



## Uso de gomas naturais para obtenção de emulsões de óleo de camomila pretendidos para aplicação cutânea

Laiene Antunes Alves\*, Giovanna Araujo de Moraes Trindade\*, Raul Edison Luna Lazo\*\*, Alexandre de Fátima Cobre\*, Roberto Pontarolo\*, \*\*, Luana Mota Ferreira\*, \*\*

\*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

\*\*Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

\*Autor para correspondência e-mail: [luanamota@ufpr.br](mailto:luanamota@ufpr.br)

### KEYWORDS

Gel-creme  
Matricaria chamomilla L.  
Polissacarídeos

### PALAVRAS-CHAVE

Gel-cream  
Matricaria chamomilla L.  
Polysaccharides

**Resumo:** Gomas naturais, como goma gelana e goma carragena, são usadas em formulações farmacêuticas pela sua ação espessante, estabilizante e gelificante. Assim, o trabalho teve por objetivo preparar emulsões semissólidas a base de gomas naturais para incorporação do óleo de camomila, com a pretensão de uso em distúrbios cutâneos. As formulações foram preparadas a partir da emulsão entre uma fase oleosa, composta por álcool cetosteárilico, álcool cetosteárilico etoxilado, vitamina E e óleo de camomila, e uma fase aquosa contendo propilenoglicol, goma gelana (F1) ou goma carragena (F2), EDTA, conservante e água. As formulações foram avaliadas em relação ao seu pH, densidade, espalhabilidade, ensaio reológico, análise de infravermelho e teste de centrifugação. O pH permaneceu na faixa ácida, sendo  $5,05 \pm 0,05$  para F1 e  $4,77 \pm 0,26$  para F2. A densidade apresentou-se dentro da faixa recomendada pela ANVISA, para ambas as formulações. No teste de espalhabilidade houve aumento da área espalhada à medida que o peso foi aplicado, com F2 ( $12,65 \pm 1,02 \text{ mm}^2/\text{g}$ ) apresentando melhor capacidade de espalhamento que F1 ( $10,25 \pm 1,5 \text{ mm}^2/\text{g}$ ). As formulações se comportaram como fluidos não-Newtonianos com característica viscoelásticas. A análise de infravermelho mostrou similaridades entre as formulações, destacando bandas de estiramento em torno de  $3500 \text{ cm}^{-1}$  relacionadas às hidroxilas nas gomas. No teste de centrifugação, F2 apresentou separação de fases, sugerindo instabilidade. As emulsões à base de gomas naturais mostraram que a goma gelana possuiu melhores características e estabilidade em comparação à goma carragena, sendo mais promissora para aplicação na pele.

### Use of natural gums to obtain chamomile oil emulsions intended for application

**Abstract:** Natural gums, such as gellan and carrageenan gum, are used in pharmaceutical formulations for their thickening, stabilizing, and gelling action. Thus, the aim of the work was to prepare semisolid emulsions based on natural gums to incorporate chamomile oil, with the aim of using them for skin disorders. The formulations were prepared from the emulsion between an oily phase, composed of cetostearyl alcohol, ethoxylated cetostearyl alcohol, vitamin E, and chamomile oil, and an aqueous phase containing propylene glycol, gellan (F1) or carrageenan gum (F2), EDTA, preservative and water. The formulations were evaluated in relation to their pH, density, spreadability, rheological test, infrared analysis, and centrifugation test. The pH remained in the acidic range, being  $5.05 \pm 0.05$  for F1 and  $4.77 \pm 0.26$  for F2. The density remained within the range recommended by ANVISA for both formulations. In the spreadability test, there was an increase in the spread area as the weight was applied, with F2 ( $12.65 \pm 1.02 \text{ mm}^2/\text{g}$ ) appearing to have a better spreading capacity than F1 ( $10.25 \pm 1.5 \text{ mm}^2/\text{g}$ ). The formulations behaved like non-Newtonian fluids with viscoelastic characteristics. Infrared analysis showed similarities between the formulations, highlighting stretching bands around  $3500 \text{ cm}^{-1}$  related to hydroxyls in the gums. In the centrifugation test, F2 showed phase separation, suggesting instability. The emulsions based on natural gums showed that gellan gum had better characteristics and stability compared to carrageenan gum, being more promising for application to the skin.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



## Introduction

As gomas naturais são substâncias extraídas de exsudatos vegetais, sementes, algas marinhas e microorganismos, sendo utilizadas em formulações farmacêuticas devido as suas características como agentes espessante, estabilizante e gelificante (AHMAD *et al.*, 2019; AMIRI *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2020). As gomas são excipientes naturais, frequentemente preferidos aos polímeros sintéticos por serem inertes, biocompatíveis, biodegradáveis, ecologicamente corretos, abundantemente disponíveis na natureza e baratos (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). As propriedades espessantes bem estabelecidas das gomas também têm sido exploradas para a produção de plataformas farmacêuticas para vias tópicas (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Elas são compostas essencialmente por cadeias hidrofílicas ramificadas ou lineares de carboidratos de alto peso molecular, que podem ser constituídas por unidades monossacarídicas unidas por ligações glicosídicas. Dado seu caráter hidrofílico, as gomas podem ser solúveis em água ou absorver água, formando uma dispersão viscosa (SALARBASHI; TAFAGHODI, 2018; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Em geral, as gomas de origem linear formam soluções mais viscosas do que as de mesmo peso molecular ramificadas, sendo comumente usadas na indústria alimentícia como agentes ligantes e espessantes (SILVA *et al.*, 2020). As gomas ramificadas formam géis com facilidade e são altamente estáveis, visto que as ramificações impedem que ocorram interações intermoleculares (MOHAMMADINEJAD *et al.*, 2020; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Considerando as formulações semissólidas, o gel-creme tem sido apresentado como uma nova forma farmacêutica e tem despertado interesse por combinar as propriedades emolientes do creme e aspecto não oleoso do gel. O gel-creme é em uma forma cosmética/farmacêutica classificada com uma emulsão constituída por uma elevada porcentagem de fase aquosa e baixa quantidade de conteúdo oleoso (CHORILLI *et al.*, 2006; VINÍCIUS *et al.*, 2019). A fase aquosa, é composta por um polímero formador de gel e doador de viscosidade, e a fase oleosa, constituída de ceras e emolientes leves. As gomas, são capazes de formar soluções viscosas em meio aquoso em baixas concentrações sendo úteis como polímeros formadores de gel e excipientes promissores para preparação deste tipo de formulação (MOHAMMADINEJAD *et al.*, 2020; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

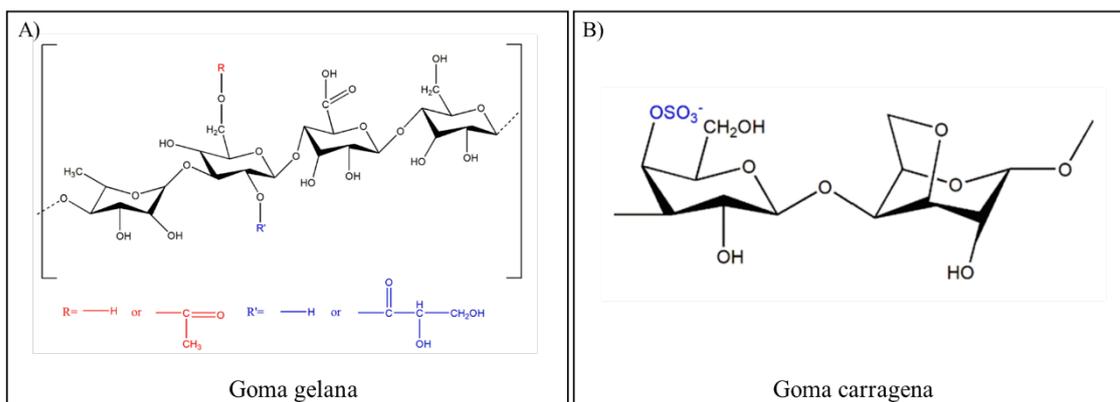
A goma gelana (Figura 1A) é obtida por fermentação em cultura da *Pseudomonas elodea*. É um hidrocolóide multifuncional com uma série de aplicações: geleificante, texturizante, estabilizante e formador de filmes (HISHAMUDDIN; RAZALI; AMIN, 2022; OSMAŁEK; FROELICH; TASAREK, 2014; ZIMMERMANN *et al.*, 2021). Tem diversas utilizações na área biomédica, principalmente devido ao seu processamento em géis transparentes resistentes à ação enzimática e ao estresse ácido, apresentando excelente resistência ao calor. Foi aprovada para uso em produtos alimentícios pela *Food and Drug Administration* (FDA) e também estudada como um potencial material ativo para curativos de feridas (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

A goma carragena (Figura 1B) foi inicialmente explorada como agente espessante para produção de alimentos; no entanto, é atualmente utilizado em vários campos, como a indústria farmacêutica, devido às suas propriedades gelificantes, emulsificantes e estabilizantes (SARI *et al.*, 2020). É obtida de vários gêneros de algas vermelhas da classe *Florideophyceae* e pode ser classificada com base no teor de sulfato na sua estrutura, fonte de extração e solubilidade em carragena *lambda*, *kappa* e *iota*, sendo as duas últimas mais utilizadas no campo farmacêutico (CAMPO *et al.*, 2009; SARI *et al.*, 2020). É utilizada para preparar inúmeras formulações farmacêuticas, incluindo formas farmacêuticas sólidas e semissólidas para aplicação tópica (por exemplo, filmes poliméricos e hidrogéis) (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Os óleos vegetais, têm despertado o interesse farmacológico de alguns setores da indústria farmacêutica devido a sua abundância na natureza e apresenta diversos efeitos farmacológicos (MENEZES *et al.*, 2018). Nesse sentido, o óleo de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) possui diversos constituintes responsáveis por suas propriedades bioativas. O bisabolol e camazuleno, por exemplo, apresentam atividade anti-inflamatória e antialérgica, o que possibilita atribuir ação calmantes aos produtos obtidos a partir desta planta (MIHYAOUI *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2011). Diante do exposto, este trabalho teve por objetivo preparar emulsões semissólidas para incorporação do óleo de camomila, com a pretensão de uso em distúrbios cutâneos, e estudar a goma gelana e carragena como agentes formadores de gel.



Figura 1 - Estrutura química da goma gelana (A) e carragena (B).



Fonte: Adaptado de (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

## Materiais e métodos

### Materiais

A goma gelana *low acil* (lote: OL7709A) e goma carragena-*kappa* (lote: SK30025824), foram gentilmente doadas pela indústria CP Kelco Brasil. O álcool cetosteárilico (lote: 959/20) e o álcool cetosteárilico etoxilado (lote: 615/21) foram adquiridos da Delaware (Porto Alegre, Brasil). O óleo de camomila (lote: 4662) utilizado é da marca Distriol Comércio de Insumos Ltda, e foi adquirido na Emporio Figueira Produtos Naturais LTDA. A vitamina E (lote: BF20230201) e o Nipaguard® (lote: DEG4545822) são fabricados e distribuídos pela Engenharia das Essências Ltda (São Paulo, Brasil). O EDTA (*Ethylenediamine tetraacetic acid* - Ácido Etilenodiamino Tetra-acético) Sal Dissódico Dihidratado P.A (lote 17735) foi adquirido da Neon (São Paulo, Brasil) e o propileno glicol P.A (Para Análise; lote:720) pertence a marca VETEC (Rio de Janeiro, Brasil).

### Preparo das emulsões

As formulações foram preparadas a partir da emulsificação de duas fases (Tabela 1). Uma oleosa que foi levada ao aquecimento à 70°C até completa fusão dos componentes; e uma fase aquosa, utilizando goma gelana (F1) ou goma carragena (F2), que foi aquecida à 75°C. Após solubilização, verteu-se a fase aquosa na fase oleosa sob constante agitação até atingir temperatura ambiente (25 °C), em seguida, adicionou-se o óleo de camomila e Nipaguard®. Na sequência, ajustou-se o peso final com água e as formulações foram armazenadas em embalagens plásticas em temperatura ambiente. Formulações sem o óleo também foram preparadas para fins comparativos (F1-B e F2-B).

Tabela 1 – Constituintes e concentrações de cada componente das formulações.

Fases	Componentes	Concentração (%)
Fase oleosa	Álcool Cetosteárilico etoxilado	3,0
	Álcool Cetosteárilico	5,0
	Óleo de Camomila	3,0
	Vitamina E	0,2
Fase aquosa	Goma (gelana – F1 ou carragena – F2)	0,5
	EDTA	0,1
	Propilenoglicol	5,0
	Nipaguard®	0,3
	Água q.s.p	100

Nota: EDTA: *Ethylenediamine tetraacetic acid* - ácido etilenodiamino tetra-acético; F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; q.s.p.: quantidade suficiente para.



### **Análise microscópica**

As formulações foram visualizadas logo após o preparo em microscópio óptico (OPTON), em um aumento de 10 vezes, para avaliação da presença de cristais ou outros fenômenos de instabilidade. Para isso, uma quantidade de cada formulação foi adicionada em uma lâmina e coberta com uma lamínula, e posteriormente analisada no microscópio.

### **Determinação do potencial hidrogeniônico (pH)**

Para avaliação do pH preparou-se uma solução à 10% das formulações em água e mediu-se em pHmetro (MS TECNOPON) previamente calibrado.

### **Densidade**

Para determinar a densidade absoluta pesou-se aproximadamente 10 g de cada formulação e determinou-se o volume ocupado em uma proveta (BRASIL, 2004). Para o cálculo utilizou-se a Equação 1.

$$\text{Equação 1: } d=m/V$$

Onde d= densidade, m= massa e V= Volume

### **Determinação de espalhabilidade**

Para determinar o perfil e o fator de espalhabilidade utilizou-se o método das placas paralelas (RIGO *et al.*, 2012). Para isso, uma placa de vidro com um orifício central foi posicionada sob um papel milimetrado, onde a amostra foi posteriormente adicionada. Após, retirou-se a placa com orifício central e sobre a amostra foi adicionada uma placa de vidro com seu peso pré-determinado e, após 1 minuto, determinou-se com auxílio do papel milimetrado, a área do círculo formado (Equação 2). Esse processo foi repetido com novas placas com intervalos de 1 minuto até cessar a espalhabilidade da formulação. O fator de espalhabilidade foi calculado pela (Equação 3).

$$\text{Equação 2: } E_i = (d^2 \cdot \pi) / 4$$

Onde,  $E_i$ = espalhabilidade da amostra e d= diâmetro médio

$$\text{Equação 3: } FE = E_i (\text{mm}^2) / \text{Esforço Limite (g)}$$

### **Análise reológica**

A análise reológica foi realizada com o intuito de identificar o comportamento de fluidez, elasticidade e viscosidade das emulsões e para isso utilizou-se aproximadamente 6 g das formulações em reômetro rotativo (Discovery HR10). A dinâmica oscilatória foi determinada com uma faixa de frequência angular de 0,1 – 1000 rad/s, com uma tensão constante de  $1 \times 10^{-6}$  MPa.

### **Análise de infravermelho**

Para determinar a composição química das formulações estas foram submetidas a espectroscopia de infravermelho. Os espectros de infravermelho foram obtidos na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  com 24 varreduras, realizando a leitura de 15 amostras de cada formulação. Para a análise, empregou-se um espectrômetro com transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy* - FT-IR), da marca Bruker, modelo Alpha-T FT-IR, com módulo de Reflectância Total Atenuada (*Attenuated total reflectance* - ATR). O módulo foi limpo com metanol ao final de cada leitura. Após a obtenção dos espectros, utilizou-se o modelo quimiométrico exploratório de componentes principais (*Principal Component Analysis* - PCA), o qual foi desenvolvido no software MATLAB 7 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) e o PLS-Toolbox 4 do grupo Eigenvector research (Washington, USA). Previamente à análise foram testados diferentes pré-processamento, buscando reduzir ruídos e melhor organizar os dados para o modelo. Na sequência, aplicou-se o modelo e os



componentes principais foram escolhidos usando o critério de autovalor (do em inglês, *eigenvalue*), que consiste em plotar um gráfico de autovalores *versus* o número de componentes principais, onde o número de componentes principais é escolhido de acordo com maior variância acumulada (DE FÁTIMA COBRE *et al.*, 2022; SUREK *et al.*, 2022). Por fim, foi plotado o gráfico de *scores* para discriminar e classificar as amostras.

### Avaliação da estabilidade física

A fim de determinar a estabilidade física das formulações, estas foram submetidas ao teste de centrifugação (SILVA *et al.*, 2019). Para isso, aproximadamente 10 g de cada formulação foi colocada em tubos de plástico e levadas a centrífuga (EPPENDORF 5702 R), por 15 minutos a uma velocidade de rotação de 3.500 rpm. Após o teste, as formulações foram avaliadas visualmente em relação a presença de fenômenos de instabilidade, como separação de fases.

### Análise estatística

Os dados foram obtidos em triplicata e expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Os dados foram comparados estatisticamente através de teste *t* de Student e análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias seguido de pós-teste de Tukey, utilizando programa estatístico GraphPad Prism<sup>®</sup> versão 8. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

## Resultados e Discussão

### Preparo das formulações

As formas farmacêuticas de aplicação tópica têm sido exploradas cada vez mais, por proporcionarem uma maior quantidade no ativo no local de ação, bem como conforto na aplicação pelo paciente. Diante disso, estudar o melhor perfil tecnológico de uma formulação de uso na pele torna-se relevante, buscado um aspecto agradável, toque suave, fácil espalhabilidade e consistência adequada. Neste trabalho, duas gomas naturais foram estudadas como agentes formadores de gel para a obtenção de emulsões de óleo de camomila, visando uma aplicação em feridas cutâneas. As gomas são polissacarídeos de obtenção natural que têm despertado interesse da indústria cosmética e farmacêutica, por serem excipientes multifuncionais, além de biodegradáveis e com baixa toxicidade (AHMAD *et al.*, 2019; AMIRI *et al.*, 2021; MOHAMMADINEJAD *et al.*, 2020; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Foi possível preparar formulações com goma gelana e goma carragena, na concentração de 0,5%, comprovando a capacidade destes polissacarídeos em formar dispersões viscosas em baixas concentrações, como relatado na literatura (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Logo após o preparo, as formulações apresentaram coloração levemente amarelada, com aspecto homogêneo e brilhoso, sem presença de separação de fase ou grumos, sugerindo uma boa incorporação do óleo de camomila no semissólido.

### Caracterização das formulações: análise microscópica, pH e densidade

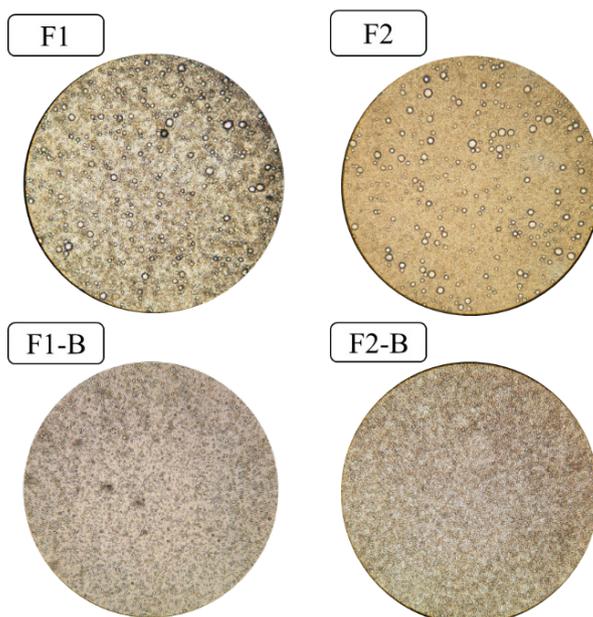
Na Figura 2 estão apresentadas as imagens da microscopia óptica das emulsões, onde nas formulações F1 e F2 pode-se observar a presença de gotículas do óleo de camomila, enquanto as formulações brancas (F1-B e F2-B), ou seja, sem a presença do óleo de camomila, apresentam-se apenas como um emaranhado de polímero, devido a rede polimérica do gel formado pelas gomas quando em presença de água.

A qualidade dos produtos cosméticos pode ser comprometida pela presença de reações químicas que acarretam fenômenos de instabilidade (SILVA *et al.*, 2019). Uma análise importante para prever alterações químicas na formulação, é a determinação do pH. No caso de emulsões formuladas com óleos vegetais, uma diminuição no valor do pH pode ser decorrente da hidrólise dos ésteres de ácidos graxos, gerando ácidos graxos livres. Estes reduzem o valor do pH das formulações, podendo interferir na estabilidade das emulsões frente a diferentes condições de armazenagem (ÉRICO MARTINI, 2005; LETÍCIA STRECK, 2013; MASMOUDI *et al.*, 2005). Além disso, o pH final das



emulsões pode exercer influência na extensão de ionização dos componentes da interface (ÉRICO MARTINI, 2005).

**Figura 2** - Imagens da microscopia óptica das formulações semissólidas de óleo de camomila à base de goma gelana (F1) e goma carragena (F2). Formulações sem a presença do óleo foram avaliadas para fins comparativos (F1-B e F2-B).



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

Conforme apresentado na Tabela 2, os valores de pH encontrados na formulação contendo goma gelana foi de  $5,05 \pm 0,05$  e enquanto o gel-creme contendo goma carragena foi de  $4,77 \pm 0,26$ . Houve diferença significativa entre os valores de pH das formulações F1 e F1, bem como da F1-B e F2-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ).

**Tabela 2** – Resultados de pH, densidade e fator de espalhabilidade nas formulações de gel-creme à base de gomas gelana ou carragena contendo óleo de camomila.

Formulações	pH	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	Fator de espalhabilidade (mm <sup>2</sup> /g)
F1	$5,05 \pm 0,05^*$	$0,98 \pm 0,05$	$10,25 \pm 1,50^{* \#}$
F1-B	$5,20 \pm 0,22^@$	$0,99 \pm 0,07$	$12,09 \pm 0,33$
F2	$4,77 \pm 0,26$	$1,02 \pm 0,04$	$12,65 \pm 1,02$
F2 - B	$4,65 \pm 0,21$	$1,02 \pm 0,03$	$13,22 \pm 1,26$

Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila. \*significa diferença estatística entre F1 e F2 (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ); # significa diferença estatística entre F1 e F1-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ); @significa diferença estatística entre F1-B e F2-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a faixa de pH compatível com produtos para a pele é de 5,0 a 5,5 (BRASIL, 2004). Sendo assim, nota-se que a formulação com goma gelana, apesar de ter pH levemente ácido ainda se encontra em uma faixa compatível com a pele, ao passo que a formulação com goma carragena precisaria de ajustes. O pH das formulações



é um fator com grande importância se tratando de aplicação em feridas cutâneas, visto que, o pH no local pode se alterar de acordo com o estágio do processo de cicatrização (SCHNEIDER *et al.*, 2007; SHARPE *et al.*, 2013). Assim, uma formulação com pH muito ácido poderia prejudicar a cura da ferida.

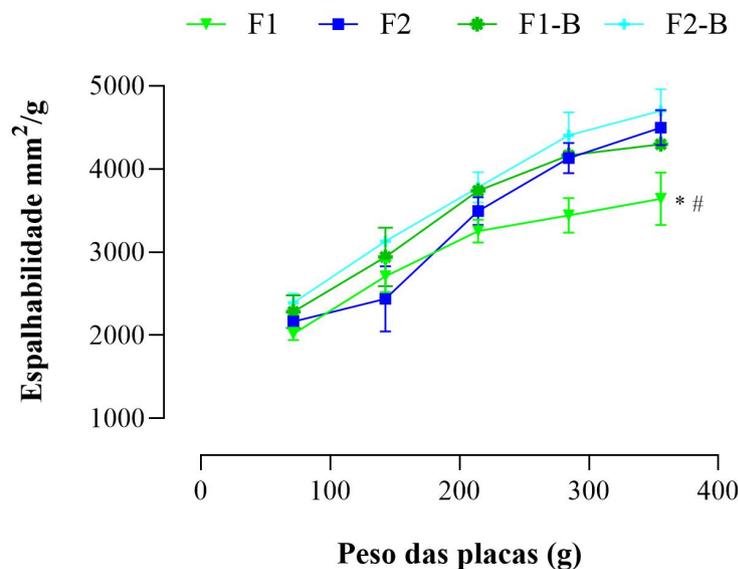
Quanto a densidade, a ANVISA recomenda que géis-creme estejam na faixa de 0,95 a 1,05 g/cm<sup>3</sup> (BRASIL, 2004). Baseado nisso, tanto a formulação com goma gelana, quanto a formulação com goma carragena estão dentro da faixa recomendada. Não houve diferença significativa entre os valores de densidade das formulações (ANOVA uma via,  $p > 0,05$ ).

### Espalhabilidade

Relacionado à espalhabilidade, os resultados fator e perfil de espalhabilidade obtidos para ambas as formulações estão apresentados respectivamente, na Tabela 2 e na Figura 3. A espalhabilidade nas duas formulações aumentou a medida em que o peso foi adicionado, indicando que ambas as formulações apresentariam boa cobertura quando aplicadas na pele. Em relação ao fator de espalhabilidade, nota-se que as formulações de goma gelana apresentam valores menores que as formulações preparadas com goma carragena, sugerindo uma maior consistência. Ainda, observa-se que a adição do óleo na formulação reduziu a espalhabilidade, indicando que este pode contribuir na consistência da emulsão.

No trabalho de Zimmermann e colaboradores, hidrogéis à base de goma gelana contendo nanocápsulas de um composto orgânico de selênio apresentaram um fator de espalhabilidade  $3.77 \pm 0.22 \text{ mm}^2/\text{g}$  (ZIMMERMANN *et al.*, 2021). Formulações semelhantes foram desenvolvidas por Sari e colaboradores (SARI *et al.*, 2020), entretanto usando goma carragena, onde obteve-se um fator de espalhabilidade de  $4.350 \pm 0.480 \text{ mm}^2/\text{g}$ , corroborando com os achados deste estudo. Vale lembrar ainda, que algumas feridas podem vir acompanhadas de dor; assim, uma formulação de fácil espalhabilidade seria adequada para aplicação, proporcionando maior conforto ao paciente.

Figura 3 - Perfil de espalhabilidade.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila. \*significa diferença estatística entre F1 e F2 (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ); # significa diferença estatística entre F1 e F1-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey,  $p < 0,05$ ).

### Comportamento reológico

A partir do estudo das propriedades reológicas de uma formulação semissólida, pode-se



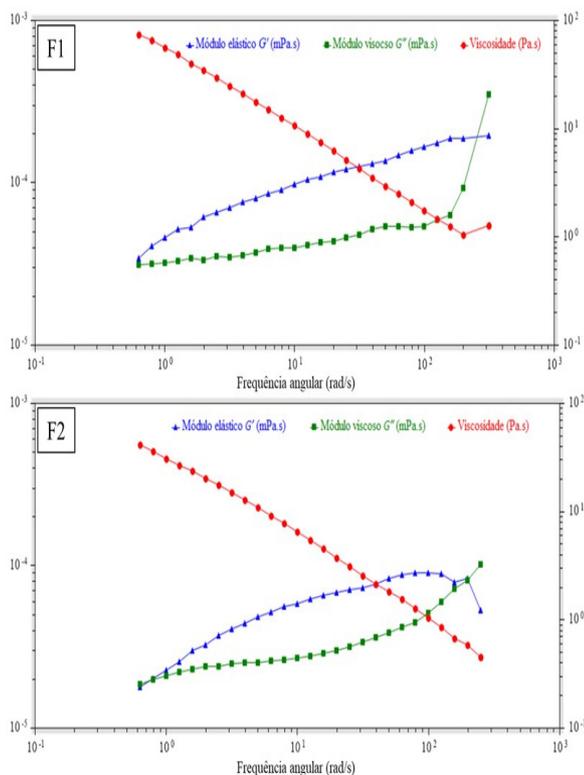
determinar a estabilidade física do sistema, bem como prever seu comportamento de aplicação na pele. Essas propriedades são parâmetros físicos importantes, tanto em termos estéticos quanto técnicos (preparo, envase e armazenamento) (ATHIKOMKULCHAI *et al.*, 2020; JIMÉNEZ SORIANO; FRESNO CONTRERAS; SELLÉS FLORES, 2001).

Podem-se identificar dois tipos de comportamentos reológicos de acordo com as características de fluxo: Newtoniano e não-Newtoniano. O fluxo Newtoniano (como a água, glicerina e óleos vegetais) apresenta valores constantes de viscosidade, independente da força externa aplicada e do tempo, sendo linear a relação entre o gradiente e a tensão de cisalhamento. No fluxo não-Newtoniano (como xampus, cremes e loções) essa relação não é linear, pois com o acréscimo da força aplicada ocorre alteração da viscosidade inicial podendo aumentar ou diminuir (HERRADA-MANCHÓN; FERNÁNDEZ; AGUILAR, 2023).

Tanto F1 quanto F2 se comportaram como fluidos não-Newtonianos, onde houve uma redução da viscosidade com o aumento da tensão de cisalhamento, e a F1 apresentou viscosidade ligeiramente maior que a F2 (Figura 4). As formulações apresentaram módulo elástico maior que o módulo viscoso, sugerindo um comportamento viscoelástico, característico de estruturas tipo gel (LI *et al.*, 2022). Ainda, esse comportamento parece ser dependente da frequência aplicada.

Ambas as formulações tiveram um decaimento na viscosidade com a força aplicada, sugerindo um comportamento reológico pseudoplástico. Comportamentos plástico e pseudoplástico são desejáveis para aplicação tópica, uma vez que a viscosidade diminui durante o processo de alto cisalhamento, facilitando a espalhabilidade da formulação na pele (FERREIRA *et al.*, 2019).

Figura 4 - Comportamento reológico das formulações F1 e F2.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelatina; F2: formulação preparada com goma carragena.

### Análise de infravermelho e modelo quimiométrico

A espectroscopia de absorção no infravermelho é uma técnica que se baseia na análise das diferentes vibrações provocadas pelas interações entre o analito e a radiação eletromagnética na região do infravermelho do espectro, sendo considerada uma técnica simples, rápida e não destrutiva

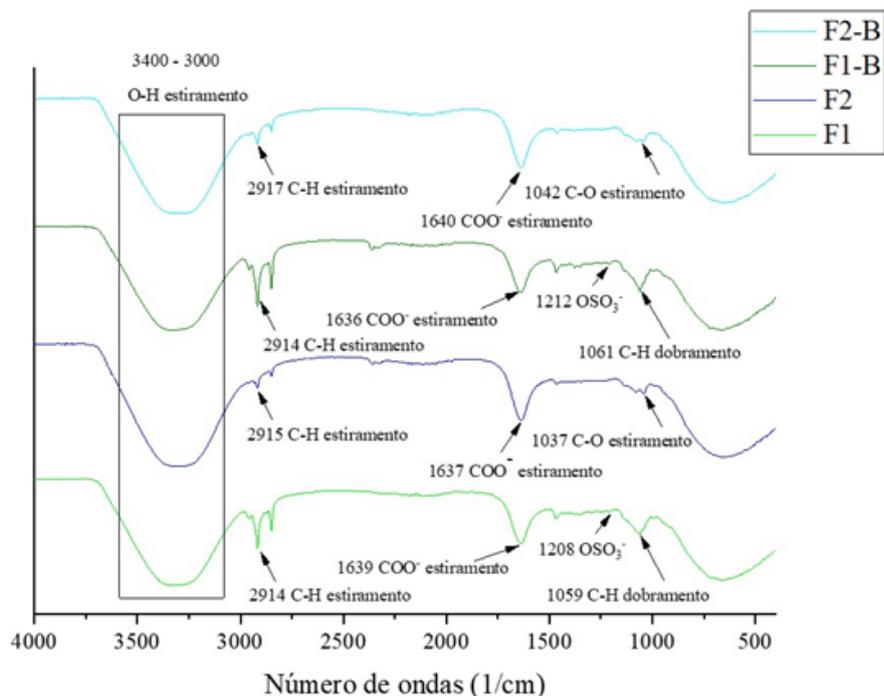


utilizada principalmente para análise qualitativa de compostos diversos (ISMAIL; VAN DE VOORT; SEDMAN, 1997).

A região do espectro de infravermelho pode ser dividida em infravermelho próximo, infravermelho médio e infravermelho distante, porém a região mais relevante para a espectroscopia no infravermelho é a região entre 2,5  $\mu\text{m}$  e 25  $\mu\text{m}$ , conhecida como região vibracional do infravermelho, a região do infravermelho médio (MIR, do inglês, Mid-Infrared), cujo número de onda vai de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$  (ISMAIL; VAN DE VOORT; SEDMAN, 1997; PAVIA *et al.*, 2012). A espectroscopia na região do infravermelho médio possui vantagens em relação as outras regiões para análise de compostos orgânicos, possuindo maior sensibilidade e resolução das bandas.

Na Figura 5 encontram-se apresentados os espectros de infravermelho das formulações. É possível observar algumas bandas características das gomas, sugerindo que há um predomínio de suas características químicas nas formulações. Para as formulações F1 e F1-B observa-se a absorção em bandas entre 3400–3000  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à ligação O–H em grupamentos hidroxila. Picos em torno de 2900  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídos a vibrações de estiramento de grupos C–H. As bandas em torno de 1600  $\text{cm}^{-1}$  referem-se à vibração de estiramento do ânion ácido carboxílico  $\text{COO}^-$ . Os picos próximos a 1040  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídos a vibrações de estiramento do grupo C–O, a partir de ligações glicosídicas e flexões do grupo OH a partir de álcoois (JAAFAR; THATCHINAMOORTHY, 2018; WU *et al.*, 2022). Algumas dessas bandas também são referentes aos constituintes do óleo de camomila e demais excipientes usados no preparo das formulações (ANWER S. EL-BADRY; SAMEH S. ALI, 2015). Nas formulações contendo goma carragena, observa-se bandas semelhantes àquelas presentes nas formulações de goma gelana, além da banda em torno de 1220  $\text{cm}^{-1}$  referente ao grupo éster sulfato ( $\text{OSO}_3^-$ ) (PRADO-FERNÁNDEZ *et al.*, 2003).

Figura 5 - Espectros no infravermelho das formulações F1, F2, F1-B e F2-B.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

A quimiometria é uma ciência que associa os conhecimentos da matemática e estatística no tratamento, avaliação e interpretação de dados químicos. As ferramentas quimiométricas tem como principal propósito identificar as informações mais úteis e relevantes em um conjunto de dados. A partir dessas informações selecionadas, cria-se um espectro predefinido, possibilitando um estudo mais focalizado dentro de uma coleção de dados. A principal vantagem desse sistema reside na

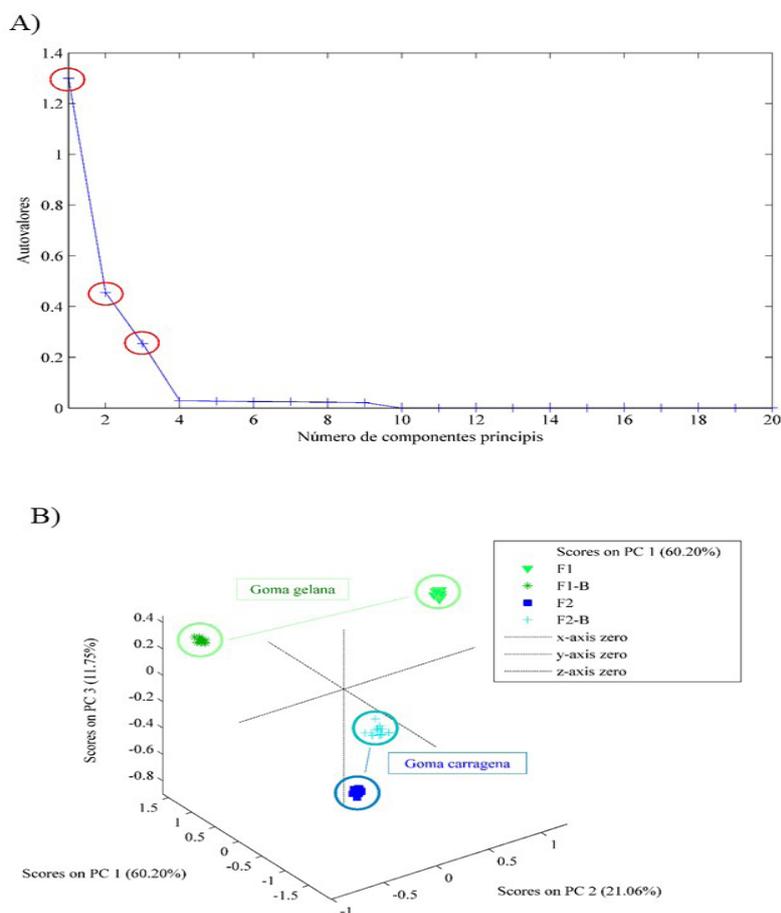


capacidade de estabelecer correlações entre as variáveis analisadas, o que viabiliza a associação de conhecimentos diversos em conjuntos de dados extensos (CASTRO, 2022).

A avaliação quimiométrica se dá por dois grupos de modelos, os supervisionados e os não supervisionados. Os estudos não supervisionados são mais simples e se baseiam apenas na presença dos dados da matriz, sem exigir conhecimento prévio das classes destes. O principal modelo dessa classe é a análise de componentes principais, método exploratório que permite uma aprimorada análise de dados a partir de sua simplificação por ações como redução de dimensionalidade e identificação de outliers (GREENACRE *et al.*, 2022).

Na Figura 6A observa-se que para as formulações desenvolvidas apenas 3 componentes são classificados como principais, ou seja, são eles que apresentam maior variância, e conseqüentemente explicam a maior parte dos dados. Esses 3 componentes explicam cerca de 93% dos dados, com boa acurácia. Na Figura 6B nota-se que as formulações F1 e F1-, bem como F2 e F2-B estão próximas, indicando uma similaridade química, provavelmente devido a predominância das características das gomas nas formulações. Os dados foram submetidos à modelos de pré-processamento, sendo que o *Autoscale* associado ao *Generalized Least Squares Weighting* (GLS Weighting) com  $\alpha$  de 0.01, foi o mais adequado, e que permitiu a melhor classificação dos dados.

**Figura 6** - Análise de componentes principais a partir dos dados da análise de infravermelho.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

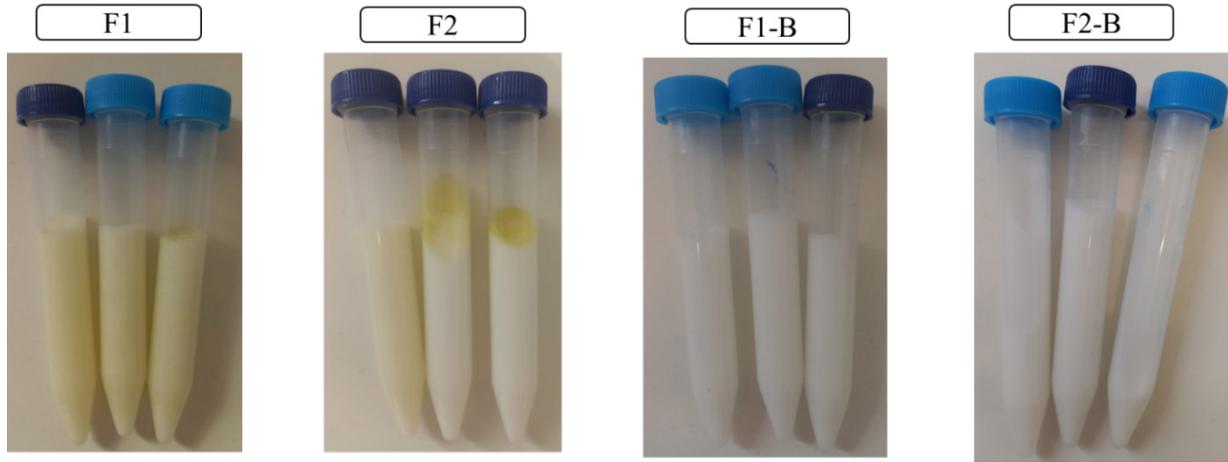
### Avaliação da estabilidade física

No teste de centrifugação, verifica-se a atuação da força da gravidade sobre os produtos. Entende-se que a centrifugação produz estresse na amostra, reproduzindo um aumento na força de gravidade, elevando a mobilidade das partículas e acelerando possíveis instabilidades que poderão ser



vistas na forma de precipitação (SILVA *et al.*, 2019). Como é possível verificar na Figura 7, na formulação com goma carragena (F2) houve separação de fases, indicando instabilidade na formulação.

**Figura 7** - Estabilidade física das formulações após submetidas à centrifugação.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

### Conclusão

Conclui-se que foi possível desenvolver e caracterizar as formulações de géis-cremes à base de gomas naturais para veiculação do óleo de camomila na pele. Por meio dos testes, observou-se que a formulação contendo goma gelana apresentou melhores características físico-químicas e estabilidade frente a goma carragena. Os dados observados nos testes de espalhabilidade e comportamento reológico indicam que as formulações proporcionam boa cobertura, fácil aplicação e são de fácil remoção, devido a característica hidrofílica promovida pelas gomas. Além disso, pode-se sugerir que as emulsões ao serem aplicadas em feridas, não causariam desconforto ao paciente, o que acarreta conseqüentemente em maior aderência ao tratamento.

### Referências

AHMAD, S.; AHMAD, M.; MANZOOR, K.; PURWAR, R.; IKRAM, S. A review on latest innovations in natural gums based hydrogels: Preparations & applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 136, p. 870–890, 1 set. 2019. Acesso em: 22 nov. 2023.

AMIRI, M. S.; MOHAMMADZADEH, V.; YAZDI, M. E. T.; BARANI, M.; RAHDAR, A.; KYZAS, G. Z. Plant-Based Gums and Mucilages Applications in Pharmacology and Nanomedicine: A Review. **Molecules** 2021, Vol. 26, Page 1770, v. 26, n. 6, p. 1770, 22 mar. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/6/1770/htm>. Acesso em: 22 nov. 2023.

ANWER S. EL-BADRY; SAMEH S. ALI. Essential Oils: A Promising Remedy against Fungal and Bacterial Human Keratitis. **Egyptian Journal of Botany**, p. 403–431, 2015. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/279752071\\_Essential\\_Oils\\_A\\_Promising\\_Remeddy\\_against\\_Fungal\\_and\\_Bacterial\\_Human\\_Keratitis#fullTextFileContent](https://www.researchgate.net/publication/279752071_Essential_Oils_A_Promising_Remeddy_against_Fungal_and_Bacterial_Human_Keratitis#fullTextFileContent). Acesso em: 25 nov. 2023.

ATHIKOMKULCHAI, S.; TUNIT, P.; TADTONG, S.; JANTRAWUT, P.; SOMMANO, S. R.; CHITTASUPHO, C. Moringa oleifera Seed Oil Formulation Physical Stability and Chemical Constituents for Enhancing Skin Hydration and Antioxidant Activity. **Cosmetics** 2021, Vol. 8, Page 2, v. 8, n. 1, p. 2, 25 dez. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-9284/8/1/2/htm>. Acesso em: 29 out. 2023.



BRASIL. **Guia de estabilidade de cosméticos – Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 22 nov. 2023.

CAMPO, V. L.; KAWANO, D. F.; SILVA, D. B. da; CARVALHO, I. Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 2, p. 167–180, 10 jun. 2009. . Acesso em: 22 nov. 2023.

CASTRO, P. A. A. de. **Chemometrics of biological tissues using infrared spectroscopy.** 2022. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/tde-12092022-112422/>. Acesso em: 25 nov. 2023.

CHORILLI, M.; UDO, M. S.; CAVALLINI, M. E.; LEONARDI, G. R. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 3, 1 set. 2006. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/552>. Acesso em: 22 nov. 2023.

DE FÁTIMA COBRE, A.; SUREK, M.; STREMEL, D. P.; FACHI, M. M.; LOBO BORBA, H. H.; TONIN, F. S.; PONTAROLO, R. Diagnosis and prognosis of COVID-19 employing analysis of patients' plasma and serum via LC-MS and machine learning. **Computers in Biology and Medicine**, v. 146, p. 105659, 1 jul. 2022. . Acesso em: 26 nov. 2023.

ÉRICO MARTINI. **Nanoemulsões catiônicas como sistemas de liberação de oligonucleotídeos: Formulação e caracterização físico-química.** 2005. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. . Acesso em: 23 nov. 2023.

FERREIRA, L. M.; SARI, M. H. M.; AZAMBUJA, J. H.; DA SILVEIRA, E. F.; CERVI, V. F.; MARCHIORI, M. C. L.; MARIA-ENGLER, S. S.; WINK, M. R.; AZEVEDO, J. G.; NOGUEIRA, C. W.; BRAGANHOL, E.; CRUZ, L. Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational New Drugs**, v. 38, n. 3, p. 662–674, 2019.

GREENACRE, M.; GROENEN, P. J. F.; HASTIE, T.; D'ENZA, A. I.; MARKOS, A.; TUZHILINA, E. Principal component analysis. **Nature Reviews Methods Primers** 2022 2:1, v. 2, n. 1, p. 1–21, 22 dez. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s43586-022-00184-w>. Acesso em: 25 nov. 2023.

HERRADA-MANCHÓN, H.; FERNÁNDEZ, M. A.; AGUILAR, E. Essential Guide to Hydrogel Rheology in Extrusion 3D Printing: How to Measure It and Why It Matters? **Gels** 2023, Vol. 9, Page 517, v. 9, n. 7, p. 517, 26 jun. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2310-2861/9/7/517/htm>. Acesso em: 29 out. 2023.

HISHAMUDDIN, N. I.; RAZALI, M. H.; AMIN, K. A. M. Application of Gellan Gum Biopolymer in Biomedical Applications: A Review. **Makara Journal of Science**, v. 26, n. 1, p. 2, 30 mar. 2022. Disponível em: <https://scholarhub.ui.ac.id/science/vol26/iss1/2>. Acesso em: 22 nov. 2023.

ISMAIL, A. A.; VAN DE VOORT, F. R.; SEDMAN, J. Chapter 4 Fourier transform infrared spectroscopy: Principles and applications. **Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry**, v. 18, n. C, p. 93–139, 1 jan. 1997. . Acesso em: 25 nov. 2023.

JAAFAR, A. M.; THATCHINAMOORTHY, V. Preparation and Characterisation of Gellan Gum Hydrogel containing Curcumin and Limonene. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 440, n. 1, 31 out. 2018. . Acesso em: 25 nov. 2023.



JIMÉNEZ SORIANO, M. M.; FRESNO CONTRERAS, M. J.; SELLÉS FLORES, E. Development of a cream from a self-emulsifying base and moisturizing actives. **Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)**, v. 56, n. 5–7, p. 513–522, 1 jul. 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11482788/>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

LETÍCIA STRECK. **Preparação e caracterização de sistemas emulsionados contendo benznidazol**. 2013. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2013. Acesso em: 23 nov. 2023.

LI, K.; LIU, J.-Y.; BAI, Y.-H.; ZHAO, Y.-Y.; ZHANG, Y.-Y.; LI, J.-G.; ZHANG, H.; DIAO, & ZHAO, B.; ZHAO, D.-B. Effects of  $\kappa$ -Carrageenan and Guar Gum on the Rheological Properties and Microstructure of Phycocyanin Gel. **Foods 2022, Vol. 11, Page 734**, v. 11, n. 5, p. 734, 2 mar. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-8158/11/5/734/html>. Acesso em: 25 nov. 2023.

MASMOUDI, H.; DRÉAU, Y. Le; PICCERELLE, P.; KISTER, J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. **International journal of pharmaceutics**, v. 289, n. 1–2, p. 117–131, 31 jan. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15652205/>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

MENEZES, P. M. N.; BRITO, M. C.; LUCCHESI, A. M.; LIMA, J. T. de; RIBEIRO, L. A. de A.; SILVA, F. S. Atividade farmacológica de óleos essenciais no sistema respiratório: uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 3, 15 jan. 2018. . Acesso em: 22 nov. 2023.

MIHYAOUI, A. EI; ESTEVES DA SILVA, J. C. G.; CHARFI, S.; CASTILLO, M. E. C.; LAMARTI, A.; ARNAO, M. B. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. **Life 2022, Vol. 12, Page 479**, v. 12, n. 4, p. 479, 25 mar. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/4/479/html>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MOHAMMADINEJAD, R.; KUMAR, A.; RANJBAR-MOHAMMADI, M.; ASHRAFIZADEH, M.; HAN, S. S.; KHANG, G.; ROVEIMIAB, Z. Recent Advances in Natural Gum-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: A Review. **Polymers**, v. 12, n. 1, 1 jan. 2020. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7022386/](https://pmc/articles/PMC7022386/)>. Acesso em: 22 nov. 2023.

OSMAŁEK, T.; FROELICH, A.; TASAREK, S. Application of gellan gum in pharmacy and medicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 466, n. 1–2, p. 328–340, 15 maio 2014. Acesso em: 22 nov. 2023.

PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. Introdução à espectroscopia. **Cengage Learning**, p. 700, 2012. Acesso em: 25 nov. 2023.

PRADO-FERNÁNDEZ, J.; RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J. A.; TOJO, E.; ANDRADE, J. M. Quantitation of  $\kappa$ -,  $\iota$ - and  $\lambda$ -carrageenans by mid-infrared spectroscopy and PLS regression. **Analytica Chimica Acta**, v. 480, n. 1, p. 23–37, 17 mar. 2003. Acesso em: 25 nov. 2023.

RIGO, L. A.; WEBER, J.; SILVA, C. B.; BECK, R. C. R. Evaluation of the Spreadability of Pharmaceutical or Cosmetic Semisolid Formulations Using Scanned Images. **Am. J. Pharm**, v. 31, n. 10, p. 1387–91, 2012. Acesso em: 22 nov. 2023.

SALARBASHI, D.; TAFAGHODI, M. An update on physicochemical and functional properties of newly seed gums. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 119, p. 1240–1247, 1 nov. 2018. Acesso em: 23 nov. 2023.



SARI, M. H. M.; FERREIRA, L. M.; CRUZ, L. The use of natural gums to produce nano-based hydrogels and films for topical application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 626, p. 122166, 15 out. 2022. Acesso em: 22 nov. 2023.

SARI, M. H. M.; FULCO, B. da C. W.; FERREIRA, L. M.; PEGORARO, N. S.; BRUM, E. da S.; CASOLA, K. K.; MARCHIORI, M. C. L.; DE OLIVEIRA, S. M.; NOGUEIRA, C. W.; CRUZ, L. Nanoencapsulation potentiates the cutaneous anti-inflammatory effect of p,p'-methoxyl-diphenyl diselenide: Design, permeation, and in vivo studies of a nanotechnological-based carrageenan gum hydrogel. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 153, p. 105500, 1 out. 2020. Acesso em: 22 nov. 2023.

SCHNEIDER, L. A.; KORBER, A.; GRABBE, S.; DISSEMOND, J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? **Archives of dermatological research**, v. 298, n. 9, p. 413–420, fev. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17091276/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

SHARPE, J. R.; BOOTH, S.; JUBIN, K.; JORDAN, N. R.; LAWRENCE-WATT, D. J.; DHEANSA, B. S. Progression of wound pH during the course of healing in burns. **Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association**, v. 34, n. 3, maio 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128128/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

SILVA, D. A. da; AIRES, G. C. M.; PENA, R. da S.; SILVA, D. A. da; AIRES, G. C. M.; PENA, R. da S. Gums—Characteristics and Applications in the Food Industry. **Innovation in the Food Sector Through the Valorization of Food and Agro-Food By-Products**, 23 dez. 2020. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/74425>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SILVA, F. V. F.; SANTOS, M. C.; NEIVA, L. D. B.; OLIVEIRA, M. A. C.; LEAL, B. de S.; MOREIRA, F. A. dos S.; SANTOS, P. N. dos; CAVALCANTE, G. L.; SOUSA, J. di P. dos S.; LÚCIO NETO, M. P. L. N. Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da Copaífera officinalis L. (copaíba). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 30, p. e974–e974, 13 ago. 2019. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/974>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SINGH, O.; KHANAM, Z.; MISRA, N.; SRIVASTAVA, M. K. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. **Pharmacognosy Reviews**, v. 5, n. 9, p. 82, jan. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128128/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SUREK, M.; COBRE, A. de F.; FACHI, M. M.; SANTOS, T. G.; PONTAROLO, R.; CRISMA, A. R.; FELIPE, K. B.; SOUZA, W. M. de. Propolis authentication of stingless bees by mid-infrared spectroscopy and chemometric analysis. **LWT**, v. 161, p. 113370, 1 maio 2022. Acesso em: 26 nov. 2023.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v. 20, n. 1, p. 51–64, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/po/a/Hnm4dHq9jxZYhDXXF-3G3g8M/?lang=pt>. Acesso em: 22 nov. 2023.

WU, T.; CHENG, J.; ZHANG, J.; ZHAO, H.; SUI, W.; ZHU, Q.; JIN, Y.; ZHANG, M. Hypoglycemic Activity of Self-Assembled Gellan Gum-Soybean Isolate Composite Hydrogel-Embedded Active Substance-Saponin. **Foods (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 22, 1 nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36429321/>. Acesso em: 25 nov. 2023.

ZIMMERMANN, E. S.; FERREIRA, L. M.; DENARDI, L. B.; SARI, M. H. M.; CERVI, V. F.; NOGUEIRA, C. W.; ALVES, S. H.; CRUZ, L. Mucoadhesive gellan gum hydrogel containing diphenyl diselenide-loaded nanocapsules presents improved anti-candida action in a mouse model of vulvovaginal candidiasis. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 167, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537375/>. Acesso em: 22 nov. 2023.