 25, p. 39-50, 2016. DOI: 10.1016/j.cocis.2016.06.006. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359029416300644?via%3Dihub> on 23 nov. 2021.

KECK, M., *et al.* Photophysiology of burns. **Wien Med Wochenschr**, v.159, n.13-14, p.327-336, 2009. DOI: 10.1007/s10354-009-0651-2. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652939/> on 16 nov. 2021.

KENTISH, S. *et al.* The use of ultrasonics for nanoemulsion preparation. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 9, n. 2, p. 170-175, 2008. DOI: 10.1016/j.ifset.2007.07.005. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1466856407001294?via%3Dihub> on 24 nov. 2021.

KIANVASH, N. *et al.* Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 5, p. 654-663, 2017. DOI: 10.1007/s13346-017-0405-4. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707264/> on 16 nov. 2021.

KIM, S.H. *et al.* Ostwald ripening stability of curcumin-loaded MCT nanoemulsion: influence of various emulsifiers. **Preventive nutrition and food science**, v. 21, n. 3, p. 289, 2016. DOI: 10.3746/pnf.2016.21.3.289. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752506/> on 23 nov. 2021.

KRAUSZ, A.E. *et al.* Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11, p. 195-206, 2015. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.004. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240595/> on 16 nov. 2021.

KUMAR, R. *et al.* Ultrasound processed nanoemulsion: A comparative approach between resveratrol and resveratrol cyclodextrin inclusion complex to study its binding interactions, antioxidant activity and UV light stability. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 37, p. 478-489, 2017. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2017.02.004. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427660/> on 24 nov. 2021.

LIAKOPOULOU, A.; MOURELATOU, E.; HATZIANTONIOU, S. Exploitation of traditional healing properties, using the nanotechnology's advantages: The case of curcumin.

Toxicology reports, v. 28, n. 8, p.1143-1155, 2021. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.05.012. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150524/> on 17 nov. 2021.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto *et al.* Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 509-1517.

LIMA, T.S. *et al.* Cineole-containing nanoemulsion: Development, stability, and antibacterial activity. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 239, p. 105113, 2021. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2021.105113. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216586/> on 23 nov. 2021.

MARTINI, P. C. **Avaliação da segurança e estudo da permeação e retenção cutânea de géis de ácido hialurônico**. 2011. 89 f. Masters dissertation - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2011. Access in <http://hdl.handle.net/11449/91701> on 18 nov. 2021.

MEHRABANI, D. *et al.* The healing effect of curcumin on burn wounds in rat. **World journal of plastic surgery**, v. 4, n. 1, p. 29, 2015. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25606474/> on 22 nov. 2021.

MENDES, A.P.P. **Cinética de liberação de clorexidina em nanocompósito de magnetita e quitosana**. 2019. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2019. Disponível em <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/13813>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MIHRANYAN, A.; FERRAZ, N.; STROMME, M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. **Revista Progress in Materials Science**, v. 57, n. 875, 2012. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2011.10.001. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079642511001046?via%3Dihub> on 16 nov. 2021.

MONTENEGRO, L. *et al.* Effect of oil phase lipophilicity on in vitro drug release from o/w microemulsions with low surfactant content. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 32, n. 5, p. 539-548, 2006. DOI: 10.1080/03639040600599806. Access in <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639040600599806> on 23 nov. 2021.

MOSER, H.; PEREIRA, R.R.; PEREIRA, M.J.L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 12, n. 2, 2013. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/147/pt-BR/evolucao-dos-curativos-de-prata-no-tratamento-de-queimaduras-de-espessura-parcial>. Acesso em: 17 nov. 2021.

NAIR, R.S. *et al.* An evaluation of curcumin-encapsulated chitosan nanoparticles for transdermal delivery. **Aaps Pharmscitech**, v. 20, n. 2, p. 1-13, 2019. DOI:10.1208/s12249-018-1279-6. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631984/> on 23 nov. 2021.

PALADINI, F. *et al.* In vitro assessment of the antibacterial potential of silver nano-coatings on cotton gauzes for prevention of wound infections. **Materials**, v. 9, n. 6, p. 411, 2016. DOI:

10.3390/ma9060411. Access in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456794/> on 18 nov. 2021.

PANDEY R.; KHULLER, G. K. Nanotechnology based drug delivery system(s) for the management of tuberculosis. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 44, n. 5, p. 357-66, 2006. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16708887/> on 23 nov. 2021.

PATEL, S.S. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 6, p. 887-939, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2018.1552244. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632782/> on 17 nov. 2021.

REMBE, J. *et al.* Influence of human acute wound fluid on the antibacterial efficacy of different antiseptic polyurethane foam dressings: An in vitro analysis. **Wound Rep Reg**, v. 26, p. 27-35, 2018. DOI: 10.1111/wrr.12612. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363857/> on 16 nov. 2021.

SAGHAZADEH, S. *et al.* Drug delivery systems and materials for wound healing applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 1, n. 127, p. 138-166, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.04.008. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626550/> on 16 nov. 2021.

SANDUR, S.K. *et al.* Role of Prooxidants and Antioxidants in the Anti-Inflammatory and Apoptotic Effects of Curcumin (Diferuloylmethane). **Free Radical Biology & Medicine**, v. 15, n. 43, p. 569-580, 2007. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.009. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640567/> on 16 nov. 2021.

SARI, T.P. *et al.* Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. **Food Hydrocolloids**, v. 43, p. 540-546, 2015. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2014.07. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X14002549> on 23 nov. 2021.

SCHIFFER, D. *et al.* Myeloperoxidase-responsive materials for infection detection based on immobilized aminomethoxyphenol. **Biotechnology and bioengineering**, v. 113, n. 12, p. 2553-2560, 2016. DOI: 10.1002/bit.26025. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241438/> on 23 nov. 2021.

SCHUBERT, H.; ENGEL, R. Product and formulation engineering of emulsions. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 82, n. 9, p. 1137-1143, 2004. DOI: 10.1205/cerd.82.9.1137.44154. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263876204726003> on 24 nov. 2021.

SEYHAN, N. Evaluation of the Healing Effects of *Hypericum perforatum* and Curcumin on Burn Wounds in Rats. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2020, 2020. DOI: 10.1155/2020/6462956. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148546/> on 17 nov. 2021.

SHARIATI, A. *et al.* Evaluation of Nano-curcumin effects on expression levels of virulence genes and biofilm production of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wound infection in Tehran, Iran. **Infection and drug resistance**, v. 12, p. 2223, 2019.

DOI: 10.2147/IDR.S213200. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440064/> on 17 nov. 2021.

SHECKTER, C.C. *et al.* The optimal treatment for partial thickness burns: a cost-utility analysis of skin allograft vs. topical silver dressings. **Journal of Burn Care & Research**, v. 41, n. 3, p. 450-456, 2020. DOI: 10.1093/jbcr/iraa003. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043154/> on 23 nov. 2021.

SILVA, C. *et al.* Odorant binding proteins: a biotechnological tool for odour control. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 98, n. 8, p. 3629-3638, 2014. DOI:10.1007/s00253-013-5243-9. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092006/> on 18 nov. 2021.

SILVA, J.M. *et al.* Development of innovative medical devices by dispersing fatty acid eutectic blend on gauzes using supercritical particle generation processes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 99, p. 599-610, 2019. DOI:10.1016/j.msec.2019.02.012. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493118321295> on 18 nov. 2021.

SINGH, A.; BHATNAGAR, A. Management of superficial partial thickness burn with collagen sheet dressing compared with paraffin gauze and silver sulfadiazine. **Annals of Burns and Fire Disasters**, v. 33, n.3, p. 233-238, 2020. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304214/> on 18 nov. 2021.

SOUTO, E.B.; MÜLLER, R.H. The use of SLN nad NLC as tropical particulate carriers for imidazole antifungal agents. **Pharmazie**, v. 61, n. 5, p. 431-437, 2006. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724541/> on 24 nov. 2021.

SRIVASTAVA, S. *et al.* Co-delivery of 5-fluorouracil and curcumin nanohybrid formulations for improved chemotherapy against oral squamous cell carcinoma. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 17, n. 4, p. 597-610, 2018. DOI: 10.1007/s12663-018-1126-z. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344406/> on 23 nov. 2021.

STANIZZI, A. *et al.* Associated use of silicone–vitamin E gauzes and α -tocopherol acetate oil in healing of skin graft donor sites. **International wound journal**, v. 14, n. 5, p. 813-817, 2017. DOI: 10.1111/iwj.12707. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111908/> on 18 nov. 2021.

TANG, S.Y. *et al.* Formulation development and optimization of a novel Cremophore EL-based nanoemulsion using ultrasound cavitation. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 19, n. 2, p. 330-345, 2012. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2011.07. Access in <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135041771100143X> on 24 nov. 2021.

WAGHULE, T. *et al.* Emerging Trends in Topical Delivery of Curcumin Through Lipid Nanocarriers: Effectiveness in Skin Disorders. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 7, p. 284, 2020. DOI: 10.1208/s12249-020-01831-9. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058071/> on 17 nov. 2021.

WASIAK, J. *et al.* Dressings for superficial and partial thickness burns (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.3, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD002106.pub4. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543513/> on 18 nov. 2021.

YANG, S. *et al.* Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 42, n. 1, p.16-28, 2020. DOI: 10.1111/ics.12592. Access in <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ics.12592> on 18 nov. 2021.

ZATORSKA-PŁACHTA, M. *et al.* Encapsulation of Curcumin in Polystyrene-Based Nanoparticles—Drug Loading Capacity and Cytotoxicity. **ACS omega**, v. 6, n. 18, p. 12168-12178, 2021. DOI: 10.1021/acsomega.1c00867. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34056370/> on 23 nov. 2021.

ZHENG, Z. *et al.* The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. **Drug design, development and therapy**, v. 9, p. 4931, 2015. DOI: 10.2147/DDDT.S90147. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26345159/> on 23 nov. 2021.

8 DISCUSSÃO GERAL

As queimaduras resultam da exposição da pele e seus anexos a um agente químico ou físico condutor de calor. Estas lesões geram dor por abrangerem componentes nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos, e seu impacto pode causar problemas psicológicos e perdas físicas e materiais (KECK *et al.*, 2009; MORGAN *et al.*, 2018). Devido à destruição causada, as complicações envolvidas nas queimaduras estão relacionadas a perda da função de proteção da pele, e dependendo do grau, tornam-se um problema de saúde, visto que a ruptura na barreira cutânea pode levar a perda de fluídos, alteração na temperatura corporal e infecções (CHURCH *et al.*, 2006; KECK *et al.*, 2009; WHO, 2018).

Na presente tese, primeiramente foi realizada uma revisão da literatura para explorar o tema, bem como avaliar o panorama geral acerca das queimaduras, em relação a epidemiologia e aos tratamentos existentes. Além disso, durante a escrita da revisão foi possível pensar em como o uso da curcumina e da nanotecnologia poderiam auxiliar no tratamento de tais lesões.

Dessa forma, o objetivo geral desta tese foi desenvolver novas formulações com base nanotecnológica contendo curcumina para o tratamento de queimaduras.

Primeiramente foi realizado um estágio no Centro de Referência em Assistência a Queimados da cidade de Rio Grande, com o intuito de avaliar as características clínico-epidemiológicas dos pacientes atendidos e, além disso, estudar mais a fundo em relação aos tratamentos utilizados neste tipo de atendimento, bem como avaliar os patógenos mais frequentes em lesões de queimaduras infectadas. Durante esse período verificamos que seria possível fazer um levantamento avaliando a caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes internados o que gerou o primeiro artigo desta tese, intitulado “Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes internados em um Centro de Referência em Assistência a Queimados no sul do Brasil”, aceito para publicação na revista *Vitalle*.

Neste artigo foi demonstrado que a maioria dos pacientes queimados são adultos do sexo masculino, que sofreram estes acidentes em domicílios por agente causal térmico (TEODORO e PAIVA, 2013; NASCIMENTO *et al.*, 2015; TAKINO *et al.*, 2016; COMINI *et al.*, 2017; DUTRA *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2017; PRAKOSO e KURNIASIH, 2018; SILVA e SOUZA, 2017; SWANN *et al.*, 2019). Também evidenciou-se o predomínio de queimaduras de segundo grau, com SCQ na faixa de 1 a 20%, observando-se ainda que os pacientes da amostra com maior SCQ foram também aqueles que exibiram, proporcionalmente, maiores índices de complicações decorrentes das queimaduras e maior tempo de hospitalização. Por isso, torna-se importante o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de tais lesões que

considerem a profundidade da queimadura e a superfície corporal queimada para que possam ser efetivos (DIAS *et al.*, 2015; NASCIMENTO *et al.*, 2015; YAACOBI *et al.*, 2020).

Foi encontrado um alto uso de sulfadiazina de prata, utilizada em 92,8% dos casos, sendo na maioria associado a outras substâncias. Apesar de usada comumente, a sulfadiazina de prata é um medicamento que pode alterar a superfície da queimadura, dificultando a avaliação da superfície. Além disso, pode apresentar resultados insatisfatórios no tratamento de queimaduras, especialmente por estar associada redução reversível do granulócito, retardando a cura de feridas e dificultando a reepitelização quando por uso prolongado, causando um efeito exatamente ao contrário do que se propõe (AZIZ; ABU; CHONG, 2012; MILNER e FELDMAN, 2012; BARAJAS-NAVA *et al.*, 2013). Já a colagenase foi utilizada em 78,2% pacientes, este é um produto utilizado em hospitais como agente desbridante enzimático em feridas e queimaduras, entretanto, torna-se necessário o uso de medicamentos complementares para a regeneração tecidual em casos de queimaduras (KOLLAGENASE, 2018).

Novos tratamentos têm sido desenvolvidos para queimaduras, como os curativos Curatec Hidrogel com Alginato®, Curatec Espuma de Poliuretano®, as espumas de poliuretano ou hidrofibras como Tielle®, Biatain® e Comfeel®, as coberturas avançadas como UrgoTul® e UrgoClean® ou as terapias com cobertura e malha não aderente como Adaptic® e Acticoat® (prata nanocristalina), Aquacel®Ag (hidrofibra com 1,2% de prata) e BetainAg (Ibuprofeno e prata) (DOHERTY *et al.*, 2002; MOSER; PEREIRA; PEREIRA, 2013). Tais tratamentos possuem as características de apresentarem um maior controle do exsudato de feridas de queimadura e serem adaptáveis ao leito da lesão, além de permitirem ação do princípio ativo por um tempo prolongado, otimizando o processo de cicatrização, entretanto, estes produtos possuem a desvantagem do valor, que é muito elevado, especialmente para o tratamento de queimaduras extensas, inviabilizando sua utilização. Por exemplo, uma malha de Adaptic® com tamanho 7,6x20,3 cm (OXYSKIN, 2018) tem um custo de R\$29,00, um curativo de poliéster como UrgoTul® custa R\$ 96,00 e os curativos Acticoat® podem chegar até R\$1.450,00 (VITA E SAÚDE, 2018), sendo que para um tratamento completo seriam necessários diversos curativos.

Por isso, a comunidade científica permanece ativa no desenvolvimento de tratamentos tópicos mais eficientes para queimaduras, especialmente daqueles que aliem atividade antimicrobiana e anti-inflamatória, fácil aplicação, controle de dor e baixo custo. Somadas às diversas opções existentes, já popularmente adotadas nos serviços hospitalares, estas podem ampliar o arsenal terapêutico disponível, para que, a partir do quadro apresentado – superfície

queimada, local atingido e profundidade de lesão - seja escolhido aquele que mais se adeque ao processo de recuperação (SHECKTER *et al.*, 2020).

A partir dos dados analisados durante o estágio no Centro de Queimados e na revisão da literatura, pensamos em como poderia ser a produção dos nanocarreadores, incluindo análise de substâncias possíveis, matérias-primas de baixo custo, técnicas de preparação, entre outras características. Além disso, pensamos também quais seriam os possíveis produtos que poderiam ser feitos para aplicação em queimaduras.

Com base nesses dados, verificamos que a curcumina têm sido o foco de pesquisas em busca de novos tratamentos para feridas de pele e queimaduras, pois inúmeros artigos registram sua atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e ativa em doenças de pele (LI *et al.*, 2008; AGGARWAL e HARIKUMAR, 2009; AGGARWAL e SUNG, 2009; KRAUSZ *et al.*, 2015; TYAGI *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2017; KIANVASH *et al.*, 2017; SHARIATI *et al.*, 2019; KARTHIKEY; SENTHIL; MIN, 2020; PATEL *et al.*, 2020), sendo este um ativo com ação farmacológica promissora para feridas e queimaduras.

Entretanto, apesar dos benefícios e atividades da curcumina, este composto, um polifenólico ativo lipossolúvel, apresenta baixa solubilidade aquosa e é fotossensível, o que pode dificultar seu uso em formulações farmacêuticas (BHAT *et al.*, 2019; SHARIATI *et al.*, 2019; WAGHULE *et al.*, 2020). De acordo com o referencial teórico descrito, há estudos que envolvem o uso da curcumina aliado a nanotecnologia, demonstrando melhor efeito terapêutico deste composto (KARTHIKEY; SENTHIL; MIN, 2020; YANG *et al.*, 2020), uma vez que os nanocarreadores são capazes de aumentar a solubilidade de compostos e melhorar a estabilidade de princípios ativos quando comparados a sua forma livre, sendo também esta uma alternativa para compostos instáveis frente a luz. Além disso possibilitam uma melhor penetração na pele intacta ou lesada, devido a tamanho, forma e características físico-químicas (MIHRANYAN; FERRAZ; STROMME, 2012; DAUDT *et al.*, 2013; PALMER e DELOUISE, 2016; DRAGICEVIC e MAIBACH, 2018).

Diante disto, no capítulo 2, foram preparadas duas formulações diferentes: nanoemulsões e carreadores lipídicos nanoestruturados, ambos contendo curcumina. Neste estudo foi possível desenvolver e caracterizar nanocarreadores que apresentaram tamanho, índice de polidispersão e potencial zeta adequados, estando de acordo com o esperado para o tratamento de queimaduras e em consonância com outros estudos realizados (GUERRERO *et al.*, 2018; BACK *et al.*, 2020). Dentre os resultados encontrados, ressalta-se a estabilidade dos nanocarreadores, visto que foram expostos a três temperaturas - 4 °C, 25 °C e 37 °C - durante

120 dias e mantiveram-se estáveis, sem alterações no tamanho, PDI, potencial zeta, pH, eficiência de encapsulação e tampouco sem separação de fases frente a centrifugação.

Uma vez que a curcumina precisa ser liberada das formulações para exercer sua atividade, a fim de entendermos o perfil de liberação dos nanocarreadores, foi realizado estudo que demonstrou que as nanoemulsões liberaram mais curcumina do que os carreadores lipídicos nanoestruturados, o que pode ser justificado pela presença de lipídios sólidos nestes. Este resultado também está de acordo com a literatura (LIAKOPOULOU; MOURELATOU; HATZIANTONIOU, 2021). Outro fato que pode ser atribuído a presença de lipídios sólidos em CLN-CUR é em relação a retenção cutânea, uma vez que CLN-CUR permaneceu mais na epiderme e NE-CUR foi mais retida na derme, o que demonstrou que a composição das formulações interfere na retenção cutânea.

Além da eficácia de uma formulação, espera-se que esta seja segura. Visando avaliar essa característica dos nanocarreadores quando em contato com fibroblastos, que são as principais células envolvidas na cicatrização, estudos de viabilidade celular em fibroblastos HFF-1 foram conduzidos *in vitro*. Foi realizado teste de citotoxicidade, demonstrando as NE-CUR serem seguras a partir de 125 µg/mL e CLN-CUR, a partir de 62,5 µg/mL. Ainda foi evidenciado que nanoemulsões contendo curcumina estão associadas a proliferação de fibroblastos, o que já havia sido demonstrado em outros estudos com curcumina (MEHRABANI *et al.*, 2015; SEYHAN, 2020).

Uma vez que 22% dos pacientes atendidos no Centro de Referência em Assistência a Queimados apresentaram complicações secundárias e que os principais patógenos responsáveis por infecções em queimaduras encontrados no primeiro artigo foram *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, optou-se por realizar, no segundo artigo, um experimento que avaliasse a atividade antimicrobiana da curcumina. Na literatura encontra-se que as infecções bacterianas são comuns em queimaduras, podendo levar até a risco de morte dos pacientes, sendo este um desafio fundamental no tratamento de tais lesões (DERAKHSHANDEH *et al.*, 2018). Dessa forma, foi realizado um estudo para avaliar a atividade antimicrobiana da curcumina livre e nanoencapsulada frente a *P. aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (resultados em Anexo 2).

Apesar de NE-CUR e CLN-CUR não apresentarem concentração mínima inibitória frente a esta bactéria, em estudo de cinética de crescimento bacteriano, os nanocarreadores contendo curcumina foram capazes de inibir o crescimento bacteriano nos tempos avaliados. Isso pode ser justificado devido ao próprio decorrer de tais testes, corroborado pelo estudo de liberação, que demonstrou que a curcumina pode levar mais tempo para ser liberada dos

nanocarreadores; dessa forma, o ensaio de crescimento permitiu uma melhor visualização do efeito antimicrobiano das formulações frente a um processo infeccioso. Além disso, a associação de NE-CUR com gentamicina foi capaz de diminuir a CMI do antibiótico, corroborando com a literatura (BAHARI *et al.*, 2017).

Com base nos resultados promissores da atividade da curcumina aliada à nanotecnologia, no capítulo 3 da presente tese foi realizado o desenvolvimento de um curativo, na forma de gaze para tratamento de queimaduras. Para isso, optou-se por produzir as nanoemulsões por dois métodos, a fim de compará-las.

As nanoemulsões foram produzidas por homogeneização a alta pressão e por ultrassom e tiveram tamanhos de 144,5 nm e 135,3 nm e PDI de 0,125 e 0,101 respectivamente. Estas foram menores do que as produzidas por homogeneizador a alta pressão no artigo 2; entretanto, ressalta-se que elas foram preparadas em diferentes laboratórios, o que pode acarretar nestas pequenas diferenças de tamanho e PDI. Mesmo assim, todos os nanocarreadores produzidos nessa tese possuem características adequadas para formulações nanotecnológicas para uso em tratamento de queimaduras.

Em relação a eficiência de encapsulação, observou-se que todas as formulações tanto no artigo 3, quanto no artigo 2 apresentaram valores acima de 95%, sendo este um dado importante quanto a capacidade de encapsulação de curcumina nas nanoemulsões. Este valor está acima dos encontrados em diversas literaturas, que variam de 83% a 90% de curcumina (SARI *et al.*, 2015; ZHENG *et al.*, 2015; SRIVASTAVA *et al.*, 2018).

Destaca-se, mais uma vez, a estabilidade de todos os nanocarreadores produzidos neste trabalho, em seus diversos métodos, que foram expostos a três temperaturas, 4 °C, 25 °C e 37 °C, durante o período de 120 dias, e mantiveram-se estáveis, sem alterações no tamanho, PDI, potencial zeta, pH, eficiência de encapsulação e sem separação de fases frente a centrifugação.

Estudos vêm demonstrando a importância de experimentos relacionados a liberação de compostos dos nanocarreadores (SRIVASTAVA *et al.*, 2018; DEMISLI *et al.*, 2020; LIAKOPOULOU; MOURELATOU; HATZIANTONIOU, 2021), entretanto deve-se considerar as diferentes metodologias empregadas. No artigo 3 desta tese, foi utilizado um fluido artificial de feridas, demonstrando uma liberação de curcumina de 85% a partir de NE-HPH e de 99% a partir de NE-US, em 10 dias. Comparando-se com os resultados obtidos no artigo 2, em relação à nanoemulsão, que utilizou um meio de liberação composto por água ácida: PEG 400, observa-se que esta em 72 horas havia liberado 57% de curcumina, enquanto que, no artigo 3, em 72 horas, NE-HPH havia liberado 41,7% e NE-US 35,3% de curcumina. Estes resultados estão de acordo com os apresentados na literatura, mas ressalta-se a

necessidade de avaliar as condições em que o experimento foi realizado (SRIVASTAVA *et al.*, 2018; DEMISLI *et al.*, 2020).

Com o intuito de avaliar a citotoxicidade das nanoemulsões, de forma a determinar a segurança das formulações, foram utilizados fibroblastos de pele humana (BJ5ta), onde observou-se diminuição na viabilidade celular a partir da concentração de 150 µg/mL, enquanto que no artigo 2, utilizando fibroblastos (HFF-1), a viabilidade celular frente a nanoemulsões foi observada até 125 µg/mL, valores próximos apesar de aplicados em diferentes linhagens celulares, o que pode acarretar em diferentes resultados de citotoxicidade na literatura (KRAUSZ *et al.*, 2015). Fato importante foi que em todas as nanoemulsões houve proliferação celular, indicando que podem ser eficazes no tratamento de queimaduras e feridas de pele. Apesar das ligeiras diferenças encontradas entre os artigos, ambos encontram-se dentro dos dados encontrados pela literatura em relação a citotoxicidade de nanoemulsões contendo curcumina (NAIR *et al.*, 2019; BASIT *et al.*, 2020; ZATORSKA-PLACHTA *et al.* 2021).

Diante dos resultados promissores encontrados em nanoemulsões contendo curcumina, deu-se seguimento a impregnação destas em gazes, com o intuito de produzir um curativo efetivo para o tratamento de queimaduras. Para tanto, as gazes foram separadas em dois grupos, com e sem cationização, para avaliar se esta etapa prévia iria alterar na incorporação das nanoemulsões nas gazes, e na liberação de curcumina da gaze, uma vez que as nanoemulsões são aniônicas, e dessa forma, a cationização das gazes poderia influenciar na interação da carga da fibra com a formulação.

Após a impregnação das nanoemulsões nas gazes, estas foram submetidas a um experimento de liberação, para avaliar a quantidade de curcumina que seria liberada em função do tempo. Comparando-se os métodos, observou-se que as nanoemulsões produzidas por homogeneização a alta pressão começaram a liberar curcumina mais rapidamente, entretanto, as nanoemulsões preparadas por ultrassom obtiveram liberação superior em todos os tempos a partir de 4 horas, atingindo 100% de liberação de curcumina em 120 horas, enquanto que a produzida por homogeneizador não alcançou os 100% nem em 144 horas, quando foi finalizado o experimento. Srivastava e colaboradores (2018) produziram nanoemulsões contendo curcumina pela técnica de ultrassom e observaram uma liberação mais rápida em 12-24 horas, podendo estar associada a presença de curcumina na superfície.

Comparando a cationização das gazes, observou-se que nanoemulsões produzidas por ultrassom e impregnadas em gazes cationizadas apresentaram uma maior liberação de curcumina já nas primeiras 24 horas, mantendo-se elevadas até 72 horas; no entanto, as nanoemulsões preparadas por ultrassom e impregnadas em gazes não cationizadas

demonstraram um início mais lento, mas uma constância de liberação de curcumina. Ambas atingiram 100% de curcumina em 120 horas. Uma vez que o tratamento de queimaduras requer uma liberação do fármaco já no início do tratamento, sugere-se que as gases cationizadas seriam mais interessantes para esta finalidade.

Confirmando a tendência das pesquisas que indicam a curcumina como fonte para novos fármacos, e através dos resultados promissores encontrados acerca deste composto nos artigos 2 e 3, propõe-se a continuidade do estudo em modelos de queimaduras *in vivo*, para melhor elucidar os efeitos cicatrizantes deste composto nanoencapsulado e também das nanoemulsões impregnadas em gases. A presente tese, inicialmente, continha experimentos *in vitro* incluindo teste de migração de fibroblastos, testes *ex vivo* avaliando a permeação de curcumina advinda das gases, e experimento *in vivo* em modelo animal, entretanto, devido a pandemia causada pelo novo coronavírus desde março de 2020, não foi possível a realização destes experimentos.

9 CONCLUSÃO

Considerando os resultados obtidos neste trabalho, estamos diante de novas formulações com base nanotecnológica com potencial para o tratamento de queimaduras, que representam uma possibilidade de utilização da curcumina para esta finalidade. Os nanocarreadores lipídicos contendo curcumina foram produzidos com sucesso pelas metodologias propostas neste trabalho, bem como as nanoemulsões foram satisfatoriamente incorporadas em gases.

10 PERSPECTIVAS FUTURAS

Maiores estudos em relação a atividade farmacológica das formulações contendo curcumina, bem como modelos de cicatrização de queimaduras *in vivo* em ratos Wistar, devem ser conduzidos a fim de melhor elucidar os efeitos cicatrizantes das formulações desenvolvidas.

ANEXO 1.**UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE - FURG****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes internados em um centro de referência em assistência a queimados

Pesquisador: Cristiana Lima Dora

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 88599018.6.0000.5324

Instituição Proponente: Universidade Federal do Rio Grande - FURG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.750.158

Apresentação do Projeto: Introdução: A queimadura representa um importante problema de saúde pública. Mesmo quando a lesão não resulta em óbito, pode deixar graves sequelas acarretando um período longo de tratamento e reabilitação do indivíduo. Apesar da frequência com que estas aparecem, ainda se constituem em uma área com escassas estatísticas, especialmente na região objeto do estudo. Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes vítimas de queimaduras internados em um centro de referência em assistência a queimados, as complicações decorrentes de queimaduras, bem como as principais bactérias responsáveis por infecções secundárias e identificar as formas farmacêuticas e os principais ativos utilizados no tratamento das queimaduras. Metodologia: Trata-se de um estudo transversal retrospectivo e de natureza quantitativa com dados adquiridos do registro no sistema do Centro de Referência em Assistência a Queimados da Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande do Sul, nos anos de 2016 e 2017. Resultados

Esperados: O estudo além de demonstrar as características epidemiológicas dos pacientes vítimas de queimaduras, proporcionará subsídios para o delineamento de um novo sistema de liberação de fármacos, com o intuito de melhorar o atendimento aos pacientes queimados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes internados em um centro de referência em assistência a queimados

Objetivo Secundário:

- Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos em decorrência de queimaduras;
- Descrever as complicações decorrentes de queimaduras, bem como as principais bactérias responsáveis por infecções secundárias;
- Identificar as formas farmacêuticas e os principais ativos utilizados no tratamento das queimaduras.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Riscos aos sujeitos da pesquisa e aos pesquisadores: - Em relação ao sujeito da pesquisa e aos pesquisadores: Não há riscos relacionados aos pesquisadores e aos sujeitos da pesquisa, pois trata-se de estudo retrospectivo utilizando dados secundários.- Em relação ao sigilo das informações: Durante a análise, os nomes serão trocados por números impossibilitando assim qualquer tipo de identificação por parte de pessoas que não estão envolvidas na pesquisa. Os pesquisadores têm a responsabilidade de armazenar e proteger os dados e a identidade dos sujeitos da pesquisa. O instrumento de coleta de dados será arquivado por cinco anos no Centro de Referência em Assistência a Queimados, sob responsabilidade da enfermeira administrativa Laís Paladino Mesquita, e após esse período, será destruído para garantir o sigilo e o anonimato das informações.

Benefícios:

Por meio dos dados obtidos com a pesquisa espera-se que possam subsidiar ações de promoção da qualidade de vida da população atendida por este serviço, uma vez que se poderá identificar quais as práticas mais eficazes na redução de incapacidades oriundas desses acidentes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presentes e adequados.

Recomendações:

Favorável a realização do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

PARECER Nº 112/2018

CEPAS 34/2018

Processo: 23116.003952/2018-11

CAAE: 88599018.6.0000.5324

Título da Pesquisa: Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes internados em um centro de referência em assistência a queimados

Pesquisador Responsável: Cristiana Lima Dora

PARECER DO CEPAS:

O Comitê, considerando tratar-se de um trabalho relevante, o que justifica seu desenvolvimento, bem como o atendimento à pendência informada no parecer 72/2018, emitiu o parecer de APROVADO para o projeto: “Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes internados em um centro de referência em assistência a queimados”.

Segundo normas da CONEP, deve ser enviado relatório final de acompanhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme modelo disponível na página <http://www.cepas.furg.br>.

Data de envio do relatório final: 31/12/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	parecer_112_cepas_34_2018_retorno.p Df	03/07/2018 08:44:51	Eli Sinnott Silva	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1118456.pdf	25/06/2018 18:05:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOMPLETOP.docx	25/06/2018 17:45:31	Cristiana Lima Dora	Aceito
Outros	ApendiceI.docx	25/06/2018 17:44:13	Cristiana Lima Dora	Aceito
Outros	Parecer_72_2018_proj_34_2018_assina do.jpeg	07/06/2018 12:50:24	Eli Sinnott Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoInstituicao.pdf	26/04/2018 10:36:03	Cristiana Lima Dora	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoCompromissoDados.pdf	26/04/2018 10:31:46	Cristiana Lima Dora	Aceito
Declaração de Pesquisadores	FolhaEncaminhamento.pdf	26/04/2018 10:31:23	Cristiana Lima Dora	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JustificativaTCLE.pdf	26/04/2018 10:30:51	Cristiana Lima Dora	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	26/04/2018 10:30:14	Cristiana Lima Dora	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO GRANDE, 03 de Julho de 2018

Assinado por:**Eli Sinnott Silva****(Coordenador)****Endereço:** Rua Visconde Paranaguá,112/Hospital Universitário**Bairro:** Campus Saúde**CEP:** 96.201-900**UF:** RS**Município:** RIO GRANDE**Telefone:** (53)3237-4652**Fax:** (53)3233-6822**E-mail:** cepas@furg.br

ANEXO 2. Atividade antimicrobiana frente a bactéria *Staphylococcus aureus*

Para os ensaios *in vitro* de avaliação da atividade antimicrobiana foram testados os excipientes, a curcumina livre, e os nanocarreadores NE e CLN com e sem curcumina em *Staphylococcus aureus* (ATCC 12598), bem como controles de esterilidade do meio de cultivo (Caldo Muller Hinton – Himedia®), de sensibilidade da cepa ATCC (utilizando antibiótico Gentamicina – Sigma®), esterilidade dos compostos e controle positivo de viabilidade do microrganismo teste. A metodologia realizada foi a mesma descrita no artigo 2 da presente tese.

Em relação aos resultados encontrados na determinação da concentração mínima inibitória (CMI), os lipídeos líquidos e sólido, TCM e MEG, bem como os surfactantes de fase aquosa e de fase oleosa, Tween 80 e Span 80 não apresentaram atividade antimicrobiana.

A curcumina livre apresentou atividade antimicrobiana frente à cepas de *S. aureus* com uma concentração mínima inibitória de 57,7 µg/mL, enquanto que a NE-CUR e CLN-CUR contendo 460 µg/mL de curcumina, não apresentaram atividade. Já a gentamicina apresentou concentração mínima inibitória de 62 µg/mL.

Quando realizado o teste de avaliação da associação, *in vitro*, da curcumina, NE-CUR, CLN-CUR e gentamicina frente à cepa bacteriana, observou-se que a CMI da gentamicina foi de 62,5 µg/mL, entretanto, quando associado a NE-CUR foi de 31,25 µg/mL, demonstrando que a nanoemulsão contendo curcumina pode melhorar a atividade antimicrobiana da gentamicina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADYTIA, N.P. et al. Development and evaluation of lipid nanocarriers for quercetin delivery: A comparative study of solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), and lipid nanoemulsions (LNE). **Journal Food Science and Technology**, v. 59, n.1, p. 115-121, 2014. DOI: 10.1016/j.lwt.2014.04.058 Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0023643814002631?via%3Dihub>. Acesso em: 20 nov. 2021.
- AGGARWAL, B.B.; HARIKUMAR, K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. v. 41, n. 1, p. 40-59, 2009. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.06.010. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662800/>. Acesso em: 16 nov. 2021.
- AGGARWAL, B.B.; SUNG, B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends in pharmacological sciences**, v. 30, n. 2, p.85–94, 2009. DOI: 10.1016/j.tips.2008.11.002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110321/>. Acesso em: 17 nov. 2021.
- AHMED, K. *et al.* Nanoemulsion-and emulsion-based delivery systems for curcumin: Encapsulation and release properties. **Food Chemistry**, 132 (2), 799–807, 2012. DOI: 10.1016 / j.foodchem.2011.11.039. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814611016207>. Acesso em: 22 nov. 2021.
- AKHOONDINASAB, M.R.; AKHOONDINASAB, M.; SABERI, M. Comparison of healing effect of aloe vera extract and silver sulfadiazine in burn injuries in experimental rat model. **World journal of plastic surgery**, v. 3, n. 1, p. 29-34, 2014. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25489521/>. Acesso em: 24 nov. 2021.
- ALI, S.S. *et al.* Synthesized zinc peroxide nanoparticles (ZnO₂-NPs): a novel antimicrobial, anti-elastase, anti-keratinase, and anti-inflammatory approach toward polymicrobial burn wounds. **International Journal of Nanomedicine**, n. 12, p. 6059-6073, 2017. DOI: 10.2147/IJN.S141201. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860766/>. Acesso em: 24 nov. 2021.
- ANDRADE, M.G.L. *et al.* Evidências de alterações do processo de cicatrização de queimaduras em indivíduos diabéticos: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 12, n. 1, p. 42-48, 2013. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/143/pt-BR/evidencias-de-alteracoes-do-processo-de-cicatrizacao-de-queimaduras-em-individuos-diabeticos--revisao-bibliografica>. Acesso em: 24 nov. 2021.
- ANUCHAPREEDA, S. *et al.* Preparation of lipid nanoemulsions incorporating curcumin for cancer therapy. **Journal of Nanotechnology**, v. 2012, p. 1-11, 2012. DOI: 10.1155/2012/270383. Disponível em <https://www.hindawi.com/journals/jnt/2012/270383/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

ARGENTA, D. F. *et al.* Factorial design applied to the optimization of lipid composition of topical antiherpetic nanoemulsions containing isoflavone genistein. **International Journal of Nanomedicine**, n.9, p.4737–4747, 2014. DOI: 10.2147/IJN.S67732. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200020/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

ASSIS, L.M. *et al.* Revisão: características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 15, n. 2, p. 99-109, 2012. DOI:10.1590/s1981-67232012005000004. Disponível em <https://www.scielo.br/j/bjft/a/LKt5hYRHMhgQrzHZ4WdWxCp/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 nov. 2021.

ATIYEH, B.S. *et al.* Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. **Burns**, v. 33, n. 2, p. 139-48, 2007. DOI: 10.1016/j.burns.2006.06.010. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17137719/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

AZIZ, Z.; ABU, S.F.; CHONG, N.J. A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. **Burns**, 38, p.307-318, 2012. DOI: 10.1016/j.burns.2011.09.020. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417911003068?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BACK, P.I. *et al.* Hydrogels containing soybean isoflavone aglycones-rich fraction-loaded nanoemulsions for wound healing treatment—in vitro and in vivo studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 196, p. 111301, 2020. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111301. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776520306573>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BAGHERI, M. *et al.* Effect of comorbidities on clinical outcome of patients with burn injury—An analysis of the German Burn Registry. **Burns**, v. 47, n. 5, p. 1053-1058, 2021. DOI: 10.1016/j.burns.2020.04.040. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092418/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BAHARI, L.A.S.; HAMISHEHKAR, H. The Impact of Variables on Particle Size of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers; A Comparative Literature Review. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 6, n. 2, p. 143, 2016. DOI: 10.15171/apb.2016.021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27478775/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

BAHARI, S. *et al.* Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing by subinhibitory concentrations of curcumin with gentamicin and azithromycin. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 10, p. 21-28, 2017. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.03.006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591665/>. Acesso em 22 nov. 2021.

BALASHANMUGAM, P. *et al.* An in vitro study on the burn wound healing activity of cotton fabrics incorporated with phytosynthesized silver nanoparticles in male Wistar albino rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, p. 187-196, 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.01.015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108362/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

BALMELLI, B.; SANDOVAL, J.; CANATA, G. Infections in burned children admitted to the National Center for Burns and Reconstructive Surgery (CENQUER) Paraguay from January 2017 to January 2018. **Revista de salud publica del Paraguay**, v. 8, n. 2, p. 45-51, 2018. Disponível em http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2307-33492018000200045&script=sci_abstract. Acesso em: 24 nov. 2021.

BARAJAS-NAVA, L.A. *et al.* Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD008738.pub2. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740764/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BASARAN, A.; OZLU, O. Inpatient data of occupational burn injuries treated at a tertiary burn center. **Journal of Burn Care & Research**, v. 41, n. 2, p. 398-401, 2020. DOI: 10.1093/jbcr/irz193. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720685/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BASIT, H.M. *et al.* Formulation and Evaluation of Microwave-Modified Chitosan-Curcumin Nanoparticles-A Promising Nanomaterials Platform for Skin Tissue Regeneration Applications Following Burn Wounds. **Polymers**, v. 12, n. 11, p. 2608, 2020. DOI: 10.3390/polym12112608. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171959/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BELOQUI, A. *et al.* Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. **Nanomedicine**, v. 12, n. 1, p. 143-161, 2016. DOI: 10.1016/j.nano.2015.09.004. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410277/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BERGER, J. *et al.* Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, p. 19-34, 2004. DOI: 10.1016/s0939-6411(03)00161-9. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14729078/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BHAT, A. *et al.* Benefits of curcumin in brain disorders. **BioFactors**, v. 45, n. 5, p. 666-689, 2019. DOI: 10.1002/biof.1533. Disponível em <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/biof.1533>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BHAWANA, B.R.K. *et al.* Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 59, n. 5, p. 2056-2061, 2011. DOI: 10.1021/jf104402t. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21322563/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BLOME-EBERWIN, A.A. *et al.* A bio-degradable synthetic membrane to treat superficial and deep second degree burn wounds in adults and children - 4 year experience. **Burns**, v. 47, n. 4, p. 838-846, 2020. DOI: 10.1016/j.burns.2020.08.008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293155/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

BOLDYREV, V.V. Mechanochemistry and sonochemistry. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 2, n. 2, p. 143-145, 1995. DOI: 10.1016/1350-4177(95)00019-3. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/1350417795000193?via%3Dihub>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Curso básico de controle de infecção hospitalar, Caderno B, 2000. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/pdf/CIHCadernoB.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Gerência Geral de Cosméticos. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cosmeticos.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BROWN, M.B.; JONES, S. A. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 19, n. 3, p. 308-318, 2005. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.01180.x. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15857456/>. Acesso em: 19 nov. 2021.

BROWNING, J.A.; CINDASS, R. Burn Debridement, Grafting, and Reconstruction. **StatPearls Publishing**, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551717>. Acesso em: 24 nov. 2021.

CANDIDO, L. C. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. 282p. São Paulo: Editora Senac, 2001.

CHAKRABORTY, S. *et al.* Lipid – An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 1, p. 1-15, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.06.001. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19505572/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

CHENG, W. *et al.* The epidemiology and prognosis of patients with massive burns: A multicenter study of 2483 cases. **Burns**, v. 45, n.3, p. 705-716, mai. 2019. DOI: 10.1016/j.burns.2018.08.008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837206/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

CHEPPUDIRA, B. *et al.* Curcumin: a novel therapeutic for burn pain and wound healing. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 22, n. 10, p. 1295-1303, 2013. DOI: 10.1517/13543784.2013.825249. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902423/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

CHOI, S.; CHUNG, M. A review on the relationship between Aloe vera components and their biologic effects. **Seminars in Integrative Medicine**. v. 1, n. 1, p. 53-62, 2003. DOI: 10.1016/S1543-1150(03)00005-X. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S154311500300005X?via%3Dihub>. Acesso em: 24 nov. 2021.

CHURCH, D. *et al.* Burn Wound Infections. **Microbiology Reviews**, v. 19, n. 2, p. 403-434, 2006. DOI: 10.1128/CMR.19.2.403-434.2006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614255/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

CLARK, N.M. *et al.* Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit. **Current opinion in critical care**, v. 9, n. 5, p. 413-423, 2003. DOI: 10.1097/00075198-200310000-00012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508155/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. **Approved Standard—Ninth Edition**. CLSI document M07-A9. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. Disponível em <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=564ceedf5e9d97daf08b45a2&assetKey=AS%3A297254750572544%401447882463055>. Acesso em: 23 nov. 2021.

COMINI, A.C.M., *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes idosos queimados internados em unidade de tratamento de queimados do Noroeste paulista. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 76-80, 2017. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/366/pt-BR/perfil-epidemiologico-dos-pacientes-idosos-queimados-internados-em-unidade-de-tratamento-de-queimados-do-noroeste-paulista>. Acesso em: 16 nov. 2021.

CONSELHO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (CONMETRO). Resolução nº 1, de 26 de julho de 2017. Disponível em <http://www.inmetro.gov.br/legislacao/resc/pdf/RESC000261.pdf>. Acesso em: 25 set. 2021.

COSTA, A.C.S.M.; SANTOS, N.S.; MORAES, P.C.M. Amplitude de movimento e sua interferência na capacidade funcional de pacientes com sequelas de queimaduras. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 15, n. 4, p. 261-266, 2016. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/324/pt-BR/amplitude-de-movimento-e-sua-interferencia-na-capacidade-funcional-de-pacientes-com-sequelas-de-queimaduras>. Acesso em: 24 nov. 2021.

COSTA, I.C. *et al.* Characterization of polymeric nanoparticles filled with Piper nigrum essential oil by atomic force microscopy. **Revista Matéria (Rio de Janeiro)**, v.26, n.2, 2021. DOI: 10.1590/S1517-707620210002.1281. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rmat/a/q3QLKkyPHBqLC5x69bTKVwD/abstract/?lang=en>. Acesso em: 18 nov. 2021.

COUTINHO, J.G.V. *et al.* Estudo de incidência de sepse e fatores prognósticos em pacientes queimados. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 14, n. 3, p. 193-197, 2015. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/261/pt-BR/estudo-de-incidencia-de-sepse-e-fatores-prognosticos-em-pacientes-queimados>. Acesso em: 24 nov. 2021.

CROVETTO, S.I. *et al.* Bacterial toxicity testing and antibacterial activity of parabens. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 99, n. 5-6, p. 858-68, 2017. DOI: 10.1080/02772248.2017.1300905. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02772248.2017.1300905>. Acesso em: 24 nov. 2021.

CRUZ, B.F.; CORDOVIL, P.B.L.; BATISTA, K.N.M. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 11, n. 4, p. 246-250, 2012. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/130/pt-BR/perfil-epidemiologico-de-pacientes-que-sofreram-queimaduras-no-brasil--revisao-de-literatura>. Acesso em: 24 nov. 2021.

DAMIANI, G. *et al.* Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature.

Bioactive Materials, v. 4, p.380-386, 2019. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2019.11.003. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909150/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

DANAEI, M. *et al.* Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 57, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020057. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783687/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

DAUDT, R.M. *et al.* A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Revista Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 65, n. 3, 2013. DOI: 10.21800/S0009-67252013000300011. Disponível em http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-6725201300030001. Acesso em: 16 nov. 2021.

DELTREGGIA, D.C. *et al.* The nanotechnology as a strategy for cutaneous drugs permeation. **Revista Saúde em Foco**, ed. 11, p. 812-819, 2019. Disponível em https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/09/074_A-Nanotecnologia-como-estrat%C3%A9gica-para-permea%C3%A7%C3%A3o-cut%C3%A2nea-de-f%C3%A1rmacos.pdf. Acesso em: 18 nov. 2021.

DEMISLI, S. *et al.* Development and study of nanoemulsions and nanoemulsion-based hydrogels for the encapsulation of lipophilic compounds. **Nanomaterials**, v. 10, n. 12, p. 2464, 2020. DOI: 10.3390/nano10122464. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317080/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

DERAKHSHANDEH, H. *et al.* Smart bandages: The future of wound care. **Trends in biotechnology**, v. 36, n. 12, p. 1259-1274, 2018. DOI:10.1016/j.tibtech.2018.07. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197225/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

DIAS, Leandro *et al.* Burn Care Unit of São Paulo Federal University: an epidemiological profile. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 30, n. 1, p. 86-92, 2015. DOI: 10.5935/2177-1235.2015RBCP0121. Disponível em: <http://www.rbcp.org.br/details/1604/pt-BR>. Acesso em: 24 nov. 2021.

DOHERTY, G.M. *et al.* **Washington Manual de Cirurgia**. Editora Guanabara Koogan, 3 ed, 2002.

ĐOKOVIĆ, J.B. *et al.* Curcumin Loaded PEGylated Nanoemulsions Designed for Maintained Antioxidant Effects and Improved Bioavailability: A Pilot Study on Rats. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 15, p. 7991, 2021. DOI: 10.3390/ijms22157991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347926/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

DRAGICEVIC, N.; MAIBACH, H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 1, n. 127, p. 58-84, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.02.003. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425769/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

DRAGO, H. *et al.* The Next Generation of Burns Treatment: Intelligent Films and Matrix, Controlled Enzymatic Debridement, and Adult Stem Cells. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n.1, p. 345-349, 2010. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.11.031. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172347/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

DRESSLER, A. C. **Propriedade reológicas compósitos sol-gel de quitosana/ glicerol/ nanoelementos**. 2008, 58f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

DUARTE, D.W. *et al.* Epidemiologic profile of burned patients treated as outpatients during the year of 2011 at the burned unit of the Hospital de Pronto Socorro, Porto Alegre – Brazil. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 41, suplemento 01, p. 27-29. 2012. Disponível em <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/1157.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2021.

DUKE, J.M. *et al.* Increased admissions for diabetes mellitus after burn. **Burns**, v. 42, n. 8, p. 1734-1739, 2016. DOI: 10.1016/j.burns.2016.06.005. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27338180/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

DUTRA, J.P.S *et al.* Estudo clínico-epidemiológico de pacientes queimados internados em uma unidade de terapia intensiva em Goiás. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 87-93, 2017. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/368/pt-BR/estudo-clinico-epidemiologico-de-pacientes-queimados-internados-em-uma-unidade-de-terapia-intensiva-em-goias>. Acesso em: 16 nov. 2021.

EBERLEIN, T.; ASSADIAN, O. Clinical Use of Polihexanide on Acute and Chronic Wounds for Antisepsis and Decontamination. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 23, suppl. 01, p. 45-51, 2010. DOI: 10.1159/000318267. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829662/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

ESCOBAR-CHÁVEZ, J.J. *et al.* The tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.11, p.104–130, 2008. DOI: 10.18433/j3201z. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445368/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

ETHERIDGE, M.L. *et al.* The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. **Nanomedicine**, v. 9, n. 1, p.1-14, 2013. DOI: 10.1016/j.nano.2012.05.013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684017/>. Acesso em 19 nov. 2021.

FALLAH, F.; BORHAN, R.S.; HASHEMI, A. Detection of bla (IMP) and bla (VIM) metallo- β -lactamases genes among *Pseudomonas aeruginosa* strains. **International journal of burns and trauma**, v. 3, n. 2, p. 122, 2013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638331/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

FANG, M. *et al.* In vitro characterization and in vivo evaluation of nanostructured lipid curcumin carriers for intragastric administration. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 5395, 2012. DOI: 10.2147/IJN.S36257. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091382/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

FERREIRA, E. *et al.* Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 37, n. 1, p. 44-51, 2003. DOI: 10.1590/S0080-62342003000100006. Disponível em <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/rR6kFCmNWZpyhW4rWjLtCBh/?lang=pt#>. Acesso em: 17 nov. 2021.

GAFFNEY, J. *et al.* Therapeutic applications of hyaluronan. **Molecular bioSystems**, v. 6, n. 3, p. 437-443, 2010. DOI: 10.1039/b910552m. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20174672/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

GALILI, U. Acceleration of Wound Healing by α -gal Nanoparticles Interacting with the Natural Anti-Gal Antibody. **Journal of Immunology Research**, v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/589648. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4397477/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

GAO, F. *et al.* Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. **Matrix Biology**, v. 29, n. 107, p. 116, 2010. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913615/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

GARCIA, A.P. *et al.* Análise do método clínico no diagnóstico diferencial entre queimaduras de espessura parcial e total. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 10, n. 2, p. 42-9, 2011. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/64/pt-BR/analise-do-metodo-clinico-no-diagnostico-diferencial-entre-queimaduras-de-espessura-parcial-e-total>. Acesso em: 16 nov. 2016.

GARCIA, R. B. *et al.* Avaliação de géis obtidos a partir da acetilação da quitosana em meio heterogêneo. **Química Nova**, v. 31, n. 3, p. 486-492, 2008. DOI: 10.1590/S0100-40422008000300004. Disponível em <https://www.scielo.br/j/qn/a/pwfjtNQRypPZHRC9ZbGWhWj/?lang=pt>. Acesso em: 24 nov. 2021.

GARCIA-FERNANDEZ, M.J. *et al.* Antiseptic cyclodextrin-functionalized hydrogels and gauzes for loading and delivery of benzalkonium chloride. **Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research**, v. 29, n. 3, p. 261-271, 2013. DOI: 10.1080/08927014.2013.765947. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08927014.2013.765947>. Acesso em: 18 nov. 2021.

GAWRONSKA-KOZAK, B. *et al.* Scarless skin repair in immunodeficient mice. **The International Journal of Tissue Repair and Regeneration**, v. 14, n. 3, p. 265-276, 2006. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2006.00121.x. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16808805/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

GAWRYSZEWSKI, V. P. *et al.* Atendimentos decorrentes de queimaduras em serviços públicos de emergência no Brasil, 2009. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 4, p. 629-640, 2012. DOI: 10.1590/S0102-311X2012000400003. Disponível em <https://www.scielo.br/j/csp/a/KgxX58R98TdhVZbPf6W7Htm/?lang=pt>. Acesso em: 24 nov. 2021.

GEUSENS, B. *et al.* Lipid-mediated gene delivery to the skin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 4, p. 199-211, 2011. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.04.003. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21515366/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

GIBRAN, N.S.; HEIMBACH, D.M. Current status of burn wound pathophysiology. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 27, n.1, 2000. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10665353/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GILL, P.; MOGHADAM, T.T.; RANJBAR, B. Differential scanning calorimetry techniques: applications in biology and nanoscience. **Journal of biomolecular techniques: JBT**, v. 21, n. 4, p. 167, 2010. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2977967/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

GOMEZ, M. *et al.* The FLAMES Score Accurately Predicts Mortality Risk in Burn Patients. **The Journal of trauma Injury, Infection, and Critical Care**, v. 65, n.3, p. 636-645, 2008. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181840c6d. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784578/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

GOPAL, R., *et al.* Synergistic effects and antibiofilm properties of chimeric peptides against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 58, n. 3, p. 1622-9, 2014. DOI : 10.1128/AAC.02473-13. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3957903/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

GOUDA, R.; BAISHYA, H.; QING, Z. Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets. **Journal of Developing Drugs**, v. 6, n. 02, p. 1-8, 2017. DOI:10.4172/2329-6631.1000171. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/319906633_Application_of_Mathematical_Models_in_Drug_Release_Kinetics_of_Carbidopa_and_Levodopa_ER_Tablets. Acesso em: 22 nov. 2021.

GRÜTZNER, V. *et al.* Enzyme-responsive nanocomposites for wound infection prophylaxis in burn management: in vitro evaluation of their compatibility with healing processes. **Int J Nanomedicine**. v. 24, n. 10, p. 4111-24, 2015. DOI: 10.2147/IJN.S81263. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150717/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GUERRERO, S. *et al.* Curcumin-loaded nanoemulsion: A new safe and effective formulation to prevent tumor recurrence and metastasis. **Nanoscale**, v. 10, n. 47, p. 22612-22622, 2018. DOI: 10.1039/c8nr06173d. Disponível em <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/nr/c8nr06173d>. Acesso em: 20 nov. 2021.

GUO, R. *et al.* Collagen-cellulose nanocrystal scaffolds containing curcumin-loaded microspheres on infected full-thickness burns repair. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v.11, n. 12, p. 3544-3555, 2017. DOI: 10.1002/term.2272. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326684/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GUPTA, S. *et al.* Discovery of curcumin, a component of the golden spice, and its miraculous biological activities, **Clinical and experimental pharmacology and physiology**, v. 39, n. 3, p. 283-299, 2012. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118895/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

HÄDRICH, G. *et al.* Development of Lipid Nanocarriers for Tuberculosis Treatment: Evaluation of Suitable Excipients and Nanocarriers. **Current Drug Delivery**, v. 18, n.6, p. 770-778, 2021. DOI: 10.2174/1567201818666210212092112. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33583376/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

HASHEM, M. *et al.* Pre-cationization of cotton fabrics: An effective alternative tool for activation of hydrogen peroxide bleaching process. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 3, p. 533-540, 2010. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.08.038. Disponível em <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301804166>. Acesso em: 23 nov. 2021.

HELGESON, M.E. Colloidal behavior of nanoemulsions: Interactions, structure, and rheology. **Current opinion in colloid & interface science**, v. 25, p. 39-50, 2016. DOI: 10.1016/j.cocis.2016.06.006. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359029416300644?via%3Dihub>. Acesso em: 23 nov. 2021.

HEMMILA, M.R. *et al.* Topical nanoemulsion therapy reduces bacterial wound infection and inflammation after burn injury. **Surgery**, v. 148, n.3, p. 499-509, 2010. DOI: 10.1016/j.surg.2010.01.001. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20189619/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

HERNÁNDEZ, C.M.C. *et al.* Características de crianças hospitalizadas por queimaduras em um hospital em Manzanillo, Cuba. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 3, p. 169-173, 2017. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/389/pt-BR/caracteristicas-de-criancas-hospitalizadas-por-queimaduras-em-um-hospital-em-manzanillo--cuba>. Acesso em: 24 nov. 2021.

HEURTAULT, B. *et al.* Physico-chemical stability of colloidal lipid particles. **Biomaterials**, v. 24, p. 4283-4300, 2003. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00331-4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853260/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

HUA, S. Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, p. 219, 2015. DOI: 10.3389/fphar.2015.00219. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2015.00219/full>. Acesso em: 22 nov. 2021.

HUANG, Y. *et al.* A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. **Burns**, v. 33, n. 2, p. 161-166, 2007. DOI: 10.1016/j.burns.2006.06.020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17175106/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

JAIN, A. *et al.* Novel strategies for effective transdermal drug delivery: a review. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 31, n. 3, 2014. DOI:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2014008126. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940749/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

JAYAKUMAR, R. *et al.* Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. **Biotechnology advances**, v. 29, n 3, p. 322-37, 2011. DOI:

10.1016/j.biotechadv.2011.01.005. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262336/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

JESCHKE, M.G. *et al.* Burn injury (Primer). **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020. Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0145-5>. Acesso em: 24 nov. 2021.

KAMMOUN, M. *et al.* In vitro study of the PLA2 inhibition and antioxidant activities of Aloe vera leaf skin extracts. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 30, 2011. DOI: 10.1186/1476-511X-10-30. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310091/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

KANG, Y.O. *et al.* Antimicrobial Silver Chloride Nanoparticles Stabilized with Chitosan Oligomer for the Healing of Burns. **Materials**, v. 9, n. 215, 2016. DOI: 10.3390/ma9040215. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5502666/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

KARANDE, P.; MITRAGOTRI, S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1788, n. 11, p. 2362-2373, 2009. DOI: 10.1016/j.bbamem.2009.08.015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733150/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

KARTHIKEYAN, A.; SENTHIL, N.; MIN, T. Nanocurcumin: a promising candidate for therapeutic applications. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 487, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00487. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00487/full>. Acesso em: 17 nov. 2021.

KAYSER, O.; LEMKE, A.; HERNANDEZ-TREJO, N. The Impact of Nanobiotechnology on the Development of New Drug Delivery Systems. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 6, n. 1, 2005. DOI: 10.2174/1389201053167158. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15727551/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

KECK, M., *et al.* Pathophysiology of burns. **Wien Med Wochenschr**, v.159, n.13-14, p.327-336, 2009. DOI: 10.1007/s10354-009-0651-2. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652939/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

KENTISH, S. *et al.* The use of ultrasonics for nanoemulsion preparation. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 9, n. 2, p. 170-175, 2008. DOI: 10.1016/j.ifset.2007.07.005. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1466856407001294?via%3Dihub>. Acesso em: 24 nov. 2021.

KHURANA, S.; JAIN, N. K.; BEDI, P.M.S. Development and characterization of a novel controlled release drug delivery system based on nanostructured lipid carriers gel for meloxicam. **Life Science**, v. 93, n. 21, p.763–772, 2013. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.09.027. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113071/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

KHURMA, J. R.; ROHINDRA, D. R.; NAND, A. V. Synthesis and Properties of Hydrogels Based on Chitosan and Poly (Vinyl Alcohol) Crosslinked by Genipin. **Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry**, v. 43, p. 749–758, 2006.

DOI: 10.1080/10601320600602829. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10601320600602829>. Acesso em: 24 nov. 2021.

KIANVASH, N. *et al.* Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 5, p. 654-663, 2017. DOI: 10.1007/s13346-017-0405-4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707264/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

KIM, S.H. *et al.* Ostwald ripening stability of curcumin-loaded MCT nanoemulsion: influence of various emulsifiers. **Preventive nutrition and food science**, v. 21, n. 3, p. 289, 2016. DOI: 10.3746/pnf.2016.21.3.289. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752506/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

KOLLAGENASE: pomada dermatológica. Responsável Técnico Dr. José Carlos Módolo. Itapira: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, 2016. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/113/KOLLAGENASE.pdf. Acesso em: 07 jul. 2018.

KOKISO, D. *et al.* Análise das vítimas de queimadura ocupacional internadas na Unidade de Terapia de Queimados de Catanduva. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 14, n. 1, p. 23-26, 2015. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/238/pt-BR/analise-das-vitimas-de-queimadura-ocupacional-internadas-na-unidade-de-terapia-de-queimados-de-catanduva>. Acesso em: 24 nov. 2021.

KRAUSZ, A.E. *et al.* Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11, p. 195-206, 2015. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.004. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240595/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

KÜCHLER, S., *et al.* Nanoparticles for skin penetration enhancement - a comparison of a dendritic core-multishellnanotransporter and solid lipid nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 243-50, 2009. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.08.019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796329/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

KUMAR, R. *et al.* Ultrasound processed nanoemulsion: A comparative approach between resveratrol and resveratrol cyclodextrin inclusion complex to study its binding interactions, antioxidant activity and UV light stability. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 37, p. 478-489, 2017. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2017.02.004. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427660/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

LACHIEWICZ, A.M. *et al.* Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 12, p. 2130-2136, 2017. DOI: 10.1093/cid/cix682. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194526/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto *et al.* Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 509-1517.

LANG, T.C. *et al.* A critical update of the assessment and acute management of patients with severe burns. **Advances in wound care**, v. 8, n. 12, p. 607-633, 2019. DOI: 10.1089/wound.2019.0963. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904939/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

LEE, H. *et al.* An EGF-and Curcumin Co-Encapsulated Nanostructured Lipid Carrier Accelerates Chronic-Wound Healing in Diabetic Rats. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4610, 2020. DOI:10.3390/molecules25204610. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050393/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

LEE, J. *et al.* The Prevalence of Toxocariasis and Diagnostic Value of Serologic Tests in Asymptomatic Korean Adults. **Allergy, asthma & immunology research**, v. 7, n. 5, p. 467-475, 2015. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.5.467. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509659/>. Acesso em : 24 nov. 2021.

LENSELINK, E.; ANDRIESEN, A. A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds. **Journal of wound care**, v. 20, n. 11, p. 534, 536-9, 2011. DOI: DOI: 10.12968/jowc.2011.20.11.534. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22240848/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

LEONARDI, G.R.L. **Cosmetologia Aplicada**. 2 ed., Editora Santa Isabel, São Paulo, 2008.

LI, H.L. *et al.* Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n.3, p. 879-893, 2008. DOI: 10.1172/JCI32865. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292803/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LI, Y. *et al.* Synthesis, characterization and ROS-mediated antitumor effects of palladium (II) complexes of curcuminoids. **European journal of medicinal chemistry**, v. 144, p. 662-671, 2018. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.027. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289889/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

LIAKOPOULOU, A.; MOURELATOU, E.; HATZIANTONIOU, S. Exploitation of traditional healing properties, using the nanotechnology's advantages: The case of curcumin. **Toxicology reports**, v. 28, n. 8, p.1143-1155, 2021. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.05.012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150524/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LIMA, G.L. *et al.* Características dos idosos vítimas de queimaduras no Hospital de Urgências de Sergipe. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 100-105, 2017. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/370/pt-BR/caracteristicas-dos-idosos-vitimas-de-queimaduras-no-hospital-de-urgencias-de-sergipe>. Acesso em: 16 nov. 2021.

LOWRY, H.O. *et al.* Protein measurement with the folin phenol reagent. **The journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265-275, 1951. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14907713/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

LU, S.; GAO, W.; GU, H.Y. Construction, application and biosafety of silver nanocrystalline chitosan wound dressing. **Burns**, v. 34, n. 5, p. 623-628, 2008. DOI: 10.1016/j.burns.2007.08.020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226459/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

LUCCA, L.G. *et al.* Determination of β -caryophyllene skin permeation/retention from crude copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne) and respective oil-based nanoemulsion using a novel HS-GC/MS method. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 104, p. 144-148, 2015. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.11.013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499655/>. Acesso em: 20 nov. 2021

MABROUK, A. *et al.* Moist occlusive dressing (Aquacel[®]) Ag) versus moist open dressing (MEBO[®]) in the management of partial-thickness facial burns: a comparative study in Ain Shams University. **Burns**, v. 38, n. 3, p. 396-403, 2012. DOI: 10.1016/j.burns.2011.09.022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100189/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MAENTHAISON, R. *et al.* The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. **Burns**, v. 33, n. 6, p. 713-718, 2007. DOI: 10.1016/j.burns.2006.10.384. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499928/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MALTA, D.C. *et al.* Perfil dos casos de queimadura atendidos em serviços hospitalares de urgência e emergência nas capitais brasileiras em 2017. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200005.supl.1. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/kGQ976m5z3wx5PjpTXgvLRR/?lang=pt>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MANSOORI, G.A.; SOELAIMAN, T.A.F. Nanotechnology—an introduction for the standards community. **Journal of ASTM International**, v. 2, n. 6, p. 1-22, 2005. DOI:10.1520/JAI13110. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/237686505_Nanotechnology_-_An_Introduction_for_the_Standards_Community. Acesso em: 18 nov. 2021.

MARTINI, P.C. **Avaliação da segurança e estudo da permeação e retenção cutânea de géis de ácido hialurônico**. 2011. 89f. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2011

MAZZARINO, L.; BORSALI, R.; LEMOS-SENNA, E. Mucoadhesive Films Containing Chitosan-Coated Nanoparticles: A New Strategy for Buccal Curcumin Release. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 11, p. 3764–3771, 2014. DOI: 10.1002/jps.24142. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187001/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MCCLEMENTS, D. J. Critical review of techniques and methodologies for characterization of emulsion stability. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 47, n. 7, p. 611–649, 2007. DOI: 10.1080/10408390701289292. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943495/>. Acesso em: 24 nov. 2021

MEDEIROS, A.C. *et al.* Tratamento tópico de queimaduras do dorso de ratos com ácido hialurônico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 14, n. 4, 1999. DOI: 10.1590/S0102-

86501999000400010. Disponível em <https://www.scielo.br/j/acb/a/BZXnz4M3h8pWm9ycJQFLShF/?lang=pt>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MEHNERT, W.; MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 47, p. 165-96, 2001. DOI: 10.1016/s0169-409x(01)00105-3. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11311991/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MEHRABANI, D. *et al.* The healing effect of curcumin on burn wounds in rat. **World journal of plastic surgery**, v. 4, n. 1, p. 29, 2015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25606474/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MENDES, A.P.P. **Cinética de liberação de clorexidina em nanocompósito de magnetita e quitosana**. 2019. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2019. Disponível em <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/13813>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MESCHIAL, W.C.; SALES, C.C.F.; OLIVEIRA, M.L.F. Fatores de risco e medidas de prevenção das queimaduras infantis: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 15, n. 14, p. 267-273, 2016. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/325/pt-BR/fatores-de-risco-e-medidas-de-prevencao-das-queimaduras-infantis--revisao-integrativa-da-literatura>. Acesso em: 24 nov. 2021.

METSAVAHT, L.O.M. Management of burns and resulting scars. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 4, p. 281-284, 2017. DOI: 10.5935/scd1984-8773.20179401. Disponível em <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/scd1984-8773.20179401>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica. Com instruções para o Cirurgião, Enfermeira e Citotécnico**. 3 ed. São Paulo: Michalany Ltda, 1998.

MIHRANYAN, A.; FERRAZ, N.; STROMME, M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. **Revista Progress in Materials Science**, v. 57, n. 875, 2012. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2011.10.001. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079642511001046?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MILNER, S.M.; FELDMAN, M.J. Radiation Injury and Vesicant Burns. *In*: HERNDON, D. (ed). **Total burn care**. 4. ed. Elsevier Inc, 2012. p. 461-469.

MOLA, R. *et al.* Características e complicações associadas às queimaduras de pacientes em unidade de queimados. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 17, n. 1, p. 8-13, 2018. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/411/pt-BR/caracteristicas-e-complicacoes-associadas-as-queimaduras-de-pacientes-em-unidade-de-queimados>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MOMENI, M. *et al.* Lower Extremity Burns, Complications, and Outcome. **Journal of Burn Care & Research**, v. 41, n. 2, p. 409-415, 2020. DOI: 10.1093/jbcr/irz182. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732745/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MONTASER, A.S. *et al.* Preparation and Characterization of alginate/silver/nicotinamide Nanocomposites for Treating Diabetic Wounds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 739-747, 2016. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.07.050. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431797/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MONTENEGRO, L. *et al.* Effect of oil phase lipophilicity on in vitro drug release from o/w microemulsions with low surfactant content. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 32, n. 5, p. 539-548, 2006. DOI: 10.1080/03639040600599806. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639040600599806>. Acesso em: 23 nov. 2021.

MORGAN, M. *et al.* Burn Pain: A Systematic and Critical Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. **Pain Medicine**, v. 19, n. 4, p. 708-734, 2018. DOI: 10.1093/pm/pnx228. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036469/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MOSER, H.; PEREIRA, R.R.; PEREIRA, M.J.L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 12, n. 2, 2013. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/147/pt-BR/evolucao-dos-curativos-de-prata-no-tratamento-de-queimaduras-de-espessura-parcial>. Acesso em: 17 nov. 2021.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunological Methods**, v. 16, n. 65, p. 55-63, 1983. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6606682/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

MOTA, W.M. *et al.* Critérios diagnósticos de infecção no paciente queimado. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 13, n. 3, p. 130-135, 2014. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/211/pt-BR/criterios-diagnosticos-de-infeccao-no-paciente-queimado>. Acesso em: 24 nov. 2021.

MOYA-ROSA, E.J.; MOYA-CORRALES, Y.; MESA-GUTIÉRREZ, A. Diagnóstico por estudio bacteriológico cuantitativo de la infección en la herida por quemadura. **Archivo Médico de Camagüey**, v. 24, n. 1, 2020. Disponível em http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000100010. Acesso em: 24 nov. 2021.

MULLER, R.H.; LUCKS, J.S. **Arzneistoffträger aus festen Lipidteilchen, Feste Lipidnanosphären (SLN)**. Eur. Patent No.0605497, 1996.

NAIR, R.S. *et al.* An evaluation of curcumin-encapsulated chitosan nanoparticles for transdermal delivery. **Aaps Pharmscitech**, v. 20, n. 2, p. 1-13, 2019. DOI:10.1208/s12249-018-1279-6. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631984/> on 23 nov. 2021.

NASCIMENTO, S.B. *et al.* Perfil dos pacientes hospitalizados na unidade de queimados de um hospital de referência de Brasília. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 14, n. 3, p. 211-217, 2015. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/264/pt-BR/perfil-dos-pacientes-hospitalizados-na-unidade-de-queimados-de-um-hospital-de-referencia-de-brasilia>. Acesso em: 23 nov. 2021.

NEYESTANI, Z. *et al.* Review of anti-bacterial activities of Curcumin against *Pseudomonas aeruginosa*. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 29, n. 5, 2019. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019029088. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421995/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

NORBURY, W. *et al.* Infection in burns. **Surgical infections**, v. 17, n. 2, p. 250-255, 2016. DOI: 10.1089/sur.2013.134. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790211/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

OXYSKIN, 2018. Disponível em: <https://www.oxyskin.com.br>. Acesso em: 26 jun. 2018.

PADUA, G.A.C. *et al.* Epidemiology of burn cases hospitalized at the Plastic Surgery and Burns Service of Santa Casa de Misericórdia de Santos, Brazil. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 32, n. 4, p. 550-555, 2001. DOI: 10.5935/2177-1235.2017RBCP0089. Disponível em <http://www.rbc.org.br/details/1894/epidemiology-of-burn-cases-hospitalized-at-the-plastic-surgery-and-burns-service-of-santa-casa-de-misericordia-de-santos--brazil>. Acesso em: 24 nov. 2021.

PALADINI, F. *et al.* In vitro assessment of the antibacterial potential of silver nano-coatings on cotton gauzes for prevention of wound infections. **Materials**, v. 9, n. 6, p. 411, 2016. DOI: 10.3390/ma9060411. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456794/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PALMER, B.C.; DELOUISE, L.A. Nanoparticle-enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting. **Molecules**, v. 21, n. 12, p. 1719, 2016. DOI: 10.3390/molecules21121719. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27983701/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PANDEY R.; KHULLER, G. K. Nanotechnology based drug delivery system(s) for the management of tuberculosis. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 44, n. 5, p. 357-66, 2006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16708887/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

PARDESHI, C. *et al.* Solid lipid based nanocarriers: An overview. **Acta Pharmaceutica**, v. 62, n.4, p. 433-472, 2012. DOI: 10.2478/v10007-012-0040-z. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333884/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

PARISOTTO-PETERLE, J. *et al.* Healing activity of hydrogel containing nanoemulsified β -caryophyllene. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 148, p. 105318, 2020. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105318. Disponível em <https://europepmc.org/article/MED/32205230>. Acesso em: 22 nov. 2021.

PATEL, S.S. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 6, p. 887-

939, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2018.1552244. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632782/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

PECK, M.D. Epidemiology of burn injuries globally. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-burn-injuries-globally/print?search=burns>. Acesso em: 09 out. 2021.

PEREIRA, N.C.S.; PAIXÃO, G.M. Características de pacientes internados no centro de tratamento de queimados no estado do Pará. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 2, p. 106-10, 2017. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/371/pt-BR/caracteristicas-de-pacientes-internados-no-centro-de-tratamento-de-queimados-no-estado-do-para>. Acesso em: 16 nov. 2021.

PÉRET-ALMEIDA, L.; NAGHETINI, C. C.; NUNAN, E. A. Atividade antimicrobiana in vitro do rizoma em pó, dos pigmentos curcuminóides e dos óleos e dos essenciais da Curcuma longa L. **Ciência e agrotecnologia**, v. 32, n.3, p. 875-881, 2008. Disponível em <https://www.scielo.br/j/cagro/a/NnhVbyy7zsLHkBbxrgsP4Sy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 nov. 2021.

PILLAI, S.K.; MOELLERING, R.C.; ELIOPOULOS, G.M. Antimicrobial Combinations. In: LORIAN, V. (ed.) **Antibiotics in laboratory medicine**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005. p. 365-440.

PRAKOSO, Y.A.; KURNIASIH, K. The Effects of Aloe vera Cream on the Expression of CD4+ and CD8+ Lymphocytes in Skin Wound Healing. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/6218303. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666657/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

PRIYADARSINI, K. I. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20091-20112, 2014. DOI: 10.3390/molecules191220091. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470276/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

REHOU, S. *et al.* Acute phase response in critically ill elderly burn patients. **Critical care medicine**, v. 47, n. 2, p. 201-209, 2019. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003516. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371519/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

REMBE, J. *et al.* Influence of human acute wound fluid on the antibacterial efficacy of different antiseptic polyurethane foam dressings: An in vitro analysis. **Wound Rep Reg**, v. 26, p. 27-35, 2018. DOI: 10.1111/wrr.12612. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363857/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SAGHAZADEH, S. *et al.* Drug delivery systems and materials for wound healing applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 1, n. 127, p. 138-166, 2018. DOI: 10.1016/j.addr.2018.04.008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626550/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SAKATA, S. *et al.* Incorrect Acticoat application causind iatrogenic injury to a child with a palmar burn. **Emergency Medicine Australasia**, v. 20, n. 2, p. 183-184, 2008. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2008.01073.x. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377409/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SANDUR, S.K. *et al.* Role of Prooxidants and Antioxidants in the Anti-Inflammatory and Apoptotic Effects of Curcumin (Diferuloylmethane). **Free Radical Biology & Medicine**, v. 15, n. 43, p. 569-580, 2007. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.009. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640567/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SANTOS, R.A. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes queimados no Hospital de Urgências de Sergipe. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 15, n. 4, p. 251-255, 2016. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/322/pt-BR/perfil-epidemiologico-dos-pacientes-queimados-no-hospital-de-urgencias-de-sergipe>. Acesso em: 24 nov. 2021.

SAPORITO, F. *et al.* Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, p. 175-186, 2018. DOI: 10.2147/IJN.S152529. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343956/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SARI, T.P. *et al.* Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. **Food Hydrocolloids**, v. 43, p. 540-546, 2015. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2014.07. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X14002549>. Acesso em: 23 nov. 2021.

SBQ. Sociedade Brasileira de Queimaduras, 2018. Disponível em: <http://sbqueimaduras.org.br/>. Acesso em: 12 mar. 2018.

SCHIFFER, D. *et al.* Myeloperoxidase-responsive materials for infection detection based on immobilized aminomethoxyphenol. **Biotechnology and bioengineering**, v. 113, n. 12, p. 2553-2560, 2016. DOI: 10.1002/bit.26025. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241438/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

SCHUBERT, H.; ENGEL, R. Product and formulation engineering of emulsions. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 82, n. 9, p. 1137-1143, 2004. DOI: 10.1205/cerd.82.9.1137.44154. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263876204726003>. Acesso em: 24 nov. 2021.

SEVERINO, P. *et al.* Current state-of-art and new trends on lipid nanoparticles (SLN and NLC) for oral drug delivery. **Journal of drug delivery**, v. 2012, 2012. DOI: 10.1155/2012/750891. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22175030/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

SEYHAN, N. Evaluation of the Healing Effects of *Hypericum perforatum* and Curcumin on Burn Wounds in Rats. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2020, 2020. DOI: 10.1155/2020/6462956. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148546/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SHAN, Y. *et al.* Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 479, n.2, p. 291-301, 2015. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.067. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556053/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SHARIATI, A. *et al.* Evaluation of Nano-curcumin effects on expression levels of virulence genes and biofilm production of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wound infection in Tehran, Iran. **Infection and drug resistance**, v. 12, p. 2223, 2019. DOI: 10.2147/IDR.S213200. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440064/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SHECKTER, C.C. *et al.* The optimal treatment for partial thickness burns: a cost-utility analysis of skin allograft vs. topical silver dressings. **Journal of Burn Care & Research**, v. 41, n. 3, p. 450-456, 2020. DOI: 10.1093/jbcr/iraa003. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043154/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

SHERIDAN, R. Evaluation and management of the thermally injured patient. In: FREEDBERG, I.M.; EISEN, A.Z.; WOLFF, K.; AUSTEN, K.F.; GOLDSMITH, L.A.; KATZ, S.I. (ed.). **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. 6. ed. New York: McGraw-Hill, p.1220-9, 2003.

SHI, L. *et al.* In vitro Permeability and Bioavailability Enhancement of Curcumin by Nanoemulsion via Pulmonary Administration. **Current drug delivery**, v. 16, n. 8, p. 751-758, 2019. DOI: 10.2174/1567201816666190717125622. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722658/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

SILVA, C. *et al.* Odorant binding proteins: a biotechnological tool for odour control. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 98, n. 8, p. 3629-3638, 2014. DOI:10.1007/s00253-013-5243-9. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092006/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SILVA, J.A.C. *et al.* Perfil dos pacientes queimados atendidos em um centro de referência na região metropolitana de Belém do Pará. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 15, n. 3, p. 153-157, 2016. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/311/pt-BR/perfil-dos-pacientes-queimados-atendidos-em-um-centro-de-referencia-na-regiao-metropolitana-de-belem-do-para>. Acesso em: 24 nov. 2021.

SILVA, J.A.C. *et al.* Epidemiologic profiles, major complications, and mortality rate at a burn treatment center in the Amazon. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 33, n.1, p. 104-9, 2018. DOI: 10.5935/2177-1235.2018RBCP0015. Disponível em <http://www.rbc.org.br/details/1922/epidemiologic-profiles--major-complications--and-mortality-rate-at-a-burn-treatment-center-in-the-amazon>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SILVA, J.M. *et al.* Development of innovative medical devices by dispersing fatty acid eutectic blend on gauzes using supercritical particle generation processes. **Materials Science and Engineering: C**, v. 99, p. 599-610, 2019. DOI:10.1016/j.msec.2019.02.012. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493118321295>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SILVA, J.O.; SOUZA, P.C. Perfil alimentar de pacientes internados por queimaduras em hospital público especializado. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 1, p. 3-9, 2017. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/340/pt-BR/perfil-alimentar-de-pacientes-internados-por-queimaduras-em-hospital-publico-especializado>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SINGH, A.; BHATNAGAR, A. Management of superficial partial thickness burn with collagen sheet dressing compared with paraffin gauze and silver sulfadiazine. **Annals of Burns and Fire Disasters**, v. 33, n.3, p. 233-238, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304214/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

SOARES, A.L.S. *et al.* Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados em um hospital de referência em queimaduras na Amazônia brasileira. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 18, n. 2, p. 102-106, 2019. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/464/pt-BR/caracteristicas-clinico-epidemiologicas-de-pacientes-internados-em-um-hospital-de-referencia-em-queimaduras-na-amazonia-brasileira>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SOM, I.; BHATIA, K.; YASIR, M. Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 4, n. 1, p. 2, 2012. DOI: 10.4103/0975-7406.92724. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368393/>. Acesso em: 20 nov 2021.

SOUTO, E.B.; MÜLLER, R.H. The use of SLN nad NLC as tropical particulate carriers for imidazole antifungal agents. **Pharmazie**, v. 61, n. 5, p. 431-437, 2006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724541/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

SRIVASTAVA, S. *et al.* Co-delivery of 5-fluorouracil and curcumin nanohybrid formulations for improved chemotherapy against oral squamous cell carcinoma. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 17, n. 4, p. 597-610, 2018. DOI: 10.1007/s12663-018-1126-z. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344406/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

STANIZZI, A. *et al.* Associated use of silicone–vitamin E gauzes and α -tocopherol acetate oil in healing of skin graft donor sites. **International wound journal**, v. 14, n. 5, p. 813-817, 2017. DOI: 10.1111/iwj.12707. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111908/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

STONE II, R. *et al.* Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 672, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00672. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00672/full>. Acesso em: 24 nov. 2021.

STRASSLE, P.D. *et al.* Risk factors for healthcare-associated infections in adult burn patients. **infection control & hospital epidemiology**, v. 38, n. 12, p. 1441-1448, 2017. DOI: 10.1017/ice.2017.220. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29081318/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

SU, S.; KANG, P.M. Recent Advances in Nanocarrier-Assisted Therapeutics Delivery Systems. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 837, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090837. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882875/>. Acesso em: 19 nov. 2021.

SWANN, J.A. *et al.* Burn injury outcome differences in Native Americans. **Burns**, v. 45, n. 2, p. 494-501, 2019. DOI: 10.1016/j.burns.2018.09.018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337157/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

TAKINO, M.A. *et al.* Perfil epidemiológico de crianças e adolescentes vítimas de queimaduras admitidos em centro de tratamento de queimados. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 15, n. 2, p. 74-79, 2016. Disponível em <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/297/pt-BR/perfil-epidemiologico-de-criancas-e-adolescentes-vitimas-de-queimaduras-admitidos-em-centro-de-tratamento-de-queimados>. Acesso em: 23 nov. 2021.

TANG, S.Y. *et al.* Formulation development and optimization of a novel Cremophore EL-based nanoemulsion using ultrasound cavitation. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 19, n. 2, p. 330-345, 2012. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2011.07. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135041771100143X>. Acesso em: 24 nov. 2021.

TEODORO, A.L.; PAIVA, V.S. Perfil epidemiológico de pacientes queimados admitidos em um serviço terciário de Caxias do Sul - RS. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 12, n. 2, p. 108-111, 2013. Disponível em <http://rbqueimaduras.org.br/details/154/pt-BR/perfil-epidemiologico-de-pacientes-queimados-admitidos-em-um-servico-terciario-de-caxias-do-sul---rs>. Acesso em: 23 nov. 2021.

TYAGI, A.W. *et al.* Identification of a novel compound (β -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. **Investigational New Drugs**, v. 33, n. 6, p. 1175-1186, 2015. DOI: 10.1007/s10637-015-0296-5. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26521943/>. Acesso em: 17 de nov. 2021.

VALE, E.C.S. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 1, p. 9-19, 2005. DOI: 10.1590/S0365-05962005000100003. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abd/a/TwnrQGbRB7MJFTr5G9tDmMD/?lang=pt>. Acesso em: 16 nov. 2021.

VARAEI, S. *et al.* The Effect of Aloe Vera Gel and Nitrofurazone on Dressing Related Pain of Superficial Burn Wounds. **World journal of plastic surgery**, v. 6, n. 2, 2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28713723/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

VAZ, G.R. *et al.* Development of nasal lipid nanocarriers containing curcumin for brain targeting. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, n. 3, p. 961-974, 2017. DOI: 10.3233/JAD-160355. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731428/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

VERMA, D.D. *et al.* Liposomes increase skin penetration of entrapped and non-entrapped hydrophilic substances into human skin: a skin penetration and confocal laser scanning microscopy study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, n. 3, p. 271-277, 2003. DOI: 10.1016/s0939-6411(03)00021-3. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12754000/>. Acesso em: 22 nov. 2021.

VETRICHEVEL, T.P. *et al.* A population-based comparison study of the mental health of patients with intentional and unintentional burns. **Burns & trauma**, v. 6, p. 31, 2018. DOI: 10.1186/s41038-018-0133-0. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410943/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

VIJAYAKUMAR, A. *et al.* In vitro cytotoxicity and bioavailability of ginsenoside-modified nanostructured lipid carrier containing curcumin. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, n. 2, p. 1-8, 2019. DOI:10.1208/s12249-019-1295-1. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-019-1295-1>. Acesso em: 20 nov. 2021.

VINAIK, R. *et al.* Management and prevention of drug resistant infections in burn patients. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 17, n. 8, p. 607-619, 2019. DOI: 10.1080/14787210.2019.1648208. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353976/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

VITA e SAUDE. Disponível em <https://www.vitaesaude.com.br>. Acesso em: 26 jun. 2018.

VOLKOVA, N. *et al.* Application of Cryopreserved Fibroblast Culture with Au Nanoparticles to Treat Burns. **Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 22, 2016. DOI: 10.1186/s11671-016-1242-y. Disponível em <https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-016-1242-y#citeas>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WAGHULE, T. *et al.* Emerging Trends in Topical Delivery of Curcumin Through Lipid Nanocarriers: Effectiveness in Skin Disorders. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 7, p. 284, 2020. DOI: 10.1208/s12249-020-01831-9. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058071/>. Acesso: 17 nov. 2021.

WASIAK, J.; CLELAND, H. Burns: dressings. **BMJ clinical evidence**, v. 2015, 2015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173045/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WASIAK, J.; CLELAND, H.; CAMPBELL F. (2007). Dressings for superficial and partial thickness burns (Protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.3, 2007. DOI:10.1002/14651858.cd002106. Disponível em <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002106.pub2/full>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WASIAK, J. *et al.* Dressings for superficial and partial thickness burns (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.3, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD002106.pub4. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543513/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

WISSING, S.A.; KAYSER, O.; MULLER, R.H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 9, p. 1257-1272, 2004. DOI: 10.1016/j.addr.2003.12.002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15109768/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Burns, 6 mar. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/>. Acesso em: 10 mar. 2018.

YAACOBI, D. *et al.* Epidemiology of Burn Wounds Arriving to a Level 1 Trauma Center in Israel. **Journal of Burn Care & Research**, v. 41, n. 2, p. 317-321, 2020. DOI: 10.1093/jbcr/irz160. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504618/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

YANG, S. *et al.* Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques. **International Journal of**

Cosmetic Science, v. 42, n. 1, p.16-28, 2020. DOI: 10.1111/ics.12592. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ics.12592>. Acesso em: 18 nov. 2021.

YERGOZ, F., *et al.* Heparin Mimetic Peptide Nanofiber Gel Promotes Regeneration of Full Thickness. **Biomaterials**, v. 134, p. 117-127, 2017. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.040. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28458029/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

ZAFANI, R.T. *et al.* Análise da evolução dos pacientes queimados de acordo com seu perfil epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Santos, Brasil. **Revista brasileira de cirurgia plástica**, v. 33, n. 3, p. 395-398, 2018. DOI: 10.5935/2177-1235.2018RBCP0153. Disponível em <http://www.rbc.org.br/details/2171/pt-BR/analise-da-evolucao-dos-pacientes-queimados-de-acordo-com-seu-perfil-epidemiologico-na-santa-casa-de-misericordia-de-santos-brasil>. Acesso em: 24 nov. 2021.

ZANETTI-RAMOS, B.G.; CRECZYNSKI-PASA, T.B. Nanotechnology development: world-wide and national investments. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 2, p. 95-101, 2008. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/242407812_O_desenvolvimento_da_nanotecnologia_cenario_mundial_e_nacional_de_investimentos_Nanotechnology_development_world-wide_and_national_investments. Acesso em: 18 nov. 2021.

ZATORSKA-PLACHTA, M. *et al.* Encapsulation of Curcumin in Polystyrene-Based Nanoparticles—Drug Loading Capacity and Cytotoxicity. **ACS omega**, v. 6, n. 18, p. 12168-12178, 2021. DOI: 10.1021/acsomega.1c00867. Access in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34056370/> on 23 nov. 2021.

ZHAO, L.; TEMELLI, F. Preparation of liposomes using a modified supercritical process via depressurization of liquid phase. **Journal of supercritical fluids**, v. 100, p. 110-120, 2015. Disponível em <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la051654u>. Acesso em: 18 nov. 2021.

ZHENG, Z. *et al.* The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. **Drug design, development and therapy**, v. 9, p. 4931, 2015. DOI: 10.2147/DDDT.S90147. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26345159/>. Acesso em: 23 nov. 2021