

Caracterização do efeito cicatrizante do óleo de eucalipto (*eucalyptus radiata*) em feridas dermatológicas

Characterization of the healing effect of eucalyptus oil (*eucalyptus radiata*) in dermatological wounds

Caracterización del efecto cicatrizante del aceite de eucalipto (*eucalyptus radiata*) en heridas dermatológicas

Recebido: 15/08/2022 | Revisado: 27/08/2022 | Aceito: 28/08/2022 | Publicado: 06/09/2022

Letícia Cavalcante Nolêto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0233-8294>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: leticia_wea@hotmail.com

Ednilson Henrique Pereira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4346-772X>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: ednylsonmaudonato@gmail.com

Karinne Sousa de Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-3524>
Centro Universitário UniFacid, Brasil
E-mail: knnaraujo@yahoo.com.br

Daniel Cabral Leão Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0717-2900>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: danielclf@hotmail.com

Fabício Pires de Moura Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-2206>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: fabricao34amaral@gmail.com

José Ferreira Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1189-0937>
Universidade Estadual do Ceará, Brasil
E-mail: nunesuece@gmail.com

Janaina de Fátima Saraiva Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4484-4403>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: janainadefatima@hotmail.com

Ney Rômulo de Oliveira Paula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0484-3748>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: neyromulo@ufpi.edu.br

Rômulo José Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4154-3858>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: rvieirash@yahoo.com.br

Resumo

Eucalyptus radiata é uma espécie vegetal originária da Austrália, ecologicamente importante e fonte de óleos essenciais (OE) com potenciais atividades biológicas como ação antiinflamatória, antioxidante, analgésica, redutora de fadiga, hipoglicemiante, inseticida e bactericida que em geral são atribuídas a composição bioquímica presente no OE, sobretudo ao composto majoritário 1,8-cineol. Contudo, inexistem estudos investigando o possível potencial cicatrizante do OE de *E. radiata*, o que torna esta planta um importante alvo para novas formulações terapêuticas. Desse modo, o presente estudo teve por objetivo caracterizar o efeito cicatrizante do OE de *E. radiata* em feridas dermatológicas. Para tanto, foi elaborado um creme de uso tópico com OE de *E. radiata*, que foi submetido a caracterização físico-química e a análise in vivo (*Wistar albinus*). Como resultados pode-se evidenciar que o creme elaborado com o OE de *E. radiata* (1,5, 3,5 e 5%) apresentou aspecto homogêneo característico de emulsão fase oleosa/aquosa, sem presença de grumos, não apresentou alterações significativas no aspecto, cor e odor, quanto ao pH (3,82 - 3,90) e a densidade, não houve grandes variações entre as formulações. Portanto, a utilização do OE de *E. radiata* na formulação de um creme apresentou-se ser viável, mantendo o odor característico do óleo, adequada

espalhabilidade, não apresentou mudança de coloração, mantendo se constante sua estabilidade na maioria dos testes realizados. O gel creme a base de 5% do OE de *E. radiata*, neste trabalho, demonstrou ter potencial de estimular e favorecer o processo de cicatrização in vivo em ratos *Wistar albinus*.

Palavras-chave: Eucalyptus radiata; Feridas; Cicatrização; Creme.

Abstract

Eucalyptus radiata is a plant species native to Australia, ecologically important and a source of essential oils (EO) with potential biological activities such as anti-inflammatory, antioxidant, analgesic, fatigue-reducing, hypoglycemic, insecticidal and bactericidal action, which are generally attributed to the present biochemical composition. In the EO, mainly to the majoritarian compound 1,8-cineole. However, there are no studies investigating the possible healing potential of *E. radiata* EO, which makes this plant an important target for new therapeutic formulations. Thus, the present study aimed to characterize the healing effect of *E. radiata* EO in dermatological wounds. For this purpose, a topical cream was prepared with *E. radiata* EO, which was subjected to physicochemical characterization and in vivo analysis (*Wistar albinus*). As a result, it can be seen that the cream made with the EO of *E. radiata* (1.5, 3.5 and 5%) presented a homogeneous aspect characteristic of an emulsion oily/aqueous phase, without the presence of lumps, it did not present significant changes in the appearance, color and odor, in terms of pH (3.82 - 3.90) and density, there were no great variations between the formulations. Therefore, the use of *E. radiata* EO in the formulation of a cream proved to be viable, maintaining the characteristic odor of the oil, adequate spreadability, no color change, keeping its stability constant in most of the tests performed. The cream gel based on 5% of *E. radiata* EO, in this work, demonstrated the potential to stimulate and favor the healing process in vivo in *Wistar albinus* rats.

Keywords: Eucalyptus radiata; Wounds; Healing; Cream.

Resumen

Eucalyptus radiata es una especie vegetal originaria de Australia, ecológicamente importante y fuente de aceites esenciales (AE) con potenciales actividades biológicas como acción antiinflamatoria, antioxidante, analgésica, antifatiga, hipoglucemiante, insecticida y bactericida, que generalmente se le atribuyen a la composición bioquímica presente en el EO, principalmente al compuesto mayoritario 1,8-cineol. Sin embargo, no existen estudios que investiguen el posible potencial curativo del AE de *E. radiata*, lo que convierte a esta planta en un objetivo importante para nuevas formulaciones terapéuticas. Así, el presente estudio tuvo como objetivo caracterizar el efecto cicatrizante del AE de *E. radiata* en heridas dermatológicas. Para ello se preparó una crema tópica con AE de *E. radiata*, la cual fue sometida a caracterización fisicoquímica y análisis in vivo (*Wistar albinus*). Como resultado se puede observar que la crema elaborada con el AE de *E. radiata* (1,5, 3,5 y 5%) presentó un aspecto homogéneo característico de una emulsión fase oleosa/acuososa, sin presencia de grumos, no presentó cambios significativos en la apariencia, color y olor, en cuanto a pH (3.82 - 3.90) y densidad, no hubo grandes variaciones entre las formulaciones. Por lo tanto, el uso de AE de *E. radiata* en la formulación de una crema demostró ser viable, manteniendo el olor característico del aceite, adecuada untabilidad, sin cambio de color, manteniendo constante su estabilidad en la mayoría de las pruebas realizadas. El gel crema a base de 5% de AE de *E. radiata*, en este trabajo, demostró el potencial para estimular y favorecer el proceso de cicatrización in vivo en ratas *Wistar albinus*.

Palabras clave: Eucalyptus radiata; Heridas; Cicatrización; Crema.

1. Introdução

As feridas dermatológicas são doenças que deprimem muito a qualidade de vida dos pacientes afetados por elas, estas lesões são causadas por vários fatores, tais como fatores extrínsecos que podem ser episódios de quedas, intervenções cirúrgicas, acidentes entre outros e fatores intrínsecos como a desnutrição, problemas vasculares, diabetes, cancro e outras comorbilidades (Murphree, 2017). Além disso, algumas lesões, como as de pressão, são parâmetros de segurança do paciente no contexto hospitalar, indicando o nível de qualidade dos cuidados de saúde oferecidos, bem como a estrutura hospitalar (Gaspar et al., 2019).

A hospitalização de pacientes para o tratamento de feridas é geralmente de longa duração e gera uma carga financeira e econômica considerável, não só para as instituições de saúde, mas também para o paciente e/ou família do paciente afetado pela lesão dermatológica, causando consequências econômicas, como perda de produtividade e renda, contribuindo para uma carga que chega a cerca de trilhões de dólares anuais (Slawomirski et al., 2017).

Neste sentido, vale a pena notar que muitos dos pensos usados como curativos para o tratamento de feridas têm um valor econômico significativo e podem frequentemente ser inacessíveis a uma parte importante da sociedade (Hao et al., 2017;

Sánchez et al., 2016). A isto acresce a complicação de muitas feridas serem colonizadas e/ou infectadas por microrganismos com mecanismos de virulência e/ou resistência, o que tem um impacto adicional na dificuldade do tratamento, prolongando o desconforto do doente, o tempo de hospitalização e a necessidade de utilizar pensos à base de antimicrobianos, o que aumenta consideravelmente o custo dos cuidados de saúde necessários a oferecer (Chakrabarti et al., 2018).

Por isso, existe uma necessidade notável de desenvolvimento de terapias inteligentes que favoreçam o tratamento de diversas categorias de feridas dermatológicas agudas e/ou crônicas, utilizando diferentes matérias-primas, como produtos naturais.

O óleo essencial (EO) de eucalipto (*Eucalyptus sp.*) é um dos produtos naturais disponíveis na flora brasileira, que se destaca por diversas aplicações como a queima para produção de combustível, além de apresentar diversas ações biológicas como a ação antimicrobiana, antifúngica. O *Eucalyptus sp.* é um dos produtos naturais disponíveis na flora brasileira, que se destaca por diversas aplicações como queima para produção de combustíveis, além de apresentar diversas ações biológicas, como antimicrobiano, antifúngico, entre outras atividades, possivelmente atribuídas à diversidade bioquímica presente neste óleo, que é composto em sua maioria por diferentes tipos de terpenos (Filomeno, 2016).

Entre as espécies de eucalipto, o *Eucalyptus radiata* é uma espécie ecologicamente importante e amplamente distribuída na Austrália, que se destaca por ser uma importante fonte econômica de óleos essenciais (Duan et al., 2014), demonstrou ter um importante efeito anti-inflamatório (Otsuka et al., 1974), efeito analgésico e redutor da fadiga (Ali et al., 2015), actividade hipoglicémica (Capetti et al., 2020) e tais propriedades são provavelmente justificadas pela composição bioquímica do EO presente nas folhas da espécie *E. radiata* (α - e β - pinenes, camphene; 1, 8-cineole, α -phellandrene, α -terpinene, terpinen-4-ol, α -terpineol, piperitone, e β -seliene) (Nishimura et al., 1979) o que torna esta planta um importante alvo de pesquisa para a prospecção de novas formulações terapêuticas.

Entretanto, os estudos envolvendo suas potenciais ações biológicas ainda são escassos, especialmente estudos envolvendo a capacidade de estimular processos de cura em organismos vivos. Assim, a presente investigação visou a produção de um creme à base de óleo de *Eucalyptus radiata* e a investigação da possível ação cicatrizante conferida pelo creme em feridas dermatológicas *in vivo*, utilizando ratos *Wistar albinus*.

2. Metodologia

2.1 Óleo essencial de *Eucalypto radiata*

A *E. radiata* EO foi adquirida da empresa do Terra international, vem com certificado de pureza e caracterização cromatográfica com identificação dos seus constituintes.

2.2 Preparação do creme

O creme foi preparado conforme descrito na 6ª edição da Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2019) e em Tibiriça et al. (2020), em uma farmácia composta localizada na cidade de Floriano-PI, através da adição de uma fase aquosa sobre a fase oleosa, sob agitação, a uma temperatura entre 75° e 80°C. Os princípios ativos farmacêuticos utilizados na formulação do creme, bem como a porcentagem presente e a função correspondente são descritos abaixo (Tabela 1) sendo separados em fases A (aquosa) e B (oleosa) com suas respectivas funções. A fase C foi adicionada após a emulsificação do sistema.

Tabela 1. Formulação do creme com as respectivas fases e insumos utilizados na formulação e função.

Fase	INCI	Função
A	Acqua	Veículo
A	EDTA dissódico	Hijacker
A	Glicerina	Humectante
B	BHT	Antioxidante
B	Álcool Cetoestearílico	Emulsificante
B	Ciclopentasiloxano	modificador sensorial
B	Ciclomethicone	modificador sensorial
B	Piso seco	modificador sensorial
B	Aristoflex	Espessador
B	Amigel	espessante / emulsificante
B	Lipomulse	Emulsificante
C	Fenoxietanol + Paraben	bactericida / conservante

Legenda: INCI = *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients* (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos). Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A Fase A foi aquecida a 80°C e a Fase B a 75°C. Quando atingiram as respectivas temperaturas, a Fase A foi vertida sobre a Fase B sob agitação de um agitador mecânico vertical durante 5 minutos. Foi resfriada em um banho de gelo, sob agitação, até atingir uma temperatura de 40°C. Após o resfriamento, o componente da Fase C foi adicionado e a homogeneização foi realizada. Foram preparados 100 g de creme.

2.3 Incorporação de óleo essencial de *Eucalypto radiata* no creme

A incorporação do EO na emulsão acabada foi realizada sob agitação contínua até que a mistura fosse homogeneizada, processo pelo qual foram produzidos cremes com respectivamente 5%, 3% e 1,5% de concentração de E. radiata EO. Após a incorporação do EO no creme, este bioproduto foi enviado para um laboratório farmacêutico industrial (Sobral) no município de Floriano-PI, Brasil, para análise e caracterização físico-química.

Observando que as respectivas percentagens de E. radiata EO listadas para a produção do creme foram escolhidas com base nas concentrações utilizadas por estudos como os de Jesus et al. (2021). Adicionalmente, a literatura enfatiza que formulações baseadas em 2% de EO são usadas para peles muito sensíveis e propensas a alergias, 3% de EO é indicado para massagem aromática e melhora da ação medicinal, 5% de EO é recomendado para o tratamento de problemas agudos como dor e inflamação grave e 10% de EO é usado para o tratamento de problemas crônicos, doenças degenerativas, infecções e inflamações graves, devendo-se estar sempre ciente da constituição bioquímica dos EOs que são ricos em cetonas ou fenóis e não devem exceder 1% da formulação, pois podem causar sérios danos à pele, como queimaduras (Aromavida, 2021).

2.4. Estabilidade da formulação

O estudo de estabilidade da formulação desenvolvida foi realizado em diferentes ambientes (refrigerado, ambiente e forno a 35°C) durante 30 dias, para os quais foram observados parâmetros como aparência, cor, odor, pH e densidade. As amostras foram retiradas do forno e geladeira 30 minutos antes da análise (Anvisa, 2010).

2.5 Caracterização físico-química do creme à base de óleo essencial de *Eucalyptus radiata*.

2.5.1 Teste de centrifugação

Para o teste de centrifugação, foram utilizados 5g de creme à base de *E. radiata* EO, colocados em tubos de ensaio e levados para a centrifugação a 3000 rpm durante 30 minutos à temperatura ambiente, para observar uma possível separação das fases (Brasil, 2019).

2.5.2 Determinação do pH aparente

O pH foi medido utilizando um eléctrodo acoplado a um potenciômetro. A calibração do medidor de pH foi realizada após a calibração do eletrodo com soluções padrão de pH 7,0 e 4,0. Os resultados foram obtidos através da média de três determinações sucessivas. Para este teste, foi utilizada uma proporção de 2g de creme a 20mL de água destilada, depois diluída e homogeneizada por vórtice, transferida para o tubo de ensaio e levada para análise no dispositivo de medição de pH (Brasil, 2019).

2.5.3 Determinação da densidade

Para realizar o teste, foi utilizado um picnômetro metálico limpo e seco, que foi previamente calibrado. A calibração foi baseada na determinação da massa do picnômetro vazio e a massa com seu conteúdo com água, recém-destilada e fervida a 20 °C. Em seguida, as amostras foram transferidas para o picnômetro, a temperatura foi ajustada para 20 °C e, quando necessário, o produto em excesso foi removido antes de ser pesado. O peso das amostras foi determinado através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio (Brasil, 2019).

2.6 Testes *in vivo* da ação curativa do creme à base de óleo de eucalipto (*Eucalyptus radiata*)

2.6.1 Avaliações biológicas

O presente estudo foi realizado de acordo com o desenho proposto por Leal et al. (2017), para isso, a amostra consistiu de ratos *Wistar albinus* (n=45) pesando aproximadamente 300g, machos, 60 dias de idade, e sendo divididos aleatoriamente em 03 (três) grupos que foram submetidos a analgesia para remover um fragmento da região dorsal utilizando um punção metálico com 02 (dois) cm de diâmetro. Os ratos foram divididos em 03 grupos constituídos por 15 animais cada um homogeneamente. Estes animais tinham em média 60 dias de idade e para este estudo foram identificados no dorso por marcas feitas com um pincel.

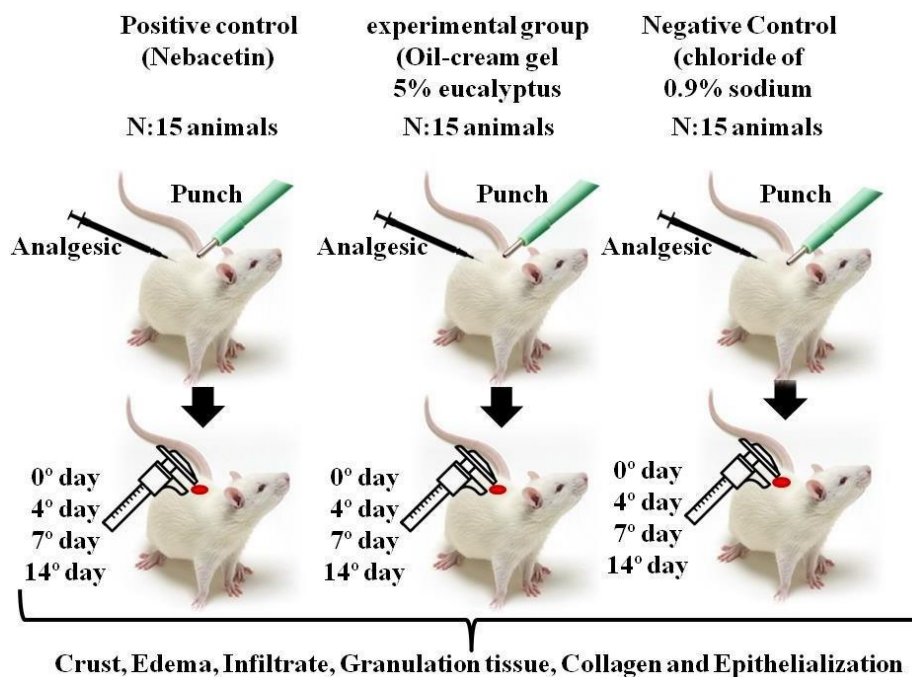
O grupo controle positivo - GP, recebeu uma pomada antibiótica com uma combinação de zinco bacitracina e sulfato de neomicina (Nebacetin[®]), o grupo experimental - EG recebeu uma camada de gel creme à base de 5% de eucalipto EO, e o grupo negativo foi tratado com solução salina (0,9% de cloreto de sódio).

Em todos os animais, foram observadas lesões diariamente em relação à hiperemia, edema, sangramento, secreção, odor e crostas. As áreas das feridas foram medidas no maior e menor diâmetro, utilizando um paquímetro no dia 0 (dia das lesões dérmicas) e nos 4^o, 7^o e 14^o dias de pós-operatório, conforme ilustrado na Figura 1.

2.7 Aspectos éticos

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual do Piauí, sob número de protocolo (006053/2022-25), cumprindo todas as determinações dos aspectos éticos envolvendo o uso de animais no desenvolvimento de pesquisas e em atividades de ensino.

Figura 1. Desenho experimental para avaliar o potencial de cura do gel cremoso com base em 5% do EO de *Eucalyptus radiata*.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

3. Resultados

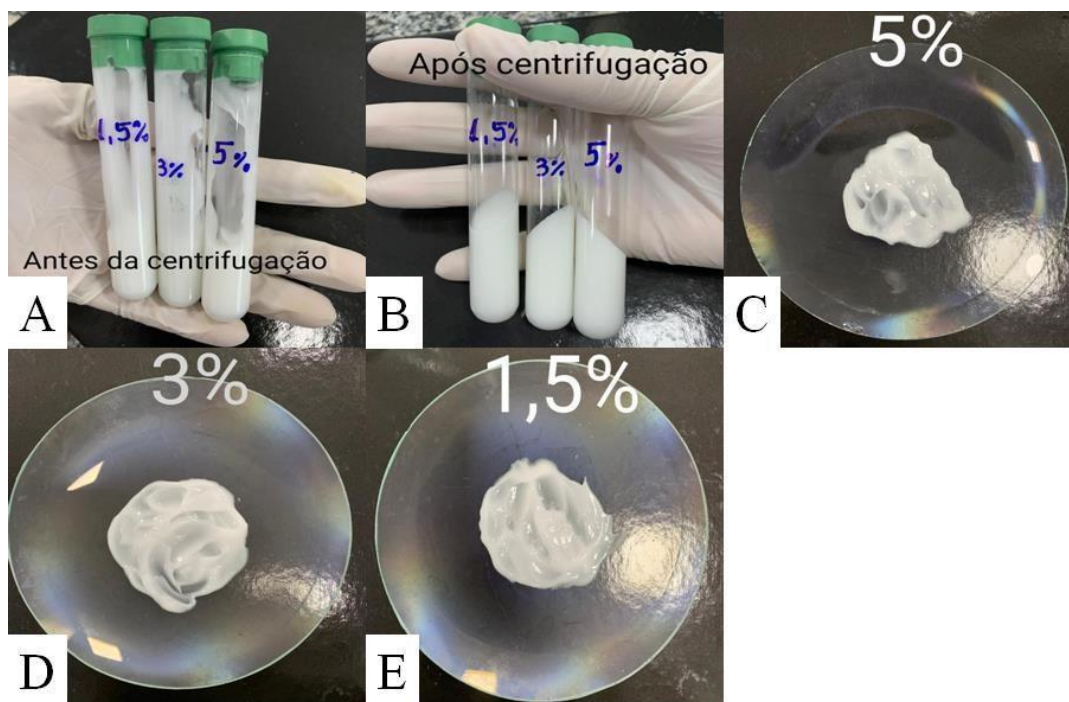
Nas observações preliminares, no vidro de relógio, após centrifugação, da formulação baseada na *E. radiata* EO, durante 10 dias, foi possível verificar um aspecto homogêneo característico de uma fase oleosa/aquosa (O/W) de emulsão, sem a presença de grumos (Tabela 2, Figura 2).

Tabela 2. Resultados da estabilidade preliminar do creme à base de *Eucalyptus radiata*, leitura inicial do 1º ao 10º dia.

Formulação (% de <i>E. radiata</i> EO)	Aspecto	Cor	Cheiro	pH	Densidade (g/mL ⁻¹)
Cremes 5%	Creme	Branco	Característica	3,0 – 4,0	0,91 – 0,99
Cremes 3%	Creme	Branco	Característica	3,0 – 4,0	0,91 – 0,99
Cremes 1,5%	Creme	Branco	Característica	3,0 – 4,0	0,91 – 0,99

Legenda: EO: óleo essencial. Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Figura 2. Formulação de gel cremoso à base de óleo essencial de *Eucalyptus radiata*.



Legenda: R: Creme à base de óleo essencial de *Eucalypto radiata* antes de ser submetido ao processo de centrifugação. B: Creme à base de óleo essencial de *Eucalypto radiata* após ser submetido ao processo de centrifugação. C: Aspecto e cor do creme à base de 5% de óleo essencial de *Eucalyptus radiata*. D: Aparência e cor da nata à base de 3% de óleo essencial de *Eucalyptus radiata*. E: Aspecto e cor da nata à base de 1,5% de óleo essencial de *Eucalyptus radiata*. Fonte: Dados da pesquisa (2022).

De acordo com a caracterização físico-química do creme baseado em *E. radiata* EO, foi demonstrado que, em relação ao pH e à densidade, não houve grandes variações entre formulações com diferentes porcentagens de *E. radiata* EO, como visto na Tabela 3, com todas as formulações apresentando caráter de pH ácido.

Tabela 3. Índices físico-químicos do creme à base de óleo essencial de *Eucalyptus radiata*.

Formulação (% de óleo essencial de <i>Eucalyptus radiata</i>)	pH	Densidade (g/mL)
Cremes 5%	3,82	0,9726
Cremes 3%	3,94	0,9905
Cremes 1,5%	3,90	0,9936

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Após o desenvolvimento do gel creme à base de 5% de *E. radiata* EO, a avaliação do potencial de cicatrização deste produto foi realizada em feridas dermatológicas infligidas na superfície cutânea dorsal de ratos *Wistar albinius*, como pode ser visto nos Quadros 1, 2, e 3.

Quadro 1. Avaliação do potencial de cura do gel cremoso à base de 5% de óleo essencial de *Eucalyptus radiata* em feridas dermatológicas em ratos *Wistar albinus* após o 4º dia do evento operatório. C4 (Grupo negativo tratado com solução salina 0,9%); B4 (Grupo controle positivo tratado com bacitracina de zinco e sulfato de neomicina (Nebacetin®) e E4 (Grupo experimental tratado com gel creme à base de 5% de *E. Radiata* EO).

Grupos	Animais	Crusts	Edemas	Infiltradores	Tecidos de granulação	Colagens	Epitelizações	Outros
C4	R1	+	+	+++	imaturo	-	-	-
	R2	+	+	+++	imaturo	+	-	-
	R3	+	+	+++	imaturo	-	-	-
	R4	+	+	+++	imaturo	+	+	-
	R5	+	+	+++	imaturo	+	+	-
B4	R1	++	++	++	imaturo	++	-	sangramento
	R2	++	++	++	imaturo	+	-	sangramento
	R3	++	++	++	imaturo	+	+	sangramento
	R4	++	++	++	imaturo	+	+	sangramento
	R5	++	++	++	imaturo	++	+	sangramento
E4	R1	++	++	+++	imaturo	+	+	sangramento
	R2	+	++	++	imaturo	+	+	sangramento
	R3	+	++	++	imaturo	++	+	sangramento
	R4	++	++	+++	imaturo	+	+	sangramento
	R5	++	++	+++	imaturo	+	+	sangramento

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A avaliação macroscópica das lesões visava observar crosta, edema, infiltrado, tecido de granulação, colágeno, epitelização e eventos como sangramento. Como visto no Quadro 1, as crostas estavam presentes em maior grau nas lesões no 4º dia de avaliação, respectivamente em 100% e 60% dos animais dos grupos B4 (controle positivo - Nebacetina) e E4 (grupo experimental - Gel creme à base de 5% da EO de *E. radiata*), além do edema, que também foi mais expressivo em 100% dos animais de cada um desses dois grupos. Quanto à presença de infiltrado celular, foi detectável, em maior quantidade, respectivamente em 100% e 60% dos animais do grupo C 4 (controle negativo - solução salina 0,9%) e E4.

Quanto ao tecido de granulação, 100% dos animais de todos os grupos C4, B4 e E4 apresentavam tecido imaturo. Quanto ao colágeno, todos os animais dos grupos B4 e E4 apresentaram produção de fibras colágenas, porém, no grupo C4, 40% dos animais não produziram essas fibras. De acordo com o critério de epitelização, 100% dos animais do grupo E4 produziram epitélio, por outro lado, houve produção em apenas 60% dos animais do grupo B4 e em 40% dos animais do grupo C4. Foi observado sangramento em 100% dos animais de cada um dos grupos B4 e E4.

Quadro 2. Avaliação do potencial de cura do gel cremoso à base de 5% de óleo essencial de *Eucalyptus radiata* em feridas dermatológicas em ratos *Wistar albinus* após o 7º dia do evento operatório. C7 (Grupo negativo tratado com solução salina 0,9%); B7 (Grupo controle positivo tratado com bacitracina de zinco e sulfato de neomicina (Nebacetin®) e E7 (Grupo experimental tratado com gel creme à base de 5% de *E. radiata* EO).

Grupos	Animais	Crusts	Edemas	Infiltradores	Tecidos de granulação	Colagens	Epitelizações	Outros
C7	R1	++	++	+++	imaturo	+	+	-
	R2	++	++	+++	imaturo	++	+	-
	R3	++	++	+++	imaturo	++	+	-
	R4	++	++	+++	imaturo	++	+	-
	R5	++	++	+++	imaturo	++	+	sangramento
B7	R1	++	++	+++	imaturo	+	+	-
	R2	++	++	+++	imaturo	++	+	sangramento
	R3	++	++	++	imaturo	++	+	-
	R4	++	++	++	imaturo	++	+	sangramento
	R5	++	++	++	imaturo	+	+	sangramento
E7	R1	++	++	+++	imaturo	+	+	sangramento
	R2	++	++	+++	imaturo	+	+	sangramento
	R3	++	++	+++	imaturo	++	+	sangramento
	R4	++	++	+++	imaturo	++	+	sangramento
	R5	++	++	+++	imaturo	++	+	sangramento

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Segundo o Quadro 2, crostas e edema estavam igualmente presentes nas lesões no 7º dia de avaliação, em todos os animais dos grupos C7, B7 e E7. Quanto à presença de infiltrado celular, ela continuou a ser detectável em maior quantidade em 100% dos animais dos grupos C7 e E7 e em apenas 40% dos animais do grupo B7. Quanto ao tecido de granulação, 100% dos animais de todos os grupos C7, B7 e E7 apresentavam tecido imaturo. Quanto ao colágeno, a maior produção foi, respectivamente, em 80%, 60% e 60% dos animais dos grupos C7, B7 e E7. De acordo com o critério de epitelização, 100% dos animais de todos os grupos C7, B7 e E7 produziram epitélio. Um evento de sangramento foi observado em 20%, 60% e 100% dos animais dos grupos C7, B7 e E7.

Quadro 3. Avaliação do potencial de cura do gel cremoso à base de 5% de óleo essencial de *Eucalyptus radiata* em feridas dermatológicas em ratos *Wistar albinus* após o 14º dia do evento operatório. C14 (Grupo negativo tratado com solução salina 0,9%); B14 (Grupo controle positivo tratado com bacitracina de zinco e sulfato de neomicina (Nebacetin®) e E14 (Grupo experimental tratado com gel creme à base de 5% de *E. radiata* EO).

Grupos	Animais	Crusts	Edemas	Infiltradores	Tecidos de granulação	Colagens	Epitelizações	Outros
C14	R1	-	-	+	maduro	+++	total	-
	R2	++	+	++	imaturo	++	+	-
	R3	++	-	++	imaturo	++	+	sangramento
	R4	++	-	++	imaturo	++	+	sangramento
	R5	++	-	++	imaturo	++	+	-
B14	R1	++	++	++	imaturo	++	+	-
	R2	++	++	++	imaturo	++	+	-
	R3	++	++	++	imaturo	++	+	-
	R4	++	++	++	imaturo	++	+	-
	R5	++	+	++	imaturo	++	+	sangramento
E14	R1	++	++	++	maduro	++	+	-
	R2	++	+	++	imaturo	++	+	-
	R3	+	+	+	maduro	+++	++	-
	R4	+	+	+	maduro	+++	++	-
	R5	-	-	+	maduro	+++	total	-

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Segundo o Quadro 3, as crostas estavam presentes, em maior grau, nas lesões no 14º dia de avaliação, em 80%, 100% e 40% dos animais dos grupos C14, B14 e E14, respectivamente. Quanto ao edema, 80% e 20% dos animais dos grupos B14 e E14 apresentaram maior extensão, respectivamente. Quanto à presença de infiltrado celular, foi detectável, em maior quantidade, em 80%, 100% e 40% dos animais dos grupos C14, B14 e E14, respectivamente.

Quanto ao tecido de granulação, respectivamente, 20% e 80% dos animais dos grupos C14 e E14 apresentaram tecido maduro, porém nenhum dos animais do grupo B14 apresentou tecido maduro. Quanto ao colágeno, a maior expressão foi para o grupo E14 sendo observada em 60% dos animais, seguido pelo grupo C14 em 20% dos animais. De acordo com o critério de epitelização, a maior expressão foi detectada no grupo E14, sendo que 20% dos animais apresentaram epitelização completa. Nenhum evento hemorrágico foi observado nos animais do grupo E14, porém em 40% dos animais do grupo C14 e 20% dos animais do grupo B14 apresentaram sangramento.

4. Discussão

De acordo com a análise cromatográfica fornecida pela empresa Do Terra, a EO de *E. radiata*, utilizada nesse estudo, apresentou 1,8 cineole como o composto principal, esses dados estão de acordo com as descobertas em estudos científicos que relatam que o composto principal nos óleos essenciais da maioria das espécies de *Eucalyptus sp.*, incluindo a espécie *E. radiata*, é 1,8-cineole, também conhecido como eucaliptol (Filomeno, 2016; Mulyaningsih et al., 2011).

O 1,8-cineole é um tipo de monoterpene saturado, com aroma e sabor agradável, que é frequentemente adicionado em aromatizantes, cosméticos ou fragrâncias, aditivos para banhos, e até mesmo repelentes de insetos (Cai et al., 2020). Este monoterpene possui diversas propriedades farmacológicas nas quais a ação anti-inflamatória é destacada através da regulação

do fator nuclear Kappa-B (NF-Kb) inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e ação antioxidante através da regulação do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) inibindo espécies reativas de oxigênio (ROS), respectivamente (Jiang et al., 2019; Kennedy-Feitosa et al., 2019).

O metabolito 1,8-cineole também demonstra potencial contra o câncer (Sampath et al., 2018), doenças cardiovasculares (Linghu et al., 2019), no tratamento da doença de Alzheimer (Paul et al., 2020), doenças digestivas (Murata et al., 2015), doenças respiratórias como bronquite (Fischer; Dethlefsen, 2013), asma (Worth; Dethlefsen, 2012) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Worth; Schacher; Dethlefsen, 2009), além de ter ação bactericida (Yin et al., 2020). No entanto, apesar de 1,8-cineole ter um importante potencial bioactivo, é de notar que tem baixa estabilidade, pelo que é necessário desenvolver formulações adequadas para aplicação posterior *in vivo* (Cai et al., 2020).

Assim, o *E. radiata* EO, cujo composto principal é 1,8-cineole, torna-se um ingrediente promissor a ser considerado na composição de formulações farmacêuticas como cremes, especialmente para verificar a possível ação cicatrizante em feridas dermatológicas, portanto, nesta pesquisa, foram desenvolvidos cremes baseados em 5%, 3% e 1,5% do *E. radiata* EO.

Formulações farmacêuticas destinadas à aplicação na superfície da pele podem ser úteis para proporcionar proteção, ou mesmo melhorar a circulação dentro da derme. Entretanto, cada formulação desenvolvida para uso humano deve ser submetida a avaliações de qualidade e adequação, que seguem diretrizes rígidas antes dos recursos da legislação (Hein et al., 2016).

Portanto, nesta pesquisa, o creme baseado em 5% da *E. radiata* EO foi submetido a partir de caracterizações físico-químicas a bioensaios *in vivo*, para verificar a viabilidade deste produto em favorecer a cura e sua possível compatibilidade para uso em humanos. Adicionalmente, a literatura enfatiza que formulações baseadas em 5% de EO são recomendadas para o tratamento de problemas agudos como dor e inflamação graves (Aromavida, 2021), e portanto, a priori, esta formulação é escolhida para iniciar testes *in vivo*. As outras formulações baseadas em 3% e 1,5% serão testadas em outro momento oportuno.

O creme elaborado, neste trabalho, com o *E. of E. radiata* é um produto interessante a ser desenvolvido devido à simplicidade da produção e à qualidade final do produto elaborado. Nas observações preliminares, em vidro de relógio, após centrifugação, da formulação baseada na *E. radiata* EO, durante 10 dias, é possível verificar um aspecto homogêneo característico de uma fase oleosa/quosa (O/W) de emulsão, sem a presença de grumos (Tabela 2, Figura 2). Na Tabela 3, foi mostrado que, em relação ao pH e densidade, não houve grandes variações entre formulações com diferentes porcentagens de *E. radiata* EO, e todas as formulações apresentaram caráter de pH ácido (3,82 - 3,90).

A pele humana tem um pH ligeiramente ácido (4,6 - 5,8), o que contribui para a proteção antimicrobiana na superfície da pele, por isso é importante verificar o pH dos diferentes produtos tópicos disponíveis no mercado, para não promover variações bruscas no pH natural da pele, que pode expor a pele a uma série de agentes agressivos, especialmente microorganismos (Pinto et al., 1997; Rodrigues, 1996; Rodrigues, 1995). No teste de estabilidade, observou-se que o creme com *E. radiata* EO cumpriu os critérios de avaliação do Guia de Estabilidade da ANVISA (2010), pois não houve alterações significativas na aparência, cor e odor e não houve variação nos valores obtidos para pH e densidade. "Os testes de estabilidade de produtos cosméticos visam determinar o comportamento das formulações durante meses ou anos, sujeitando-as a diferentes condições de armazenamento" (Coelho et al., 2016).

Após o desenvolvimento do gel cremoso baseado no *E. radiata* EO, foi realizada a avaliação do potencial de cicatrização deste produto em feridas dermatológicas infligidas na superfície cutânea dorsal de ratos *Wistar albino*. a formulação baseada em 5% de *E. radiata* EO foi escolhida para o desempenho primário desta análise biológica, poder cicatrizante, como pode ser visto nas Tabelas 1, 2, e 3. Geralmente, quanto maior a concentração de um extrato, possivelmente maior será a presença de seu composto principal e, conseqüentemente, de seu efeito biológico, porém, como essa avaliação não

é homogênea para todos os produtos naturais (Neto et al., 2020), é válido verificar em outro momento oportuno se o gel à base de creme de 1,5% e 3% de *E. radiata* EO apresenta efeito dose-resposta quando comparado aos resultados desse ensaio.

As crostas estiveram mais presentes nas lesões no 4º dia de avaliação, respectivamente, em 100% e 60% dos animais dos grupos B4 e E4 (Quadro 1). Nas lesões do 7º dia de avaliação, as crostas estavam igualmente presentes em todos os animais dos grupos C7, B7 e E7 (Quadro 2). Nas lesões do 14º dia de avaliação, as crostas estavam presentes, em maior número, em 80%, 100% e 40%, respectivamente, dos animais dos grupos C14, B14 e E14 (Quadro 3). Portanto, pode-se observar que durante o período de avaliação (0 a 14 dias), o grupo E (grupo experimental) do gel creme baseado em 5% da *E. radiata* EO estimulou a formação de crosta na ferida.

Neste grupo, a presença de uma menor quantidade de crosta foi detectada no 14º dia, pois a ferida dermatológica já se encontrava em níveis mais avançados de cicatrização. Segundo Branco Neto et al. (2006), a ferida é inicialmente preenchida por coágulo, fibrina e exsudado inflamatório, dando assim origem à crosta fibrina-leucócitos. Portanto, de acordo com esta premissa, quanto mais rápido for o estímulo para recrutar mediadores químicos da inflamação, bem como fatores de coagulação, mais rápido as outras etapas envolvidas no processo de cicatrização tendem a ser executadas.

Quanto ao edema, no Quadro 1, foi mais expressivo em 100% dos animais dos grupos B4 e E4. Nas lesões do 7º dia de avaliação, o edema estava igualmente presente em todos os animais dos grupos C7, B7 e E7 (Quadro 2). Nas lesões do 14º dia de avaliação, o edema esteve presente em maior grau, respectivamente em 80% e 20% dos animais dos grupos B14 e E14 (Quadro 3). Evidenciando desta forma que o grupo E que foi tratado com gel creme à base de 5% de *E. radiata* EO estimulou a formação de edema na ferida dermatológica, à semelhança do creme de Nebacetina, no entanto, ainda mostrou melhor desempenho, pois durante o 14º dia de avaliação, o grupo E mostrou uma redução significativa do edema, ou seja, demonstrando o potencial de resolução do evento inflamatório e propensão à cicatrização.

É evidente que, nesta pesquisa, o grupo E tratado com o gel creme à base de 5% da *E. radiata* EO, apresentou picos de edema semelhantes aos do grupo B, tratado com Nebacetina, durante o 4º e 7º dia de avaliação, tendo sido reduzido maciçamente para o grupo E, no 14º dia e estes achados estão de acordo com os resultados de Santos e Rao (2000) que, ao avaliar, durante 24 horas, o efeito de 1,8-cineole (10, 15 e 20 µL), composto principal da EO de *E. radiata*, na formação do edema demonstrou que este terpeno tem a capacidade de degranular mastócitos e conseqüentemente liberar aminas, histamina e serotonina e assim induzir edema local após injeção subplantar em ratos *Wistar albino*, tendo como pico de formação do edema 30 minutos a 2 horas após a injeção, caindo acentuadamente após 5 horas de administração, e esta queda significativa que pode ser devida a um estímulo anti-inflamatório, que os mesmos autores discutem três anos depois em Santos e Rao. (2000).

De forma semelhante a este trabalho, Santos e Rao (2000) avaliaram que 1,8-cineole, um composto importante do EO de *E. radiata*, reduziu significativamente o edema da pata em ratos. os autores relataram que o mecanismo pelo qual 1,8-cineole exerce sua ação anti-inflamatória não é claro, mas que provavelmente ocorre devido a uma inibição significativa na produção de citocinas (TNF α , IL1-b), leucotrieno B4, tromboxane B2 e prostaglandina E2, diminuindo a formação de mediadores inflamatórios.

Adicionalmente, Asanova et al. (2003) verificaram que 1,8-cineole extraído de *Artemisia cina* Berg, tem ação analgésica, antiinflamatória e anti-exsativa moderada em um modelo de edema (carragenina), in vivo utilizando ratos *Wistar albino*, e observaram que este composto, isoladamente, inibiu 30% do crescimento do edema em relação ao controle (aspirina), porém, quando os autores verificaram a ação da EO de *Artemisia cina* Berg. a ação foi comparável à da aspirina, levantando a hipótese de que o efeito terapêutico deste óleo essencial seja provavelmente devido à ação sinérgica do composto marjoritário, 1,8-cineole, com alguma outra combinação de triterpenoides. Assim, vale a pena refletir que os efeitos promissores do gel creme baseado em 5% do *E. radiata* EO, neste trabalho, provavelmente se devem tanto ao composto

principal quanto ao sinergismo entre os compostos bioquímicos presentes no EO.

Quanto à presença de infiltrado celular, no Quadro 1, foi detectável, em maior quantidade, respectivamente em 100% e 60% dos animais dos grupos C4 e E4. Nas lesões do 7º dia de avaliação, a presença de infiltrado celular continuou a ser detectável, em maior quantidade, em 100% dos animais dos grupos C7 e E7 e em apenas 40% dos animais do grupo B7 (Quadro 2). Nas lesões no 14º dia de avaliação, o infiltrado celular foi detectável, em maior quantidade, respectivamente em 80%, 100% e 40% dos animais dos grupos C14, B14 e E14 (Quadro 3).

Evidenciando dessa forma que o grupo E tratado com gel creme à base de 5% de *E. radiata* EO estimulou mais rapidamente a migração de mediadores químicos de inflamação na ferida dermatológica, em comparação ao creme de Nebacetina, bem como demonstrou resolução mais rápida da inflamação, pois durante o 14º dia de avaliação, o grupo e apresentou redução significativa do infiltrado celular em relação aos demais grupos, indicando o possível potencial da formulação à base de eucalipto no resultado do processo de cicatrização, situação que está de acordo com os achados da pesquisa de Santos et al. (2004) em que a capacidade de 1,8-cineole (400 mg/Kg) de promover ação anti-inflamatória, de reduzir o infiltrado de neutrófilos e de reduzir a detecção da enzima mieloperoxidase na colite induzida por ácido trinitrobenzenossulfônico em ratos (*Wistar albinius*), enfatizando assim o potencial de redução dos infiltrados celulares que possivelmente o *E. radiata* EO possui, já que seu composto principal é 1,8-cineole.

Da mesma forma, o trabalho de Juergens et al. (2004) também corroboram os resultados deste estudo, já que suas pesquisas mostraram que doses diárias de 1,8-cineole (200 mg às 8:00, 2:00 e 20:00 durante 12 semanas) em pacientes humanos diagnosticados com asma brônquica (32-75 anos de idade) diminuíram, infiltradas por linfócitos e monócitos, a produção de citocinas como TNF- α e IL-1 β , reforçando assim a hipótese de que o OE de *E. radiata* tem o potencial de inibir o processo inflamatório.

Quanto ao tecido de granulação, no Quadro 1, nas lesões do 4º dia de avaliação, 100% dos animais de todos os grupos C4, B4 e E4 apresentaram tecido imaturo, assim como nas lesões do 7º dia de avaliação (Quadro 2). Nas lesões do 14º dia de avaliação, respectivamente, 20% e 80% dos animais dos grupos C14 e E14 apresentavam tecido maduro, porém nenhum dos animais do grupo B14 apresentava tecido maduro (Quadro 3). Assim, revelando que a formulação baseada em 5% de *E. radiata* EO tem uma influência significativa na maturação dos tecidos e na estimulação precoce da cicatrização.

Tunel et al. (2016) também obtiveram resultados similares a esta pesquisa para avaliar o efeito do EO de *Alpinia Zerumbet*, Zingiberaceae, no processo de reparação tecidual *in vivo* (*Wistar albinius*), cuja composição é rica em 1,8-cineole, e observaram que este EO inibiu o processo inflamatório e atuou como modulador do processo inflamatório, acelerando eventos fisiopatológicos associados ao processo de reparação tecidual, como retração da área da ferida e maturação da reação ou tecido de granulação. Dado o acima exposto, o resultado de Tunel et al. (2016) acrescenta para legitimar os resultados desta pesquisa, o potencial de cicatrização vindo do gel creme baseado em 5% de *E. radiata* EO.

Quanto ao colágeno, no Quadro 1, nas lesões do 4º dia de avaliação, 100% dos animais dos grupos B4 e E4 apresentaram produção de fibras colágenas, porém, no grupo C4, 40% dos animais não produziram essas fibras. Nas lesões do 7º dia de avaliação, a maior produção de colágeno foi respectivamente em 80%, 60% e 60% dos animais dos grupos C7, B7 e E7 (Quadro 2). Nas lesões no 14º dia de avaliação, a maior expressão de colágeno foi observada no grupo E14, sendo observada em 60% dos animais, seguida pelo grupo C14 em 20% dos animais (Quadro 3). Pelo exposto, observou-se que a formulação baseada em *E. radiata* EO estimulou mais efetivamente a produção de fibras colágenas, quando comparada ao grupo que foi submetido ao creme de Nebacetina. Óleos essenciais ricos em terpenos, como 1,8-cineole, podem estimular a atividade pró-reparo tecidual através de um provável efeito estimulante nos fibroblastos e na rotação do colágeno tipo I, modelando o tecido original (Santos-Júnior, 2013).

De acordo com o critério de epitelização, no Quadro 1, nas lesões do 4º dia de avaliação, houve produção de epitélio,

respectivamente, em 40%, 60% e 100% dos animais dos grupos C4, B4 e E4. Nas lesões do 7º dia de avaliação, 100% dos animais dos grupos C7, B7 e E7 produziram epitélio (Quadro 2). Nas lesões do 14º dia de avaliação, a maior expressão foi detectada no grupo E14, com 20% dos animais apresentando epitelização completa (Quadro 3). O gel-creme à base de *E. radiata* EO estimulou a epitelização precoce do leito da ferida dermatológica quando comparado ao grupo submetido ao creme de Nebacetina. Após a formação de coágulos, formação de crosta, edema, recrutamento de mediadores químicos de inflamação, estabelecimento de tecido de granulação primária (invasão dos vasos sanguíneos, formação de tecido endotelial e fibroblastos e seus produtos como colágeno fibrilar, elastina, fibronectina, etc.), os fibroblastos, mais precisamente os miofibroblastos, presentes no tecido de granulação, contraem as paredes marginais da lesão, forçando a sobreposição e entrelaçamento das fibras colágenas, reduzindo a área de sangramento e facilitando a epitelização que levará ao fechamento das superfícies da lesão. lesão e que é iniciada pela migração das células epiteliais (queratinócitos) das margens da ferida (Oliveira e Dias, 2012). Segundo Santos-Júnior (2013), óleos essenciais ricos em terpenos podem estimular a atividade pró-reparação tecidual através da modulação da ação de fibroblastos e colágeno.

Quanto ao evento de sangramento, no Quadro 1, nas lesões do 4º dia de avaliação, em 100% dos animais de cada um dos grupos B4 e E4, foram evidenciados focos de sangramento. Nas lesões do 7º dia de avaliação, ocorreu hemorragia em 20%, 60% e 100% dos animais dos grupos C7, B7 e E7 (Quadro 2). Nas lesões do 14º dia de avaliação, nenhum evento hemorrágico foi observado nos animais do grupo E14, entretanto, 40% e 20% dos animais dos grupos C14 e B14 apresentaram hemorragia (Quadro 3). A ausência de foco hemorrágico em 100% dos animais do grupo submetido à formulação *E. radiata* EO, reforça a hipótese de que a presente formulação rica em vários terpenos, com ações biológicas potentes, tem um efeito provável de acelerar o processo de cura. Após a estruturação do tecido de granulação maduro e o processo de epitelização na ferida dermatológica, restabelece-se o fluxo sanguíneo e a oxigenação, desta forma o principal fator desencadeante da angiogênese é reduzido (Oliveira e Dias, 2012; Neto, 2003).

Em vista do acima exposto, pode-se refletir que a composição bioquímica da *E. radiata* EO possivelmente exerceu uma influência notável em favor do processo de cura in vivo neste trabalho. Adicionalmente, é também apropriado mencionar e enfatizar que os parâmetros físico-químicos do gel creme baseado em 5% de *E. radiata* EO, como o pH, também podem ter contribuído para o sucesso do processo de cura estudado nesta pesquisa. O pH de uma preparação para aplicação cutânea deve ser cuidadosamente observado, já que cada produto deve ter um pH compatível com a região do corpo onde é aplicado. A pele humana normalmente tem um pH médio de 5,5, que pode variar ligeiramente dependendo das diferentes áreas do corpo (Oliveira, 2009). O pH natural da pele provém das secreções das glândulas apócrinas e endócrinas (suor e sebo) que contêm enzimas bactericidas (lisozima), anticorpos e ácido láctico, o que dá à pele um valor de pH ácido (Mendes et al., 2016). O pH da pele pode variar de 4 a 6, dependendo da idade e da localização anatômica. Esta particularidade do pH da pele fornece uma barreira contra a proliferação de microorganismos e favorece os processos de reparação dos tecidos (Menoíta et al., 2014).

O processo de cicatrização compreende uma cascata de eventos complexos e sequenciais, entre estes eventos existem vários fatores que alteram o processo de cicatrização e um deles é a variação do pH das feridas. Em geral, o pH alcalino tem sido observado como uma indicação de um possível processo infeccioso e presente em feridas crônicas, conseqüentemente o pH ligeiramente ácido na maioria dos casos favorece o processo de cicatrização e aumenta as hipóteses de cicatrização (Farias et al., 2021). Na Tabela 3, o gel cremoso à base de *E. radiata* EO a 5% tinha um pH ácido de (3,82), que é compatível com o pH do leito da ferida cutânea nos modelos murinos.

Segundo Svensson e Wahlstrom (2017), as feridas com valores de pH entre 4,5-5,5 têm menores probabilidades de infecção e complicações. do pH da pele (4 a 6) e que o ambiente é mantido o mais invariável possível para o melhor processo de cicatrização. Neste estudo, o controle positivo, grupo B (bacitracina-zinco + sulfato de neomicina - Nebacetina), foi tratado com uma pomada com pH ácido, uma vez que a bacitracina-zinco tem um pH ácido (5.7) (Scogin et al., 1983) e neomicina tem

um grupo de amins, quanto mais amina menor o pH (Pub Chem, 2022) que visa precisamente não alterar o pH natural da pele (4 a 6) e favorecer o processo de cicatrização, assim como a formulação deste trabalho, grupo E (gel creme à base de 5% de *E. radiata* EO) que também tem um pH ácido.

O pH ligeiramente ácido estimula a quimiotaxia de macrófagos e leucócitos para o leito da ferida (Percival et al., 2016). A angiogênese também é favorecida em pH baixo, pois estimula a produção de citocinas e enzimas pró-angiogênicas que visam restaurar o suprimento de sangue em um tecido rompido (Lemos, 2008). Assim, o gel creme à base de *E. radiata* EO combina qualidades físico-químicas (pH, densidade, aparência, odor, cor) e uma composição bioquímica relevante, formada por diferentes terpenos, como 1,8-cineole que se destacam por importantes bioatividades, que se tornam oportunas para desencadear a cascata de eventos que culminam no processo de cicatrização dos tecidos, o que provavelmente contribuiu para os resultados observados na presente pesquisa.

O gel creme à base de *E. radiata* EO é um produto novo e ainda precisa de ser mais investigado. Portanto, são necessários mais estudos para melhor caracterizar e elucidar o potencial biológico desta formulação. Além disso, é necessário realizar testes antimicrobianos, abrangendo um espectro de cepas bacterianas, fúngicas e protozoárias, entre outras. Além disso, também é importante investigar o seu potencial toxicológico. Deve-se notar que existe a possibilidade do *E. radiata* EO ter outros efeitos biológicos e poder ser uma matéria-prima para várias tecnologias (na composição de pensos, adjunto de medicamentos já disponíveis no mercado, sabonetes antimicrobianos, entre outras possibilidades) tendo, portanto, um imenso potencial científico e tecnológico a ser explorado.

5. Conclusão

O processo de utilização de *E. radiata* EO na formulação de um creme provou ser viável, mantendo o odor característico do óleo. O creme mostrou boa compatibilidade com o O.E. de *E. radiata*, obteve adequada espalhabilidade, não apresentou alteração de cor, mantendo sua estabilidade constante na maioria dos testes realizados. O gel creme à base de 5% de *E. radiata* EO, neste trabalho, demonstrou o potencial de estimular e favorecer o processo de cura *in vivo* em ratos *Wistar albino*, onde vasos recém-formados começam a diminuir, reduzindo, assim, os focos de sangramento.

Neste sentido, pesquisas inovadoras complementares e adicionais são necessárias visando o aprimoramento e otimização no desenvolvimento de bioprodutos e bioprocessos referentes aos efeitos cicatrizantes em feridas dermatológicas e, desta forma, favorecer um melhor bem-estar e elevar a higidez no processo de recuperação de pacientes assistidos.

Referências

- Ali, B. et al. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5 (8), 601-611.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2010). Guia para a realização de estudos de estabilidade. Resolução - RE nº 01, de 29 de julho de 2010.
- Aromavida. (2021). Como calcular o número de gotas e a concentração da sua formulação? Disponível em: <https://www.aromavidarp.com.br/blog/como-calcular-o-numero-de-gotas-e-a-concentracao-da-sua-formulacao->> Acesso em 31 de maio de 2022.
- Asanova, Z. K. et al. (2003). Biological activity of 1, 8-cineole from levant wormwood. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 37 (1), 28-30.
- Branco neto, M. L. C. et al. (2006). Avaliação do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebenthifolius Raddi*) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, Supl., 2, 15-20.
- BRASIL, Ministério da Saúde. (2019). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, 1. (6ª ed.).
- Cai, Z. M. et al. (2020). 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application. *Journal of Asian Natural Products Research*, 23(10), 938-954.
- Chakrabarti, S. et al. (2018). Aspects of Nanomaterials in Wound Healing. *Current Drug Delivery*, 16 (1), 26-41.
- Capetti, F. et al. (2020). Bio-Guided Fractionation Driven by In Vitro α -Amylase Inhibition Assays of Essential Oils Bearing Specialized Metabolites with Potential Hypoglycemic Activity. *Plants (Basel)*, 9 (9), 1242.

- Coelho, K. D. et al. (2016). Desenvolvimento e avaliação da estabilidade e capacidade antioxidante de uma formulação em gel contendo o extrato das folhas de goiabeira (*Psidiumguajava L.*). *Biomotriz*, 10 (1), 152-170.
- Duan, H. et al. (2014). Elevated [CO₂] does not ameliorate the negative effects of elevated temperature on drought-induced mortality in *Eucalyptus radiata* seedlings. *Plant, Cell & Environment*, 37 (7), 1598–1613.
- Farias, R. C. et al. (2021). Capítulo 1: A influência do pH no processo de cicatrização de feridas. Medicina: Aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 4. Atena Editora, 33p.
- Filomeno, C. A. (2016). Composição química e atividade inseticida de óleos essenciais de espécies de myrtaceae contra *Plutella xylostella* e *Rhyzopertha Dominica*. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.
- Fischer, J. & Dethlefsen, U. (2013). Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind Trial. *Cough*, 9 (1), 25.
- Gaspar, S. et al. (2019). Effectiveness on hospital-acquired pressure ulcers prevention: a systematic review. *International Wound Journal*, 16 (5), 1087-1102.
- Hao, X. Y. et al. (2017). Topical phenytoin for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2 (2), 36p.
- Hein, L.; Lullmann, H. & Mohr, K. (2016). Farmacologia: texto e atlas. (7ed.). Artmed.
- Jesus, J. G. et al. (2021). Elaboration of topical pharmaceutical formulas using essential oil extracted from lemongrass. *Brazilian Journal of Development*, 7 (3), 21800-21815.
- Jiang, Z. et al. (2019). The Essential Oils and Eucalyptol From *Artemisia vulgaris L.* Prevent Acetaminophen-Induced Liver Injury by Activating Nrf2–Keap1 and Enhancing APAP Clearance Through Non-Toxic Metabolic Pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 10, 1-15.
- Juergens, U. R. et al. (2004). Antiinflammatory activity of 1,8-cineole (eucalyptol) in bronchial asthma: a double blind placebo-controlled Trial. *Respiratory Medicine*, 7 (3), 256-257.
- Kennedy-Feitosa, E. et al. (2019). Eucalyptol promotes lung repair in mice following cigarette smoke-induced emphysema. *Phytomedicine*, 55, 70-79.
- Leal, E. R. et al. (2017). Ação cicatrizante da nanopartícula de prata com norbixina em queimaduras. *ConScientiae Saúde*, 16 (2), 241-248.
- Lemos, Q. T. (2008). Angiogênese e fibrose hepática experimental. Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz. Doutorado em Biologia Celular e Molecular. 86p.
- Linghu, K. G. et al. (2019). 1,8-Cineole Ameliorates LPS-Induced Vascular Endothelium Dysfunction in Mice via PPAR- γ Dependent Regulation of NF- κ B. *Frontiers in Pharmacology*. 10, 1-11.
- Mendes, B. R. et al. (2016). Avaliação crítica do pH dos sabonetes infantis. *Jornal de Pediatria*, 92 (3), 290-295.
- Menoita, E.; Seara, A. & Santos, V. (2014). Plano de Tratamento dirigido aos Sinais Clínicos da Infecção da Ferida. *Journal of Aging & Innovation*, 3 (2), 62-73.
- Mulyaningsih, S. et al. (2011). Antibacterial activity of essential oils from *Eucalyptus* and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. *Pharm. Biol.*, 49, 893–899.
- Murata, S. et al. (2015). 1,8-Cineole Ameliorates Steatosis of Pten Liver Specific KO Mice via Akt Inactivation. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (6), 12051-12063.
- Murphree, R. W. (2017). Impairments in Skin Integrity. *Nursing Clinics of North America*, 52 (3), 405-417.
- Nishimura, H. et al. (1979). Essential oil of *Eucalyptus* as reproductive biomass. *Koen Yoshishu Koryo, Terupen Oyofu Seiyu Kagaku Nikausura Toronkai*, 23, 195-197.
- Neto, A. A. P. et al. (2020). Bioatividade de óleos essenciais e extratos vegetais no controle de doenças causadas por *Phytophthora nicotianae* em solanáceas. *Summa Phytopathol.*, 46 (3), 267-272.
- Neto, J.C.L. (2003). Considerações sobre a cicatrização e o tratamento de feridas cutâneas em equinos em 2003. Online. Disponível na internet <http://br.merial.com/pdf/arquivo8.pdf>
- Oliveira, A. Z. M. (2009). Desenvolvimento de formulações cosméticas com Ácido hialurônico. Dissertação de Mestrado em Tecnologia Farmacêutica. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 100p.
- Oliveira, I. V. P. M. & Dias, R. V. C. (2012). Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. *Acta Veterinaria Brasilica*, 6 (4), 267-271.
- Otsuka, H. et al. (1974). Studies on anti-inflammatory agents. Anti-inflammatory screening by fertile egg method. *Yakugaku Zasshi*, 94, 796-801.
- Paul, K. et al. (2020). Is 1,8-Cineole-Rich Extract of Small Cardamom Seeds More Effective in Preventing Alzheimer's Disease than 1,8-Cineole Alone?. *Neuromolecular Medicine*, 22 (1), 150-158.
- Percival, T. L. et al. (2016). Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of Ph. *Crítico Rev Microbiol.*, 42 (2), 293-309.
- Pinto, P. et al. (1997). Definição de critérios de avaliação dos efeitos sobre a superfície cutânea de cremes hidratantes: I – análise após uma aplicação. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 47 (1), 23-34.

- Pub Chem. (2022). Neomycin. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Neomycin>> Acesso em 03 de março de 2022.
- Rodrigues, L. (1995). A. Avaliação biofísica da superfície cutânea: indicadores fisiológicos da funcionalidade epidérmica. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 45 (1), 52-59.
- Rodrigues, L. (1996). Bioengenharia cutânea: novas perspectivas sobre a fisiologia da pele. *Cosmetics & Toiletries*, 8 (4), 51-55.
- Sampath, S. et al. (2018). Bioactive compound 1,8-Cineole selectively induces G2/M arrest in A431 cells through the upregulation of the p53 signaling pathway and molecular docking studies. *Phytotherapy*, 46, 57-68.
- Sánchez, G. et al. (2016). Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 7 (7), 1-34.
- Santos, F. A. et al. (2004). 1,8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic damage in rats on acute TNBS-Colitis. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 579-584.
- Santos, F. A. & Rao, V. S. N. (2000). Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essentials oils. *Phytotherapy Research*, 14, 240-244.
- Santos-Júnior, L. (2013). Avaliação do efeito do óleo essencial da *Alpinia zerumbet*, Zingiberaceae no processo cicatricial após tenotomia parcial no tendão do calcâneo de ratos [Dissertação]. Aracaju: Universidade Tiradentes.
- Scogin, A. D.; Baldwin, T. O. & Gennis, R. B. (1983). Studies on the complex formed between bacitracin A and divalent cations. *Biochimica et Biophysica Acta*, 742, (1), 184-188.
- Slawomirski, L.; Aaraaen, A. & Klazinga, N. (2017). The Economics of Patient Safety: Stengthening a Value-Based Approach to Reducing Patient Harm at National Level. OECD Health Working Papers, N°. 96, Paris, France: OECD Publishing.
- Svensson, E. & Wahlstrom, E. (2017). Monitoring pH in wounds The possibilities of textiles in healthcare. *Gothenburg, Linné*. 95p.
- Tibiriça, C. L. et al. (2020). Antimicrobial activity of Melaleuca essential oil and its incorporation into a mucocutaneous cream. *Revista Fitos*, 14 (1), 26-37.
- Tunel, F. M. S. et al. (2016). Avaliação do efeito do óleo essencial da *Alpinia Zerumbet*, Zingiberaceae no processo de reparo tecidual em modelo murino. Anais 2016: 18ª Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes. "A prática interdisciplinar alimentado a Ciência". 1-4.
- Worth, H. & Dethlefsen, U. (2012). Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: a placebo-controlled, double-blind Trial. *Journal of Asthma*, 49 (8), 849-853.
- Worth, H; Schacher, C. & Dethlefsen, U. (2009). Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind Trial. *Respiratory Research*, 10 (1), 69.
- Yin, C. Y. et al. (2020). Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis. *British Journal of Pharmacology*, 177 (9), 2042-2057.