

Avaliação organoléptica e físico-química de loção (O/A) cicatrizante contendo óleo de girassol (*Helianthus annuus* L.) e extratos de picão preto (*Bidens pilosa* L.) em função das formas de preparo e tempo de armazenagem

Rafael Simões de Souza¹, Júlio César Borella²

^{1,2}Centro Universitário Barão de Mauá

¹rafaelsimoes94@hotmail.com (graduação em farmácia), ²julio.borella@baraodemaua.br

Resumo

Formulações cicatrizantes emulsivas, contendo óleo de girassol (*Helianthus annuus*) e extratos de *Bidens pilosa* foram preparadas. Análises referentes aos aspectos organolépticos e propriedades físico-químicas foram realizadas durante 4 meses após preparo. Os resultados das análises evidenciaram que as formulações possuíam baixa estabilidade termodinâmica e química, mas ainda viável sua utilização durante o primeiro mês de armazenagem.

Introdução

É frequente o uso de formulações cicatrizantes para a pele, caso ocorram acidentes ocasionando injúria. Uma das opções medicamentosas para este tipo de situação está na utilização de formulações fitoterápicas. Desde épocas remotas, na história da humanidade, inúmeras espécies vegetais foram utilizadas com finalidades cicatrizantes (DAS et al., 2017; BORELLA & TEIXEIRA, 2018). No entanto, para que um medicamento fitoterápico seja considerado um agente cicatrizante eficaz, ele deve possuir as seguintes características: atividade anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, analgésica e epitelizante (LEACH, 2008). Neste contexto, pesquisas evidenciam que o óleo fixo extraído das sementes de girassol (*Helianthus annuus*), rico em ácidos graxos essenciais, é excelente insumo farmacêutico para a manutenção da integridade epidérmica e da barreira hídrica da pele (BORELLA & PEREIRA, 2017; LANIA et al., 2019). *Bidens pilosa* (picão preto), espécie medicinal com origem na América do Sul, possui na composição química de seus extratos a quercetina e outros flavonoides (BORELLA et al., 2019; OLIVEIRA & BORELLA, 2020), os quais concorrem para a existência de ações antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica, com a estimulação da neoangiogênese e produção de colágeno, que pode promover a ação cicatrizante apresentada por esta espécie (GHOSH & GABA, 2013;

DEGELO, 2010; FOTSO et al., 2014; HASSAN et al., 2011; SANTOS et al., 2020). Os extratos desta espécie, produzidos com solventes de média e alta polaridade, como os extratos hidroetanólicos e os hidroglicólicos, são mais concentrados nos compostos flavonoídicos e, portanto, mais adequados para serem utilizados para esta indicação terapêutica (OLIVEIRA & BORELLA, 2020). As emulsões são sistemas coloidais, termodinamicamente instáveis e constituídos por dois líquidos imiscíveis, estabilizados por tensoativos, localizados na superfície dos glóbulos dispersos. Estas preparações podem receber a denominação de loções e são usadas na área farmacêutica, principalmente para uso tópico, pois veiculam princípios ativos de natureza diversa (princípios ativos lipofílicos e hidrofílicos). São facilmente aplicadas e diminuem a irritabilidade dérmica de certos ativos (PRISTA, 2014). As análises empregadas para avaliar a estabilidade físico-química de loções, como a avaliação organoléptica, pH, centrifugação e índice de peróxidos, devem fazer parte de qualquer tipo de ação que objetive estabelecer critérios sobre o controle de qualidade deste tipo de produto acabado (MASMOUDI et al., 2005; MENDONÇA et al., 2009; CANSECO, 2013; BRASIL, 2004).

Objetivos

O objetivo do presente trabalho foi o desenvolvimento e avaliação de formulação cicatrizante, contendo óleo de girassol (*Helianthus annuus*) e extratos de picão preto (*Bidens pilosa*) e também avaliar os procedimentos mais adequados para seu preparo, para que a formulação mantenha estabilidade físico-química durante período de estocagem.

Materiais e Métodos

Preparo dos extratos vegetais

Extratos hidroglicólicos (propilenoglicol:água 1:1 v/v) e extratos hidroetanólicos (etanol:água 77:23

v/v) foram produzidos, usando a proporção entre líquido extrator e droga vegetal de *B. pilosa* de 10% (1:10), à semelhança das técnicas de obtenção de tinturas. O processo de obtenção destes extratos foi o mesmo descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019), que utiliza maceração, por um período de 7 dias, com agitação diária e filtração do marco, para obtenção do extrato. Foram produzidos 1000 mL para cada um dos extratos. Eles foram embalados e rotulados em frascos de vidro âmbar, com tampa e batoque e armazenados em temperatura ambiente (22-25°C).

Preparo das loções

Foram utilizados os seguintes insumos farmacêuticos para preparo das loções: Óleo de girassol desodorizado SM/Fragon lote 20102-B077-067168; Metilparabeno Dinâmica lote 57416 (agente antimicrobiano); Etilparabeno Fagron lote 20120828#3 (agente antimicrobiano); Propilenoglicol Fagron lote 14073478ª (agente umectante); Vitamina E (acetato de α -tocoferol) SM/Fragon lote 20F-15B027-064932 (agente antioxidante); Vitamina A (palmitato de retinol) SM/Fragon lote 20F-15B027-064932 (agente antioxidante), Lecitina de soja (pastosa) Fagron lote 20120828#3 (agente tensoativo) e extratos hidroglicólicos e hidroetanólicos de *B. pilosa* (1:10), produção própria. Foi utilizada para realização deste trabalho a formulação emulsiva desenvolvida por Canseco (2013), usando a lecitina para estabilizar emulsões O/A. São apresentados os componentes da formulação teste da loção contendo o óleo fixo de girassol e extratos de *B. pilosa* e os adjuvantes farmacotécnicos (Tabela 1).

Tabela 1. Formulação teste da loção contendo óleo de girassol e extratos de *B. pilosa*

Componentes	% m/m
Fase A	
Óleo de girassol	20,00
Vitamina E (acetato de α -tocoferol)	0,40
Vitamina A (palmitato de retinol)	0,02
Lecitina de soja (pastosa)	8,00
Fase B	
Propilenoglicol	5,00
Metilparabeno	0,18
Propilparabeno	0,02
Fase C	
Extrato de <i>B. pilosa</i> (1:10)	20,00
Água purificada qsp	100,00

Fonte: Autoria própria

A formulação foi produzida por meio de duas técnicas distintas: A frio: À temperatura ambiente (22-25°C), num recipiente pesou-se a lecitina de soja pastosa, o óleo de girassol e as vitaminas A e D (Fase A). Em outro recipiente foram pesados

e solubilizados os parabens em propilenoglicol (Fase B). Quantidade adequada do extrato de *B. pilosa* e água purificada foram reservadas em um terceiro recipiente (Fase C). A partir daí, sob agitação vigorosa a 1700 rpm (liquidificador Arno-1000W), foram adicionados sobre a fase C, a fase B e posterior e lentamente, a fase A. Esta mistura ficou sob agitação até a formação da emulsão (aproximadamente 5 minutos). A quente: Neste método, a temperatura da fase oleosa (A – sem as vitaminas) foi elevada a 70°C; as temperaturas das fases B e C também foram elevadas em torno de 70°C e foram previamente misturadas. Foram usados três recipientes: o primeiro para a fase oleosa, o segundo para as fases B e C e o terceiro para misturar as fases com agitação vigorosa (1700 rpm, até a formação da emulsão (aproximadamente 5 minutos). Este sistema foi resfriado até temperatura ambiente (22-25°C) e a agitação diminuída (500 rpm), quando os agentes antioxidantes (vitaminas A e D) foram adicionados, até perfeita homogeneização. Deste modo, foram produzidos três lotes de 500 mL (n=3) de cada uma das loções, em ambas as condições de formulação, resultando seis tipos de produtos: I. loção sem os extratos produzido a frio - controle (LF); II. loção sem os extratos produzido a quente - controle (LQ); III. loção contendo extrato hidroetanólico produzido a frio (LEF); IV. loção contendo extrato hidroetanólico produzido a quente (LEQ); V. loção contendo extrato hidroglicólico produzido a frio (LGF); VI. loção contendo extrato hidroglicólico produzido a quente (LGQ). Todos estes produtos foram embalados e rotulados em frascos de vidro âmbar, com tampa e batoque.

Avaliação das loções

Todas as formulações produzidas foram armazenadas a temperatura ambiente (22-25°C), por um período de estocagem de 4 meses. Durante este período, estas preparações foram submetidas a ensaios de estabilidade físico-química. As loções foram avaliadas por meio de análise organoléptica, pH, centrifugação, e índice de peróxidos. Estas avaliações ocorreram periodicamente, no tempo de 24 horas, 1, 2, 3 e 4 meses após preparo das formulações.

Análise organoléptica

As análises organolépticas foram realizadas de forma comparativa entre as amostras, sendo observados aspecto, coloração e odor das preparações.

pH

A determinação de pH foi realizada utilizando-se amostras diluídas em água destilada (1:10 p/v), homogeneizadas e submetidas à leitura em

pHmetro digital (TecnoPhon - modelo mPA-210) previamente calibrado com soluções de pH 7,0 e 4,0, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Variações de pH durante o período de estocagem podem evidenciar processos degradativos ocorrendo com os componentes da formulação (BRASIL, 2019). As análises foram realizadas em triplicata e as médias destes resultados foram utilizadas para análise estatística.

Centrifugação

As formulações foram submetidas ao ensaio preliminar de estabilidade por centrifugação, usando centrífuga (Fanen 206 - Baby I), com velocidade de 3000 rpm, durante 30 minutos, a temperatura ambiente. A seguir, as amostras foram analisadas visualmente quanto à separação de fases, evidenciando sinais de instabilidade (BRASIL, 2004). As análises foram realizadas em triplicata.

Índice de peróxidos

Este indicador reflete o nível de reações oxidativas (ranço) que se desenvolve na amostra analisada. A reação de oxidação a partir de ácidos graxos insaturados é a mais frequente das reações degradativas em materiais lipídicos, ocasionada principalmente pelo modo de manipulação e armazenamento. As avaliações foram realizadas conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019) (método A), por iodometria, empregando solução titulante de tiosulfato de sódio. As análises foram realizadas em triplicata e as médias destes resultados foram utilizadas para avaliação estatística.

Análises estatísticas

Os resultados das avaliações descritas foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas com o programa Sisvar 5.6.

Resultados e Discussão

Análise organoléptica

Durante o período de estocagem, observou-se instabilidade das loções contendo os extratos, por observação de seu aspecto heterogêneo, não importando o tipo de preparo utilizado (a quente, ou a frio), ou o tipo de extrato utilizado (hidroetanólico ou hidroglicólico). A formulação controle (a quente) se manteve homogênea durante todo o período de análise, enquanto o controle preparado a frio se mostrou heterogênea a partir do 3º mês de estocagem (Tabela 2).

Maior instabilidade foi causada pelos extratos hidroetanólicos, com loções preparadas a quente ou a frio, pois desde o momento do preparo se observou formulações heterogêneas. Por outro lado, as formulações contendo os extratos hidroglicólicos, preparados a quente, ou a frio, se apresentaram homogêneas até 24 horas após o preparo (Tabela 2).

Tabela 2. Aspecto observado nas amostras das loções contendo extratos de *B. pilosa*

Tempo estocagem	LF	LQ	LEF	LEQ	LGF	LGQ
24 horas	ho	ho	he	he	ho	ho
1 mês	ho	ho	he	he	he	he
2 meses	ho	ho	he	he	he	he
3 meses	he	ho	he	he	he	he
4 meses	he	ho	he	he	he	he

ho = homogêneo he = heterogêneo

Fonte: Autoria própria

A adição dos extratos nas formulações provou escurecimento nas mesmas. Isto foi mais acentuado com uso dos extratos hidroglicólicos, não importando o tipo de preparo que foi utilizado (a quente, ou a frio). Com o passar do tempo de armazenagem (1º mês em diante), observou-se o escurecimento de todos os tipos de formulações, inclusive dos controles, exceto daquele produzido a quente, que se mostrou com a mesma cor até o final do período de estocagem. No entanto, com o passar do tempo de estocagem todas as formulações escureceram (a partir do 3º mês de estocagem) (Tabela 3).

Tabela 3. Coloração observada nas amostras das loções contendo extratos de *B. pilosa*

Tempo estocagem	LF	LQ	LEF	LEQ	LGF	LGQ
24 horas	bc	bc	bc	bc	be	be
1 mês	bc	bc	be	be	be	be
2 meses	bc	bc	be	be	be	be
3 meses	ba	bc	be	be	ma	ma
4 meses	ba	bc	be	be	ma	ma

bc = bege claro; ba = bege amarelado;

be = bege escuro; ma = marrom

Fonte: Autoria própria

Odor característico para cada tipo de formulação, principalmente em função dos tipos de solventes utilizados nos extratos, foi observado (odor alcoólico para as loções preparadas com os extratos hidroetanólicos e inodoros para as loções preparadas com os extratos hidroglicólicos). Estas características se mantiveram durante todo o período de análise, para todos os tipos de formulação, não importando o tipo de preparo (a quente, ou a frio), incluindo os controles. Somente no final do período de estocagem (4º mês), observou-se odor característico de reações de degradação de lipídeos (rançoso), para as loções

que não possuíam etanol na sua composição (Tabela 4).

Tabela 4. Odor observado nas amostras das loções contendo extratos de *B. pilosa*

Tempo estocagem	LF	LQ	LEF	LEQ	LGF	LGQ
24 horas	in	in	al	al	in	in
1 mês	in	in	al	al	in	in
2 meses	in	in	al	al	in	in
3 meses	in	in	al	al	in	in
4 meses	rç	rç	al	al	rç	rç

in = inodoro; rç = rançoso; al = alcoólico

Fonte: Autoria própria

No que tange à aparência, todas as formulações contendo os extratos de *B. pilosa* se apresentaram heterogêneas, após o primeiro mês de estocagem. O uso dos extratos hidroetanólicos produziram formulações mais claras, até o primeiro mês de estocagem, mas com odor característico alcoólico. As formulações contendo os extratos hidroglicólicos da planta resultaram em preparações mais escuras desde o início do ciclo de estocagem, mas não possuindo qualquer odor.

Centrifugação

As técnicas de preparo (a quente e a frio) e os adjuvantes incorporados nas formulações se mostraram pouco eficientes para promover a estabilidade termodinâmica das emulsões. Por conta disto, desde o momento do preparo, as formulações contendo os extratos hidroetanólicos e hidroglicólicos apresentaram separação de fases, após o teste de centrifugação, independentemente do modo de preparo (a quente ou a frio) (Tabela 5). A loção controle produzida a frio, só mostrou evidências de instabilidade (separação de fases) após 3 meses de estocagem. Por outro lado, não houve separação de fases na loção controle produzida a quente, durante todo o período de estocagem, evidenciando que o principal fator causador da instabilidade nestas formulações deriva dos componentes específicos dos extratos utilizados (Tabela 5).

Tabela 5. Separação de fases, após centrifugação, observada nas amostras das loções contendo extratos de *B. pilosa*

Tempo estocagem	LF	LQ	LEF	LEQ	LGF	LGQ
24 horas	ns	ns	s	s	s	s
1 mês	ns	ns	s	s	s	s
2 meses	ns	ns	s	s	s	s
3 meses	s	ns	s	s	s	s
4 meses	s	ns	s	s	s	s

ns = não separa; s = separa

Fonte: Autoria própria

Observando os resultados oriundos das análises organolépticas (aspecto) e do teste de centrifugação, presume-se que, os fenômenos associados à instabilidade de emulsões foram os responsáveis pelo aspecto heterogêneo das preparações. A cremagem (partículas menos densas tendem a se deslocar para a superfície da preparação) e a floculação (aglomeração de partículas da fase interna da micela reduz a força de repulsão entre elas, devido à carga inadequada instaurada neste sistema) (TEIXEIRA, 2008) poderiam ser os fatores estabilizadores da emulsão que concorreram para estes resultados.

pH

A comparação entre o pH dos controles e das demais formulações contendo os extratos evidenciou, inicialmente, pHs estatisticamente iguais. No entanto, com o transcorrer do período de estocagem (a partir do 2º mês), maior acidez foi detectada nas formulações contendo os extratos, independentemente do tipo de preparo utilizado (a quente ou a frio). A partir do 3º mês de estocagem, notou-se decréscimo de pH também nas formulações controle, evidenciando aceleração nos processos degradativos que ocorreram também nestas formulações (Tabela 6). Alterações de pH em sistemas oleosos, tornando-os mais ácidos, podem indicar a ocorrência de hidrólise de ácidos graxos presentes na composição do óleo fixo utilizado na formulação (óleo de girassol) (PRISTA et al., 2014).

Tabela 6. Médias do pH observadas nas amostras das loções contendo extratos de *B. pilosa*

Tempo estocagem	LF	LQ	LEF	LEQ	LGF	LGQ
24 horas	6,7a	6,6a	6,4a	6,4a	6,5a	6,5a
1 mês	6,7a	6,7a	6,6a	6,7a	6,7a	6,6a
2 meses	6,7a	6,7a	6,3b	6,2b	6,2b	6,2b
3 meses	6,2b	6,2b	6,3b	6,1b	6,1b	6,2b
4 meses	6,0c	6,2b	6,3b	5,9c	5,9c	6,0c

n = 3; p < 0,05 – ANOVA seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Médias seguidas pelas mesmas letras minúsculas, não diferem estatisticamente entre si.

Fonte: Autoria própria

Índice de peróxidos

As análises realizadas, logo após o preparo das formulações, mostraram que maior oxidação dos compostos ocorreu nas formulações que continham os extratos, independentemente do modo de preparo (a quente ou a frio), quando comparados com as formulações controles (Tabela 7). A partir do 1º mês de estocagem, os índices de peróxidos se igualaram estatisticamente entre todas as amostras e a partir do 2º mês notou-se elevada ascensão

destes índices, evidenciando que estas formulações ficaram estáveis para as reações de oxidação por, no máximo, 1 mês após preparo (**Tabela 7**). Não foi possível dar continuidade às avaliações do Índice de peróxidos nos meses subsequentes (3^o e 4^o mês), pois a técnica de análise (titulação por iodometria) ficou inviabilizada, devido não se conseguir observar com nitidez a mudança de coloração na zona de transição, após o acréscimo do indicador (solução de amido). Este fato pode ser explicado, muito provavelmente, pela intensa degradação causada pelas reações de oxidação, a partir deste momento de estocagem, produzindo, com maior velocidade, os compostos secundários (decomposição dos hidroperóxidos), os quais não são quantificados pela iodometria (VERGARA et al., 2006).

Tabela 7. Médias do Índice de peróxidos observados nas amostras das loções contendo extratos de *B. pilosa*

Tempo estocagem	LF	LQ	LEF	LEQ	LGF	LQG
24 horas	1,1a	1,5ab	1,8b	1,7b	2,1b	1,8b
1 mês	1,7b	2,0b	2,3b	2,1b	2,5b	1,9b
2 meses	5,6c	4,1c	6,4c	5,0c	5,6c	4,2c
3 meses	nd	nd	nd	nd	nd	nd
4 meses	nd	nd	nd	nd	nd	nd

n = 3; p < 0,05 – ANOVA seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Médias seguidas pelas mesmas letras minúsculas, não diferem estatisticamente entre si. nd = não determinado.

Fonte: Autoria própria

Conclusões

Após avaliação dos resultados dos experimentos realizados com emulsões (O/A) que incluíram óleo de girassol e extratos de *B. pilosa*, produzidas a quente e a frio, conclui-se que as formulações testadas apresentaram baixa estabilidade termodinâmica, independentemente do tipo de extrato utilizado, ou do modo de preparo das formulações (aspecto heterogêneo e separação de fase no teste de centrifugação). Reações de degradação, principalmente de oxidação de ácidos graxos, evidenciadas pelo índice de peróxidos, foram mais fortemente detectáveis a partir do 2^o mês de estocagem, independentemente do tipo de extrato utilizado, ou do modo de preparo das formulações. Estes resultados foram acompanhados pela diminuição do pH das formulações, conforme o tempo de armazenagem avançou. Este decaimento de pH é fortemente indicativo de reações de hidrólise de ácidos graxos, ocorrida nas amostras. Alterações na cor da formulação foram observadas, sendo acompanhadas pelo seu escurecimento, conforme o tempo de armazenagem transcorria. Alterações no odor foram detectadas somente no final do período de estocagem (4 meses) nas

formulações controle e aquelas contendo os extratos hidroglicólicos. Sendo assim, considera-se viável a utilização da associação de óleo de girassol com extratos hidroetanólicos ou hidroglicólicos de *B. pilosa* na formulação emulsiva testada, podendo ser preparada a frio, ou a quente, sem grandes alterações em suas propriedades físico-químicas, somente durante o primeiro mês de estocagem. Devido à baixa estabilidade apresentada pelas formulações é recomendável a aplicação do produto, após agitação prévia, para que o sistema emulsivo seja reconstituído, já que os fenômenos observados de instabilidade (cremagem e floculação) podem ser revertidos por fornecimento mínimo de energia ao sistema.

Referências

BORELLA, J. C.; BORELLA, P. H.; GASTALDI, M. D.; MIRANDA, C. E. S. *Bidens pilosa*-picão preto: influência da adubação orgânica e da luminosidade na produtividade e no teor de flavonoides. **Revista Fitos**, v. 13, n. 4, p. 261-269, 2019.

BORELLA J. C., PEREIRA L.H.T.R. Produção e avaliação comparativa de preços de produtos do Laboratório de Manipulação Farmacêutica - Ribeirão Preto - SP: experiência relacionada à assistência farmacêutica no SUS. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 210-216, 2017.

BORELLA, J. C., TEIXEIRA, J. C. L. Avaliação da produção de drogas vegetais, derivados vegetais e fitoterápicos do Laboratório de Manipulação Farmacêutica para fornecimento ao Programa de Fitoterapia e Homeopatia da Secretaria Municipal da Saúde de Ribeirão Preto-SP. **Vittale - Revista de Ciências da Saúde**, v. 30, n. 1, p. 46-55, 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/m-anuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 3 jan 2022

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira** 6.ed. Volume I e II/ Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 3 jan 2022.

CANSECO V.G. M. **Evaluación del efecto tensoactivo de lecitina natural aplicada en la elaboración de emulsiones farmacéuticas**.

2013. Tese (Doutorado Química Farmacéutica)
Universidad Central del Ecuador, Quito, 2013.

DAS, U.; BEHERA, S. S.; PRAMANIK, K. Ethno-herbal-medicinal in wound repair: An incisive review. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 4, p. 579-590, 2017.

DEGELO G. C. **Estudo do efeito do extrato hidroglicólico de *Bidens pilosa* na expressão de genes relacionados à integridade da pele.** 2010. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas), UNESP. Botucatu, 2010.

FOTSO, A. F.; LONGO, F.; DJOMENI, P. D. D.; KOUAM, S. F.; SPITELLER, M.; DONGMO, A. B.; SAVINEAU, J. P. Analgesic and antiinflammatory activities of the ethyl acetate fraction of *Bidens pilosa* (Asteraceae). **Inflammopharmacology**, v. 22, n. 2, p. 105-114, 2014.

GHOSH, P. K.; GABA, A. Phyto-extracts in wound healing. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 5, p. 760-820, 2013.

HASSAN, K. A.; DEOGRATIUS, O.; NYAFUONO, J. F.; FRANCIS, O.; ENGEU, O. P. Wound healing potential of the ethanolic extracts of *Bidens pilosa* and *Ocimum suave*. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 2, p. 132-136, 2011.

LANIA, B. G.; MORARI, J.; ALMEIDA, A. R. D.; SILVA, M. N. D.; VIEIRA-DAMIANI, G.; LINS, K. D. A.; VELHO, P. E. N. F. Topical essential fatty acid oil on wounds: Local and systemic effects. **Plos one**, v. 14, n. 1, e0210059, 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210059>. Acesso em: 03 jan. 2022.

LEACH, M. J. *Calendula officinalis* and Wound Healing: A Systematic Review. **Wounds: a compendium of clinical research and practice**, v. 20, n. 8, p. 236-243, 2008.

MASMOUDI, H.; LE DRÉAU, Y.; 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, 2005.

MENDONÇA, C. C.; SILVA, I. C. L.; RODRIGUES, K. A.; CAMPOS, M. A. L.; MEDEIROS, M. C. M.; CASTELI, V. C.; MACHADO, S. R. P. Emulsões O/A contendo cetoconazol 2, 0%: avaliação da estabilidade acelerada e estudos de liberação in vitro. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 30, n. 1, p. 35-46, 2009.

OLIVEIRA, B. D. F. B.; BORELLA, J. C. **Produção e avaliação físico-química de extratos vegetais de *Bidens pilosa* (picão preto).** Resumo - XIII Encontro de Iniciação Científica do Centro Universitário Barão de Mauá 2020. Disponível em: <https://api3.baraodemaua.br/media/20796/bianca-de-fatima-bredariol-oliveira.pdf>. Acesso em 3 jan 2022.

PRISTA L. V. N.; ALVES A.C.; MORGADO R. **Tecnologia Farmacêutica** (4ª. ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2014.

SANTOS, C. E. C.; CARVALHO, M. G. S.; COSTA, B. E.; FERREIRA JÚNIOR, W. G.; LIMA, C. C.; CORSETTI, P. P.; GARCIA, J. A. D. Efeito do extrato de *Bidens pilosa* L., Mel e pomadas homeopática e alopática na cicatrização de feridas cutâneas de ratos Wistar. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.72, n.4, p. 1286-1294, 2020.

TEIXEIRA, K. C. D. S. **Estudo de composição e estabilidade em emulsões formuladas a partir de óleos lubrificantes vegetais.** 2008. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

VERGARA, P.; WALLY, A. P.; PESTANA, V. R.; BASTOS, C.; ZAMBIAZI, R. C. Estudo do comportamento de óleo de soja e de arroz reutilizados em frituras sucessivas de batata. **Boletim Ceppa**, Curitiba, v. 24, n. 1, p. 207-220, 2006.