

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS NA FORMA DE
ETOSSOMAS, CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL EXTRAÍDO DE
FOLHAS E RAMOS *MELALEUCA ALTERNIFOLIA*, COM
POTENCIAL ATIVIDADE CICATRIZANTE:
DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-
QUÍMICA E MORFOLÓGICA**

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Coordenadoria de Fomento à Pesquisa - Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-
Graduação

Nome Mariana Carla Criscuolo da Costa Carvalho Vidigal

Apoio: *PIVIC Mackenzie*

Prof. Dr. Marcelo Guimarães

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Unidade acadêmica e/ou Programa de Pós-graduação do Orientador

<10408799@mackenzista.com.br>
<marcelo.guimaraes@mackenzie.br>

Resumo

Feridas crônicas comprometem a qualidade de vida e motivam o desenvolvimento de alternativas tópicas com melhor desempenho antimicrobiano e cicatrizante. Etossomas (vesículas fosfolipídicas contendo etanol) são candidatos promissores para veiculação cutânea por modularem o estrato córneo e favorecerem a permeação/deposição de ativos. Este trabalho teve como objetivo sintetizar etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil, TTO) e realizar sua caracterização físico-química e morfológica. As formulações foram avaliadas por DSC/TGA (comportamento térmico) e MEV (morfologia). Os termogramas mostraram perfil predominantemente amorfo (ausência de T_m) e endotermias de baixa temperatura compatíveis com volatilização/plastificação, além de decomposição principal em faixa típica para sistemas orgânicos sob aquecimento, sem deslocamento relevante atribuído ao TTO. As micrografias indicaram domínios de aparência esférica e aglomerados pós-liofilização, achado comum em sistemas vesiculares e que orienta o ajuste de redispersão. Em conjunto, os dados sustentam a viabilidade etossomal para veicular TTO e justificam a continuidade do estudo com DLS/potencial zeta, FTIR (encapsulamento/interações), TGA-FTIR, além de incorporação em veículos tópicos modelo e ensaios in vitro de liberação e atividade antimicrobiana/cicatrizante.

Palavras-chave: etossomas; *Melaleuca alternifolia*; tea tree oil; sistemas vesiculares; cicatrização.

Abstract

Chronic wounds compromise quality of life and motivate the development of topical alternatives with better antimicrobial and healing performance. Ethosomes (phospholipid vesicles containing ethanol) are promising candidates for cutaneous delivery as they modulate the stratum corneum and favor the permeation/deposition of active ingredients. This work aimed to synthesize ethosomes loaded with *Melaleuca alternifolia* essential oil (tea tree oil, TTO) and perform their physicochemical and morphological characterization. The formulations were evaluated by DSC/TGA (thermal behavior) and SEM (morphology). The thermograms showed a predominantly amorphous profile (absence of T_m) and low-temperature endotherms compatible with volatilization/plasticization, in addition to main decomposition in a typical range for organic systems under heating, with no relevant shift attributed to TTO. The micrographs indicated

spherical-appearing domains and clusters post-lyophilization, a common finding in vesicular systems that guides the adjustment of redispersion. Together, the data support the ethosomal feasibility for delivering TTO and justify the continuation of the study with DLS/zeta potential, FTIR (encapsulation/interactions), TGA-FTIR, as well as incorporation into model topical vehicles and *in vitro* assays for release and antimicrobial/healing activity.

Keywords: ethosomes; *Melaleuca alternifolia*; tea tree oil; vesicular systems; wound healing

1. INTRODUÇÃO

Um dos problemas frequentes na saúde da população nos dias de hoje é o total de pessoas afetadas pelo processo de lentificação da cicatrização, seja este por motivos de envelhecimento, estresse, falta de nutrição adequada ou de doenças autoimunes, como por exemplo a diabetes e o lúpus. Esse fator de lentificação do processo cicatrizante pode ser chamado de ferida crônica, uma lesão cutânea que demora a cicatrizar e pode perdurar por diversas semanas se não tratada da forma correta.

Em 2011, Maria Waidman e colaboradores realizaram um estudo a respeito do cotidiano e da saúde mental da pessoa que vive com ferida crônica, de forma a averiguar o impacto que esta condição possui física e mentalmente no dia a dia. Pôde-se concluir que, além de impactar relações familiares e o estado de saúde mental, também atrapalha o cotidiano gerar empecilhos ao realizar tarefas fáceis. Ademais, há também o julgamento externo da sociedade devido ao que é considerado belo e aceitável, assim fazendo com que a autoestima de pessoas com esses problemas decaía devido à comentários maldosos (WAIDMAN, *et al*, 2011).

A qualidade de vida de pessoas com ferida crônica sofre impacto, uma vez que a ferida constante e não tratada ocasiona em dor, odor, presença de exsudato e grande duração da lesão. Por isso, a necessidade de um tratamento adequado, rápido e contínuo se faz de extrema importância (DE OLIVEIRA; *et al*, 2019).

Regularmente a via de aplicação mais utilizada para tratamento de feridas na pele é a via cutânea, a qual depende bastante de mecanismos cutâneos que auxiliem na melhor permeação de fármacos ou drogas pela pele, além de melhorarem a adesão do paciente ao tratamento. Uma vez liberadas pelos medicamentos tópicos e transdérmicos aplicados sobre a pele, as substâncias ativas têm o objetivo de permear as camadas da pele, porém, por ser uma barreira natural do organismo,

o desenvolvimento de sistemas que consigam atravessar essas camadas têm sido um desafio (SAWAMURA; FRANCO, 2004).

Etossomas são nanopartículas maleáveis compostas por fosfolipídeos, etanol e água, sendo não invasivas e eficientes fatores de penetração na pele, funcionando como ótimo sistema de liberação de fármacos (*drug-delivery system*). O etanol presente nessas nanopartículas, devido ao seu caráter fluidificante ao interagir com os lipídeos, faz com que a penetração através da membrana lipídica das células seja facilitada, alcançando as camadas mais profundas da pele (VERMA; PATHAK, 2010).

A *Melaleuca alternifolia*, uma espécie australiana também conhecida como *Tea tree*, é uma planta altamente relacionada a medicina, tendo seu uso documentado desde 1930, ano em que MacDonald, um pesquisador, relatou no *Australian Dental Journal* as propriedades antissépticas da planta. A partir do final da década de 80, iniciaram-se os estudos para analisar as propriedades do óleo essencial de Melaleuca, e por consequência, a análise de seus compostos (KULMANN, 2018).

As propriedades antisséptica e antimicrobianas da Melaleuca auxiliam na proteção de feridas, dessa forma tornando mais difícil a contaminação e infecção. Ela também é reconhecida por acelerar o processo de cicatrização, auxiliando na regeneração da pele (DA SILVA; et al, 2019).

O desenvolvimento de nanopartículas com extratos e/ou óleos essenciais de vegetais tem sido cada vez mais explorado, sendo uma opção mais sustentável no mercado, além de se aproveitar da fácil permeabilidade e ação desses sistemas na liberação de fármacos (*drug-delivery system*) nas áreas nas quais se deseja o efeito farmacológico (PELLEGRINO; 2019). Os etossomas, por facilmente penetrarem a pele, garantem maior eficiência que partículas como os lipossomas, sendo mais seguros que outras nanopartículas e podendo ser incorporados em várias formas farmacêuticas (géis, cremes, etc) (CARVALHO, 2018).

A *Melaleuca alternifolia* possui ação cicatrizante e antimicrobiana, sendo uma planta com grande potencial de estudo focado em seu óleo essencial, o qual é muito utilizado como anti-inflamatório e no combate aos microrganismos patógenos. Sua ação cicatrizante é bem documentada (DA SILVA; et al, 2019).

O intuito deste trabalho foi avaliar a taxa de sucesso na síntese de etossomas e o sucesso na combinação com o óleo essencial de Melaleuca, que funciona como componente ativo. A partir dos resultados, espera-se que os etossomas formados auxiliem na formulação de novos produtos

cicatrizantes, diminuindo efeitos adversos e aumentando a permeação cutânea. Assim, pessoas que possuem feridas crônicas poderão ter proteção à ferida, enquanto o processo de cicatrização é acelerado.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral:

- Desenvolver e sintetizar um sistema de liberação de fármacos (*drug-delivery system*) eficaz na forma de etossomas contendo óleo essencial de folhas e ramos de *Melaleuca alternifolia* para aplicação futura em produtos com potencial cicatrizante e antisséptico.

1.1.2 Objetivos Específicos:

- Caracterizar físico-química e morfológicamente as estruturas dos etossomas desenvolvidos.
- Avaliar a viabilidade de incorporação do sistema de liberação de fármacos (*drug-delivery system*) desenvolvido em formulações de medicamentos sob a forma de diversas formas farmacêuticas.
- Integrar os resultados para ajustar a formulação e estabelecer limites de processo visando desempenho, estabilidade e segurança.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Melaleuca alternifolia*

A *Melaleuca alternifolia* (Figura 1) é a espécie mais utilizada e mais importante do gênero *Melaleuca*, sendo comum seu uso terapêutico no formato de óleo essencial, o TTO (*Tea Tree Oil*), composto principalmente de terpinen-4-ol, responsável pelas suas características medicinais. O TTO é muito empregado em tratamentos anti-inflamatórios, imune-estimulantes, anti-infecciosos, entre outros (DA SILVA; et al, 2019).

Figura 1. *Melaleuca alternifolia*



Fonte: <https://www.easeme.co.uk/product/tea-tree-melaleuca-alternifolia/>

De acordo com a 7ª edição da Farmacopeia Brasileira, o seu óleo essencial é extraído utilizando folhas e ramos terminais através da técnica de hidrodestilação, processo composto de um destilador, um condensador e um separador, no qual partes da planta estão em contato com a água fervente, submersas ou não. O óleo essencial e a água evaporada são separadas através do condensador, seguindo em direções opostas no separador, porém podendo haver resíduos do óleo na água, flutuando em sua superfície (BUSATO; et al, 2014)

Este óleo é muito utilizado como antisséptico tópico, uma vez que possui propriedades antimicrobianas bem documentadas e ações anti-inflamatórias (DE GROOT; SCHIMDT, 2016).

Além dessas aplicações, sua eficácia em relação a cicatrização da pele é comprovada pela literatura (DA SILVA; et al, 2019) e o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* tem sido utilizado em diversas pesquisas que tenham como foco a cicatrização cutânea. Na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, realizou-se um teste de cicatrização em feridas cutâneas de ratos, onde ela pôde concluir que a utilização do óleo nanoestruturado de *Melaleuca* influenciou na rápida eliminação da crosta da ferida, além de acelerar o processo de reepitelização, evidenciando que o processo de cicatrização fora acelerado (VENCATO, 2012).

2.2 Nanotecnologia farmacêutica

A utilização de nanopartículas e/ou nanomateriais tem sido muito frequente em diversos projetos nos dias de hoje. Muitos profissionais optam por sua utilização devido à sua capacidade de reduzir a toxicidade sistêmica de fármacos, proteger moléculas vulneráveis à degradação, possibilidade de liberação controlada do fármaco, possibilidade de alteração do sabor do fármaco e redução de efeitos adversos. Por possuírem maior área superficial de contato, isso auxilia a

absorção do fármaco pelo tecido alvo, aumentando também a taxa de dissolução, assim fazendo com que se tornem uma importante alternativa para a fabricação de diversos medicamentos e produtos cosméticos (ZANETTI-RAMOS; CRECZYNSKI-PASA, 2007).

A respeito de sua permeabilidade na pele, há diversos tipos de nanopartículas que podem ser utilizadas, entre elas estão as nanopartículas metálicas, as nanoemulsões, as nanopartículas poliméricas, lipossomas, etossomas, entre outros. O fármaco penetra na pele a partir da composição da nanopartícula escolhida para o produto que será desenvolvido, que irá possibilitar a permeação de substâncias pela pele ao hidratar a camada mais externa da pele ou alterar sua estrutura lipídica. A hidratação da pele favorece seus mecanismos fisiológicos, permitindo a interação das partículas de água do nosso corpo com a do fármaco, enquanto a estrutura lipídica da pele pode ser alterada ao interagir com potenciadores como álcoois, os quais se misturam com os lipídeos ou induzem a abertura de poros, permitindo assim a passagem e moléculas polares. (GONÇALVES, 2014).

Lipossomas são nanopartículas comumente utilizadas nas vias dérmica e transdérmica devido à sua capacidade de interação com as membranas das células, facilitando permeabilidade. Estas nanopartículas têm capacidade de incorporar substâncias lipo e hidrossolúveis, permitindo a liberação controlada de substâncias ativas, possibilitando sua libertação no alvo pretendido (GONÇALVES, 2014). Ademais, etossomas são um tipo específico de lipossomas, tendo seu diferencial na presença de etanol, o que facilita a permeabilidade através da interação com os lipídeos da estrutura, fornecendo fluidez à estrutura (SAWAMURA; FRANCO, 2004).

Tais etossomas são compostos por etanol, fosfolipídeos e água, além do fármaco ou droga utilizado em sua composição, e se apresentam como vesículas maleáveis, permitindo o alcance às camadas mais profundas dos tecidos alvos do fármaco ou droga. Devido ao seu efeito fluidificante nos lipídios da pele, além da deformação da camada lipídica, há facilitação da penetração da estrutura na pele, aumentando a possibilidade de absorção de princípios ativos (CARVALHO, 2018).

3. METODOLOGIA

3.1 Obtenção de etossomas contendo óleo essencial de Melaleuca

O desenvolvimento das nanopartículas foi realizado no Laboratório Semi Industrial do curso de Farmácia, bem como no Laboratório de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas, seguindo os seguintes protocolos:

O óleo essencial, obtido a partir da hidrodestilação de fragmentos de ramos terminais e folhas da planta *Melaleuca alternifolia*, foi adquirido no mercado e teve seu laudo analisado para constatação de qualidade. Em seguida, dissolveu-se a mistura de aproximadamente 0,330g de óleo essencial com aproximadamente 0,600g de lecitina de soja em clorofórmio, obtendo uma solução que foi submetida à rotoevaporação até a remoção do solvente. Reidratou-se o filme lipídico em solução de etanol 30% e submeteu-se o material resultante à agitação constante, em seguida levando esta substância ao ultrassom por 30 minutos para facilitar a formação de nanopartículas. Logo após, dividiu-se o líquido resultante em mini tubos com tampa e levou-se ao freezer -80 °C, deixando para congelar por dois dias. Por fim, liofilizou-se os tubos e armazenaram-se estes para análise (CÂNDIDO, 2016).

3.2 Caracterização físico-química e morfológica dos etossomas sintetizados

As análises de caracterização das nanopartículas foram realizadas em parceria com os laboratórios do MackGraphe e seguiram os seguintes protocolos:

3.2.1 Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Calorimetria Exploratória Diferencial analisa a diferença de temperaturas entre os componentes de um sistema controlado. Esta técnica é aplicada para avaliar a interação dos etossomas com o óleo essencial de *Melaleuca* e relacionando com uma reação endotérmica ou exotérmica (BERNAL, 2002).

Foi transferida uma quantidade da amostra ao porta-amostra adequado, registrando a curva de DSC, que indica temperatura x fluxo de calor. A variação de entalpia é determinada através da área de curva (ANVISA, 2019).

3.2.2 Caracterização por Termogravimetria (TGA)

A termogravimetria é uma técnica empregada para estudar o comportamento das substâncias quando submetidas à altas temperaturas, assim permitindo a análise da variação de massa em determinada temperatura em função do tempo. A partir desta informação, os etossomas serão avaliados de forma a verificar o seu perfil de degradação (STORPIRTIS, *et al*, 2009; PELLEGRINO, 2019).

Inicialmente, foi obtida a curva do ensaio em branco (porta-amostra vazio). Em seguida, uma quantidade da amostra foi transferida ao porta-amostra e foi empregado o aquecimento de

10°C/minuto até atingir 600°C, registrando a curva termogravimétrica (TG), que indica temperatura x massa percentual da amostra. Dessa forma, identifica-se a temperatura inicial e final da perda de massa (ANVISA, 2019).

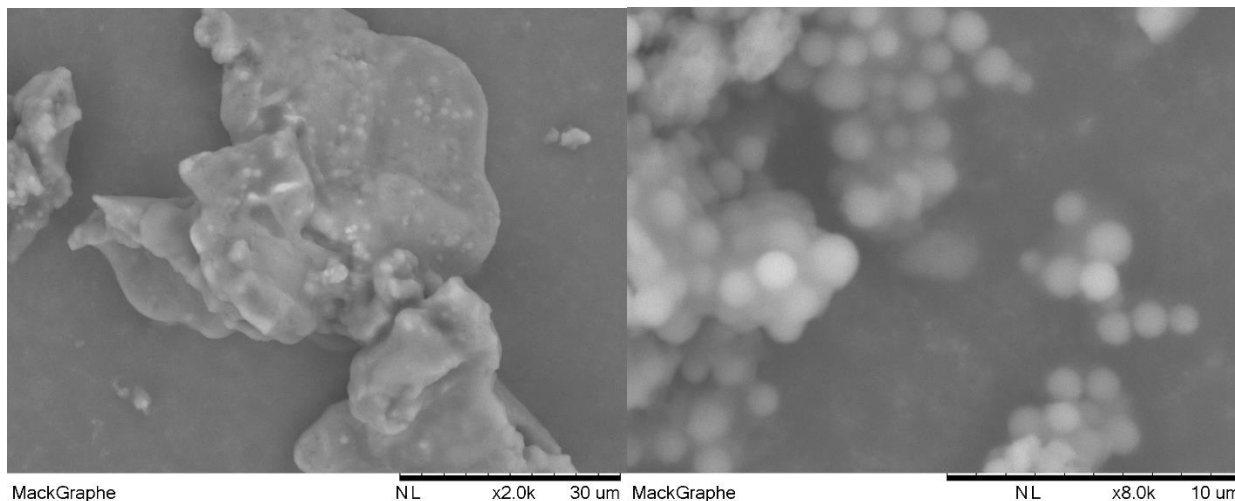
3.2.3 Caracterização por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Será empregado a análise da Microscopia Eletrônica de Varredura, método utilizado para análise estrutural de partículas, podendo auxiliar também na identificação de seu tamanho e forma. Esta prática é possível através da utilização de um microscópio eletrônico de varredura, no qual um feixe de elétrons incide sobre a amostra, assim fazendo com que haja excitação eletrônica a qual gera um potencial eletrônico que será visualizado. Ao analisar uma amostra, o aparelho MEV gera uma imagem tridimensional, geralmente com o aumento variando de 10 a 100.000x (KUMADA, 2021).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

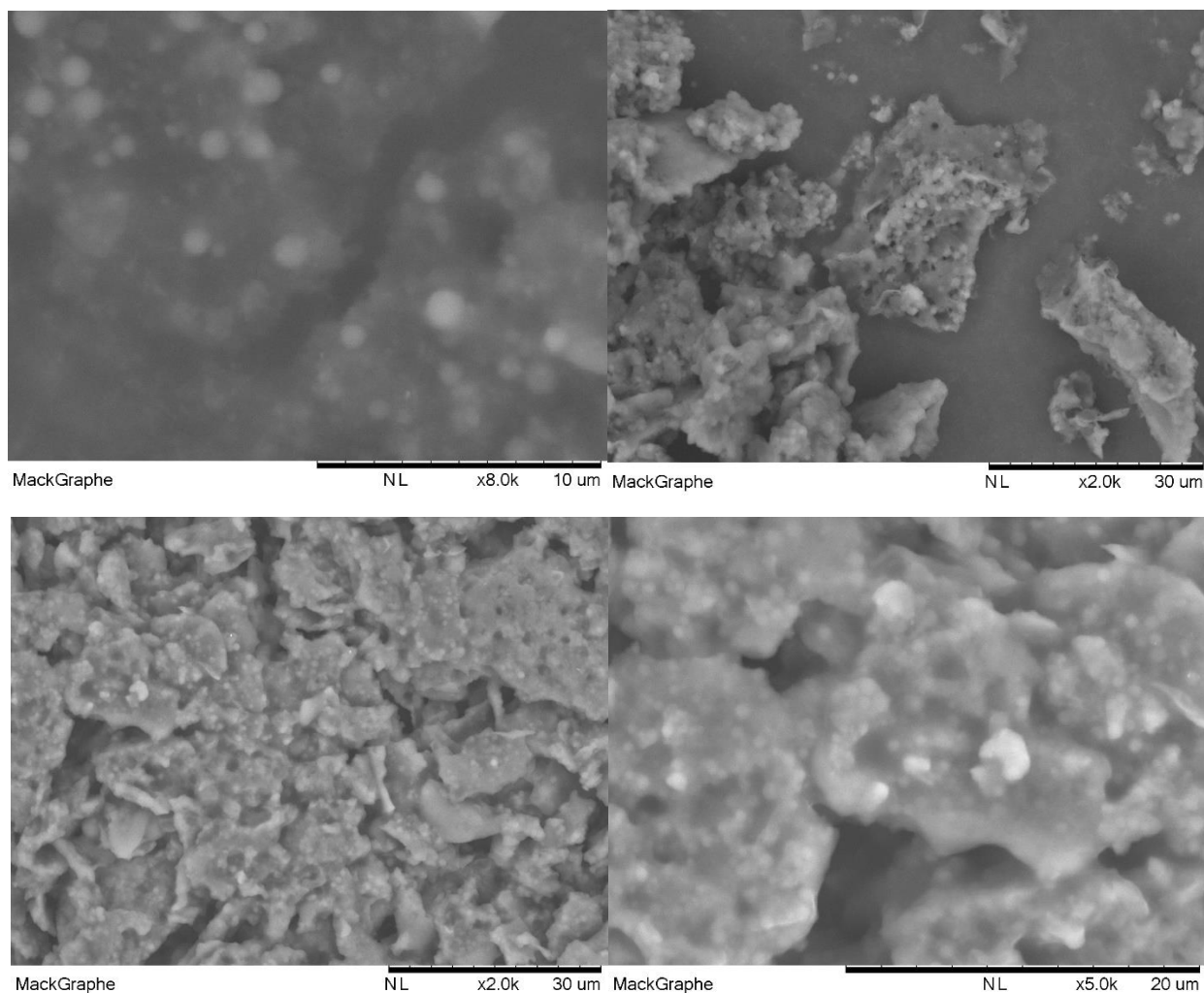
4.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Foram adquiridas micrografias em 2000×, 5000× e 8000× (10 campos por amostra) dos etossomas sem e com óleo de *Melaleuca alternifolia*, cobrindo áreas representativas. Nas Figuras 2 e 3 (etossomas sem ativo), observam-se domínios de contorno predominantemente esférico e aglomerados/coalescências pós-secagem, por vezes com aspecto de “filme” envolvendo conjuntos de partículas.

Figuras 2 e 3. Amostra de etossomas sem princípio ativo

Fonte: Autores

Já nas Figuras 4 a 7 (etossomas com ativo), o padrão morfológico se mantém, com aglomeração levemente mais pronunciada. Em ambos os casos, as micrografias são compatíveis com vesículas que perdem água/etanol na secagem e se aproximam por colapso de membranas — fenômeno comum em sistemas vesiculares lipídicos liofilizados sem proteção crioscópica adequada; por isso, estruturas de tamanho aparente menor que 10 µm vistas no MEV devem ser interpretadas como aglomerados micrométricos, e não como o tamanho individual das vesículas. A confirmação do tamanho nanométrico e da distribuição do tamanho das partículas de um lote serão obtidos após a realização de análises que requerem técnicas em suspensão (p. ex., DLS para diâmetro hidrodinâmico/PDI e potencial zeta) e, quando possível, microscopia sem artefatos de secagem (ex.: cryo-TEM). Esses achados estão de acordo com a literatura sobre etossomas (vesículas fosfolipídicas com etanol que favorecem deposição/permeação) e reforçam a necessidade de otimizar a redispersão e testar crioprotetores (sacarose, trealose, lactose e manitol) na liofilização para minimizar blocos/filmes e preservar a arquitetura vesicular.

Figuras 4, 5, 6 e 7. Amostra de etossomas com princípio ativo

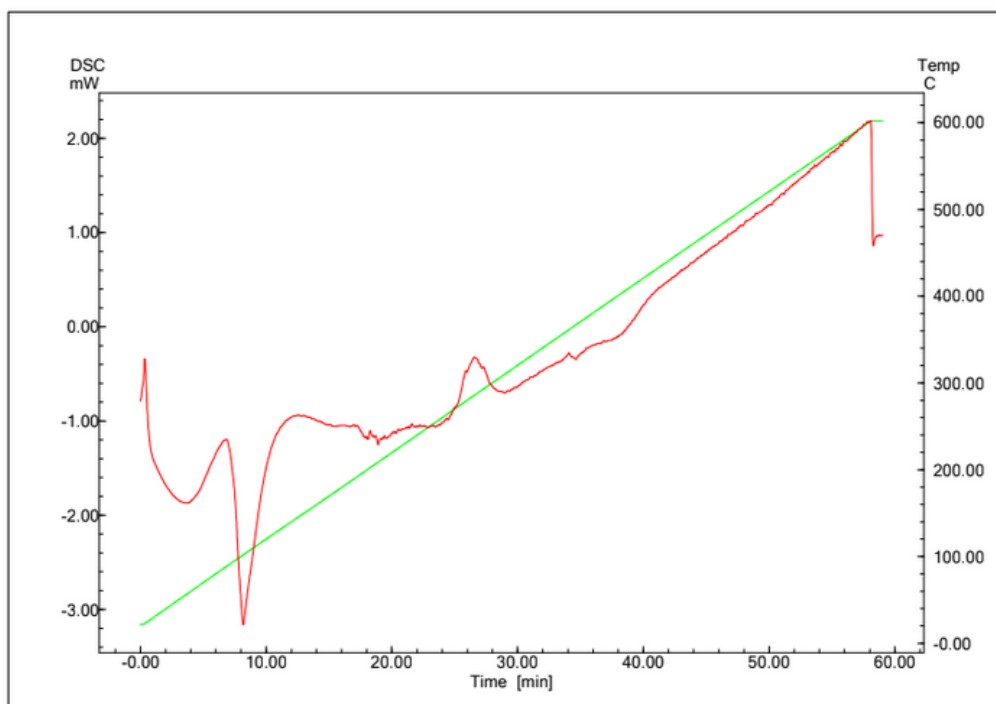
Fonte: Autores

4.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Nos termogramas foram adotadas as convenções Endo↓/Exo↑. No Gráfico 1 (DSC – amostra sem ativo) observam-se endotermias de baixa temperatura próximas a 50°C e 170°C, compatíveis com volatilização/plastificação remanescente do preparo e da secagem. Em temperaturas mais altas, surgem exotermias discretas em temperatura ao redor de 200°C e muito próximas a 600°C, atribuíveis a rearranjos/degradação; não há pico de fusão (T_m : fusão da fração cristalina), reforçando comportamento majoritariamente amorfo. Convém notar que eventos muito próximos ao topo do programa (ao redor de 600 °C) podem incluir contribuição de deriva de

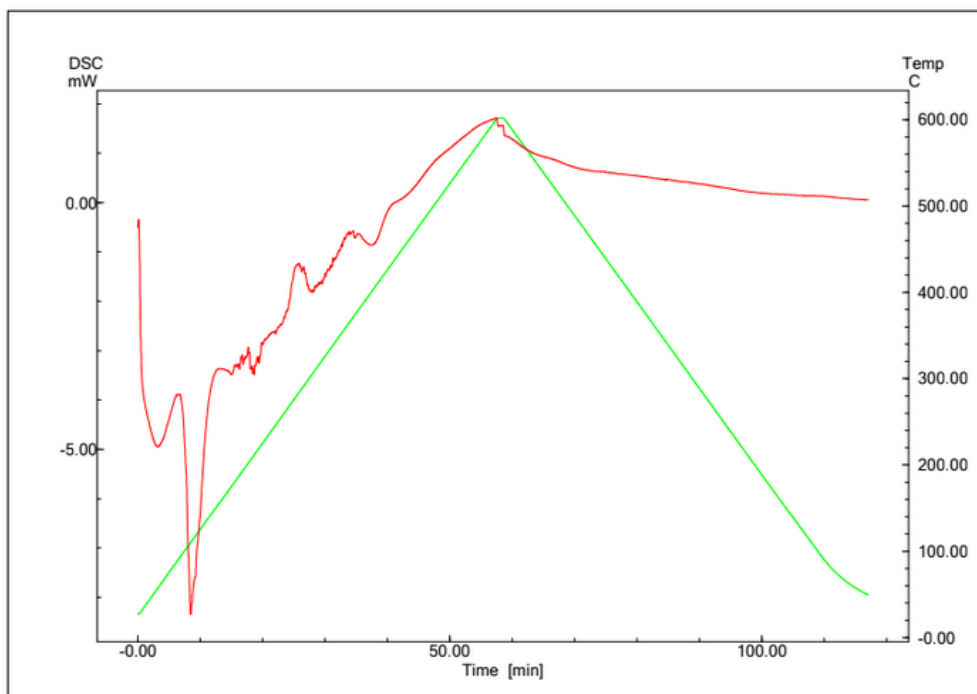
baseline ou processos de degradação avançada; por isso, para as próximas análises será recomendado limitar a $T_{\text{máx}}$ ao necessário para o objetivo analítico. Verificou-se uma mudança discreta de linha de base na faixa de 150–250°C, compatível com a transição vítrea (T_g) da fração amorfa do sistema. Entende-se por T_g , a passagem da fase amorfa de um material de um estado vítreo (rígido) para borrachoso (mais móvel).

Gráfico 1. Análise de DSC da amostra sem ativo



Fonte: autores

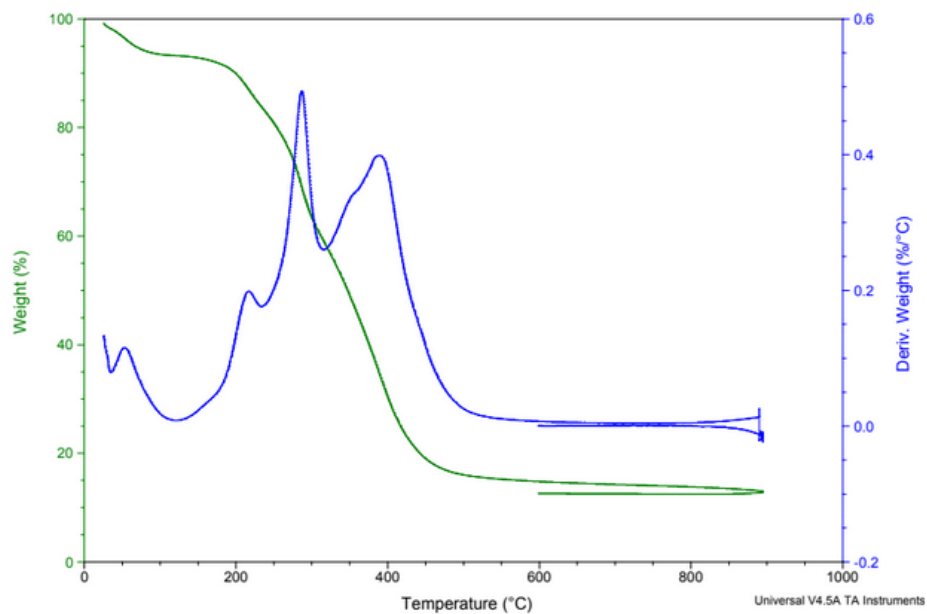
No Gráfico 2 (DSC – amostra com ativo), o padrão global se mantém, porém com endotermias mais intensas ao redor de 6 °C e cerca de 220°C, indicando maior fração de voláteis e/ou efeito plastificante do óleo. Também aparecem exotermias ao redor de 300°C e próximo a 600°C, coerentes com rearranjos/degradação associados à presença do ativo. Em ambas as amostras, a T_g é sugerida por mudança sutil de *baseline* entre 150–250 °C (parcialmente mascarada pelas endotermias iniciais), sem T_m detectável ao longo do aquecimento.

Gráfico 2. Análise de DSC da amostra com ativo

Fonte: autores

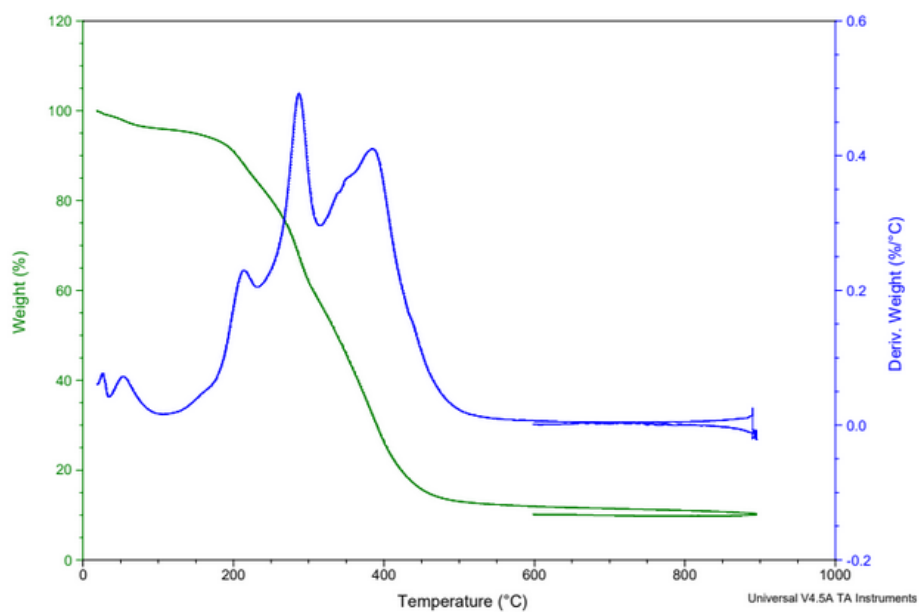
4.3 Análise Termogravimétrica (TGA)

No Gráfico 3 (TG – amostra sem ativo) identifica-se um ombro inicial em cerca de 50–120°C (perda de umidade/voláteis), seguido da decomposição principal ao redor de 225–450°C, com pico de DTG (Tmax) ao redor de 300°C; após aproximadamente 450 °C, a curva tende a platô com resíduo carbonáceo ao final (12–15 % da massa inicial).

Gráfico 3. Análise de TG da amostra sem ativo

Fonte: autores

No Gráfico 4 (TG – amostra com ativo) o perfil é globalmente semelhante, com Tmax ao redor de 300°C e maior perda acumulada até a faixa principal - coerente com maior teor de voláteis e participação do ativo nas rotas de degradação.

Gráfico 4. Análise de TG da amostra com ativo

Fonte: autores

A integração DSC–TGA (Gráficos 1 a 4) permite concluir que a incorporação do óleo de *Melaleuca alternifolia* não altera de modo significativo a faixa de degradação térmica dominante do sistema (DTG ao redor de 280–300°C), mas intensifica as endotermias de baixa temperatura (volatilização/plastificação) e introduz exotermias discretas ao redor de 300–400°C. Em termos práticos, as formulações permanecem termicamente adequadas para processos/armazenamento em faixas muito inferiores às de degradação (recomendando-se < 200–220 °C e controle de umidade). Para consolidar a interpretação, sugerem-se: segunda corrida de DSC após pré-secagem (N₂), e TGA-FTIR para identificação dos voláteis e produtos de decomposição; adicionalmente, a correlação com DLS (tamanho hidrodinâmico) e FTIR (encapsulamento/interações) fortalece a discussão sobre o estado amorfo, o efeito do óleo e os limites de processo da plataforma etossomal.

5. CONCLUSÃO

Os resultados integrados de DSC, TGA e MEV indicam que os etossomas (nanopartículas constituídas por fosfolipídeos e etanol), com e sem óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, apresentam comportamento majoritariamente amorfo (ausência de T_m) e perfil térmico semelhante entre as formulações, com T_{max} na faixa de cerca de 280–300°C. A presença do óleo intensificou endotermias em baixa temperatura, compatíveis com maior teor de voláteis e/ou plastificação, sem deslocar de forma relevante a temperatura característica da decomposição principal. As micrografias de MEV mostram domínios de aparência esférica e aglomeração pós-secagem, efeitos comuns em sistemas vesiculares lipídicos liofilizados, sendo dois acontecimentos favoráveis para sugerir possibilidade de estabilidade favorável das amostras.

Em resumo, os resultados mostram que os etossomas são uma boa opção para veicular o óleo de *Melaleuca*. Como próximos passos, sugere-se: (a) confirmar a quantidade de óleo que está realmente dentro das vesículas e como ele interage com elas (por exemplo, com FTIR e medindo a eficiência de encapsulamento); (b) diminuir a aglomeração e melhorar a redispersão, testando crioprotetores e ajustando os parâmetros do processo. (c) repetir as análises em triplicata. Em síntese, os resultados obtidos até o momento e as técnicas complementares já definidas delineiam um cenário promissor para os etossomas com óleo de *Melaleuca* e, com a sequência de testes programada, há alta probabilidade de resultados exitosos em breve.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Volume II – Plantas Medicinais, 7a ed. Brasília: ANVISA, 2024. Disponível em:

<https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/11975>. Acesso em 30 jul. 2025.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, É. T. G. **Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC**. Química Nova, v. 25, p. 849-855, 2002.

BUSATO, N. V.; SILVEIRA, J. C.; DA COSTA, A. O. S.; DA COSTA JUNIOR, E. F. **Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor**. Ciência rural, v.44, n.9, p.1574-1582, 2014.

CÂNDIDO, T. M. **Segurança e eficácia antioxidante pré-clínica e clínica de etossomas contendo rutina de orientação de uso cosmético**. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

CARVALHO, L. P. **Nanotecnologia aplicada à dermocosmética**. 2018. Dissertação de Mestrado.

DA SILVA, L. L.; DE ALMEIDA, R.; VERÍCIMO, M. A.; DE MACEDO, H. W.; CASTRO, H. C. **Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) Uma revisão de literatura**. Brazilian Journal of health review, v. 2, n. 6, p. 6011-6021, 2019.

DE GROOT, A. C.; SCHMIDT, E. **Essential Oils: Contact Allergies and Chemical Composition**. CRC Press, Capítulo 5.83, p.809-824, 2016.

DE OLIVEIRA, A. C.; ROCHA, D. M.; BEZERRA, Sandra M. G.; ANDRADE, E. M. L. R.; DOS SANTOS, A. M. R.; NOGUEIRA, L. T. **Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas**. Acta Paulista de enfermagem, v. 32, p. 194-201, 2019.

GONÇALVES, J. C. **Nanotecnologia aplicada à pele**. Lisboa, 2014.

KUMADA, M. Y. **Nanocápsulas de poli n-butil cianoacrilato contendo triiodotironina (T3) com potencial emprego em tratamento do hipotireoidismo: desenvolvimento, síntese e caracterização físico-química e morfológica**. Universidade Presbiteriana Mackenzie, XVII Jornada de Iniciação Científica, 2021

KULMANN, I. S. **Preparação e caracterização físico-química de nanopartículas poliméricas contendo metronidazol e óleo de melaleuca co-encapsulados**. Dissertação (Mestrado em Ciência Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguai, Uruguai, 2018.

PELLEGRINO, L. H. C. **Desenvolvimento, síntese e caracterização de etossomas contendo *Thitonia diversifolia***. XV Jornada de Iniciação Científica, 2019.

SAWAMURA, A. M. S.; FRANCO, S. L. **Sistemas terapêuticos transdérmicos**. Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar, v.8, n.1, p. 40-47, 2004.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI M. N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A., 2009.

VENCATO, M. de Souza. **Atividade da melaleuca em nanocápsula e nanoemulsão na recuperação de feridas cutâneas de ratos**. Salão de Iniciação Científica, 2012.

VERMA, P.; PATHAK, K. **Therapeutic and cosmeceutical potencial of ethosomes: an overview**. *Agricultural policy paper*, v.1, n.3, p.274, 2010.

WAIDMAN, M. A. P.; ROCHA, S. C.; CORREA, J. L.; BRISCHLIARI, A.; MARCON, Sonia S. **O cotidiano do indivíduo com ferida crônica e sua saúde mental.** Texto & Contexto-Enfermagem, v. 20, p. 691-699, 2011.

ZANETTI-RAMOS, B. G.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. **O Desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.89, p.99-105, 2007.