

ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO ÓLEO DE PEQUI (*Caryocar coriaceum* Wittm) EM SISTEMA MICROEMULSIONADO

Geilza Carla de Lima Silva¹; Gisele Lins Monteiro Alvares²

¹Mestranda em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), E-mail: geilza_55@yahoo.com.br

²Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), E-mail: giselelins.ma@outlook.com

RESUMO: O óleo de pequi é constituído principalmente por ácidos graxos, sais minerais e vitaminas. Por sua composição química, são atribuídas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de um alto valor nutricional. Existe um grande interesse em incorporar produtos naturais em sistemas nanoestruturados para uma melhor veiculação do composto e aumento do seu efeito terapêutico local. Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo desenvolver um sistema nanocarreador para encapsular o óleo da polpa de *Caryocar coriaceum* Wittm para uso tópico anti-inflamatório. Foi construído um diagrama de fases pseudoternário para buscar as proporções adequadas para a obtenção de regiões de sistemas transparentes. Por conseguinte, foi selecionado um ponto na referida região e este foi caracterizado para avaliar as propriedades físico-químicas por meio da determinação dos valores de pH e condutividade, além do índice de refração. Após a caracterização, a formulação foi submetida a um ensaio *in vivo* para verificar a sua atividade anti-inflamatória em camundongos, através do modelo de edema de pata com posterior análise histológica. As microemulsões O/A desenvolvidas, apresentaram propriedades físico-químicas que corroboraram a estrutura morfológica desejada do nanocarreador para encapsulação do óleo, bem como para uma utilização tópica favorável. Além disso, os estudos *in vivo* e as análises histológicas demonstraram que a formulação apresentou atividade anti-inflamatória significativa, bem como elevada redução percentual do edema. Assim, este trabalho destaca-se no âmbito da nanotecnologia farmacêutica pelo ineditismo de uma formulação microemulsionada com óleo de pequi para uma ação anti-inflamatória.

Palavras-chaves: Óleo de Pequi, Microemulsão, Atividade Anti-inflamatória, Edema de Pata.

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são uma fonte alternativa na terapêutica de muitas patologias, estimulando a exploração sustentável dos diferentes biomas brasileiros em virtude da riqueza de espécies que abrigam (GREGORIS et al., 2013). No cerrado brasileiro destaca-se o pequi, fruto de uma angiosperma pertencente à família Caryocaraceae (KERNTOPF et al., 2014).

O óleo de pequi é constituído principalmente pelos ácidos graxos oléico e palmítico, com menores proporções de ácidos linoléico e araquidônico. Além disso, é também rico em sais minerais e vitaminas A, C e do complexo B. Por sua composição química, são atribuídas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de um alto valor nutricional.

O óleo de pequi *in natura* é usado para tratamento de asma, tosse, influenza,

reumatismo, inflamação da garganta, queimaduras, indigestão, dores no corpo, como também pode ser expectorante e afrodisíaco (BATISTA et al., 2010; KERNTOPF et al., 2014; RIBEIRO et al., 2014). Em adição, estudos etnofarmacobotânicos comprovaram a eficácia deste óleo no tratamento de afecções como gastrite e doenças inflamatórias, além de ser um modulador da lipídemia pós-prandial em atletas (QUIRINO et al., 2009).

Atualmente, existe um grande interesse em incorporar produtos naturais em sistemas nanoestruturados para uma melhor veiculação do composto e aumento do seu efeito terapêutico local. Neste contexto, destacam-se as microemulsões, que podem ser definidas como sistemas termodinamicamente estáveis e opticamente transparentes formados a partir da mistura de dois líquidos imiscíveis estabilizados por meio de um filme interfacial de tensoativos (DAMASCENO et al., 2011).

Além da estabilidade termodinâmica, as microemulsões oferecem vantagens de formação espontânea, simplicidade de fabricação, capacidade de solubilização de solutos lipofílicos, hidrofílicos e anfifílicos, grande área por razão de volume para a transferência de massa, e potencial para aumento da permeação (SINTOV, 2015; FANUN, 2012). Com isso, a inclusão desta

tecnologia no campo da fitoterapia é uma alternativa às terapias convencionais atuais.

Nessa perspectiva, este trabalho tem como objetivo desenvolver um sistema nanocarreador capaz de encapsular o óleo da polpa de *Caryocar coriaceum* Wittm e avaliar ação em uso tópico anti-inflamatório.

2. METODOLOGIA

2.1. Construção do Diagrama de Fases Pseudoternário (DFPT)

Com o propósito de conseguir as proporções ideais dos componentes que constituiriam a área correspondente a sistemas transparentes e/ou translúcidos, o DFPT foi obtido por meio do método de titulação da fase aquosa à temperatura ambiente (25 °C), com imediata averiguação visual do resultado da mistura dos componentes (CHEN et al, 2004).

Um diagrama de fases pseudoternário foi obtido utilizando Kolliphor EL® (88,5%) e Brij 52® (11,5%), como tensoativo/cotensoativo e o óleo fixo de pequi como fase oleosa (O) nas proporções que variaram de 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 e 9:1. A fase aquosa (A) foi obtida por meio da mistura de propilenoglicol (PPG) e água (3:1), sendo esta fase posteriormente adicionada à mistura de tensoativos e fase

oleosa através de titulações de volumes pré-definidos.

Posteriormente a cada titulação, a homogeneização foi realizada em um disruptor de células ultrassônico (Unique, Brasil) por 1,5 minutos na potência de 250 Watts, seguido de retirada de bolhas em banho de ultrassom (Unique, Brasil) por 1 minuto e um período de repouso de 2 minutos antes da observação final do seu respectivo aspecto.

Após o período de equilíbrio, todas as alterações no aspecto visual das misturas foram analisadas e classificadas em: sistema transparente (ST), emulsão líquida opaca (ELO), emulsão líquida leitosa (ELL) e separação de fases (SF). Os resultados obtidos foram plotados em um triângulo equilátero com o auxílio do *software* Origin Pro[®] 8.0, no qual cada ponto da superfície corresponde à proporção definida dos componentes da mistura.

2.2. Seleção e preparo da formulação

Após a construção do DFPT e seleção da formulação que melhor representa a proporção dos componentes para formação de sistema O/A, esta foi preparada 48h antes dos testes de caracterização para permitir a estabilização termodinâmica do sistema em temperatura ambiente (SILVA et al., 2010).

2.3. Determinação das características físico-químicas do sistema ME

O pH da formulação foi avaliado por meio de pHmetro digital (Instrutemp, ITmPA 210, Brasil) com eletrodo de vidro e sensor de temperatura, calibrado previamente com soluções tampão pH 4,0 e 7,0 a uma temperatura de $25 \pm 0,5$ °C. As determinações dos valores de pH foram obtidas pela introdução do eletrodo na formulação.

Os valores de condutividade elétrica foram determinados utilizando um condutivímetro digital (Instrutemp MCA 150, Brasil), calibrado com uma solução de calibração apresentando condutância específica de $1413 \mu\text{S cm}^{-1}$, à temperatura de 25 °C.

O índice de refração foi determinado, utilizando-se Refratômetro de Abbé, Carl ZeissJena, aferido com água deionizada ultrapura Milli-Q[®] (índice de refração 1,3325) à temperatura de $25 \pm 0,5$ °C.

A isotropia da formulação selecionada foi avaliada por meio de Microscópio de Luz polarizada (Leica, modelo DMRXP), sem preparação prévia, disposta em lâmina de vidro.

2.4. Ensaio *in vivo*

A atividade anti-inflamatória preliminar foi avaliada em ensaio *in vivo*, realizado na Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FACISA), mediante aprovação do comitê de ética estabelecido na instituição. Número do projeto: 0039/181222013; CIAP/CONCEA N°: 01.001.2012; Aprovado em 18/12/2013.

2.4.1. Animais

Foram utilizados camundongos Swiss (*Mus musculus*) machos, adultos (40 - 50 dias de vida com 25-35g). Estes foram alojados em gaiolas de polipropileno padrão em condições controladas de temperatura ($22 \pm 2^\circ \text{C}$) e ciclo claro/escuro de 12h. Água e ração ficaram disponíveis *ad libitum* a todos os animais, sendo que 12h antes do experimento estes foram privados da ração.

2.4.2. Modelo de edema de pata em camundongos

O edema de patas em camundongos foi induzido pela injeção subcutânea de 50 μL de carragenina (1% p/v em salina estéril) na região plantar da pata direita, 30 minutos após a aplicação tópica dos tratamentos por meio de massagem local durante 50 segundos (Figura 10).

Figura 1: Aplicação tópica dos tratamentos.



Fonte: Dados da Pesquisa

A espessura dorsoplantar da pata direita foi aferida com paquímetro (digital caliber, 0-150 mm, Messen®) antes (medida basal) e 1, 2, 3 e 4 h após a injeção da carragenina por um mesmo experimentador e de forma cega. O tamanho do edema (Δ edema) foi calculado subtraindo-se a medida da espessura dorsoplantar da pata direita após a injeção da carragenina (1, 2, 3 ou 4h) da medida basal (KIM et al., 2013). A habilidade dos tratamentos em inibir a reação inflamatória foi expressa como a porcentagem de inibição da inflamação obtida através da equação 1:

$$\text{Inibição da inflamação (\%)} = \frac{1 - \text{Média do tamanho do edema no grupo tratado}}{\text{Média do tamanho do edema no grupo controle positivo}} \times 100$$

2.4.3. Grupos e tratamentos

Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais (n= 5), onde receberam os seguintes tratamentos: 50µL de solução salina (controle positivo), 50µL da microemulsão, 50µL do óleo fixo do pequi polpa e aplicação tópica de 22,1g de Diclofenaco Dietilamônio [Cataflam Emulgel® 11,6 mg/10g] (controle negativo). Como já descrito, todos os grupos foram tratados 30 minutos antes da administração da suspensão de carragenina.

Ao final do experimento, foi feita eutanásia em todos os animais através da inalação de halotano 3%, seguida de deslocamento cervical. Fragmentos de tecido da região plantar da pata direita foram obtidos para análise histológica (SARAIVA et al., 2011).

2.4.4. Análise histológica

A fim de analisar a morfologia do epitélio cutâneo durante o processo inflamatório e a efetividade dos tratamentos, fragmentos da pele foram fixados em solução de formaldeído 40 g/L em tampão fosfato salino 0,1 mol/L (pH 7.4) por 24h. Em seguida, as amostras foram desidratadas em séries crescentes de etanol, tratadas com xilol e embebidas em paraplast. Secções de 5 µm

foram preparadas e coradas com hematoxilina-eosina (TANG et al., 2010).

2.4.5. Análise estatística

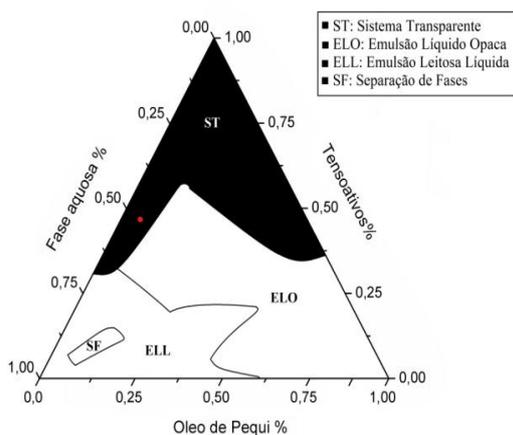
Os resultados experimentais do estudo *in vivo* foram expressos como média ± EPM ou como porcentagem da inibição da inflamação. As diferenças entre os grupos foram avaliadas através da One-way ANOVA seguida pelo teste de Bonferroni e consideradas significativas quando $p < 0,05$. Os resultados obtidos foram plotados no *software* GraphPad Prism® versão 6.1.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Construção do DFPT

Representados como triângulos equiláteros, diagramas de fases pseudoternário apresentam a proporção de cada componente utilizado, bem como as regiões de domínio dos diferentes sistemas encontrados. No DFPT obtido (figura 2) é possível observar as variações de estado das formulações, como emulsão líquida opaca (ELO), emulsão líquida leitosa (ELL), separação de fases (SF) e sistemas transparentes (ST).

Figura 2: Diagrama de Fases Pseudoternário obtido



Fonte: Dados da pesquisa

O ponto vermelho destacado na área de ST (Figura 2) apresentou melhores aspectos organolépticos, maior estabilidade e adequado teor de fase aquosa, sendo sugestivo que o óleo está no interior das micelas e o sistema seja O/A. A composição do referido sistema apresenta: 5,3% de óleo da polpa de pequi, 47,6% da mistura dos tensoativos Kolliphor® EL e Brij® 52 (42,12% e 5,47%, respectivamente) e 47,1% de fase aquosa (PPG e água, 3:1).

Além disso, o ponto selecionado apresentou coloração amarela suave, transparência, homogeneidade e maior estabilidade (Figura 3), sendo um promissor nanocarreador do óleo de pequi para uso tópico.

Figura 3: Formulação selecionada na área de ST do DFPT



Fonte: Dados da pesquisa

3.2. Características físico-químicas da formulação

Através de estudos físico-químicos é possível confirmar a formação de ME ou, até mesmo, verificar modificações específicas em seu comportamento. Na Tabela 1, são apresentados os resultados das análises físico-químicas realizadas para o sistema em estudo.

Tabela 1: Caracterização físico-química da formulação

Caracterização físico-química da formulação	
pH	7,33 ± 0,04
Condutividade Elétrica ($\mu\text{S cm}^{-1}$)	15,087 ± 0,1893
Índice de Refração	1,430 ± 0,0005

Fonte: Dados da pesquisa

O pH é um parâmetro importante para detectar a viabilidade da formulação e a estabilidade de um sistema. A formulação selecionada apresentou pH adequado, no valor de $7,33 \pm 0,04$, que está dentro da faixa de

tolerância biológica para produtos de aplicação tópica (PARVEEN et al., 2014).

A condutividade elétrica é uma técnica complementar normalmente utilizada para a elucidação de mudanças microestruturais em sistemas coloidais de formação espontânea, fornecendo importantes informações relacionadas com as transições de fase que ocorrem nas microemulsões, ou seja, de sistemas água em óleo (A/O) para sistemas óleo em água (O/A) e vice-versa. Desta forma, tipicamente, a condutividade é baixa para micelas reversas. À temperatura ambiente, a formulação apresentou condutividade de $15,087 \mu\text{S cm}^{-1}$ (Tabela 1). Este valor está abaixo do esperado para sistemas O/A. Entretanto, deve ser considerada a influência da fase aquosa da formulação, que apresenta a mistura de PPG/água na proporção 3:1, sendo o PPG um composto de baixa condutividade $0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$ e que está presente em maior quantidade na fase externa (ZHANG; MICHNIAK-KOHN, 2013).

A análise do índice de refração da formulação com óleo de pequi possibilitou auxiliar na caracterização do sistema quanto à sua isotropia (Tabela 1). O valor único de $1,430 \pm 0,0005$ obtido não apresentou variação durante os estudos realizados, sugerindo que a formulação seja um ME isotrópico.

As microemulsões são formulações isotrópicas, que apresentam apenas um índice de refração e nenhuma restrição no plano de vibração de luz que passa através destes, apresentando as mesmas propriedades ópticas em todos os sentidos. Desta forma, sob um campo de luz polarizada, os sistemas isotrópicos são caracterizados pela presença de um campo escuro, conforme foi evidenciado por Ferreira et al. (2015) e verificado para a formulação com óleo de pequi do presente estudo.

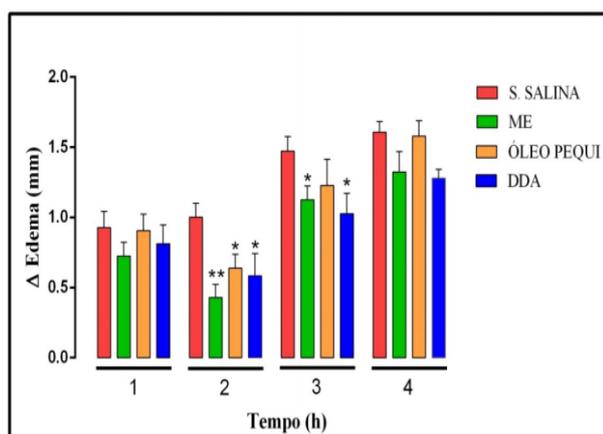
Formulações anisotrópicas, por sua vez, apresentam propriedades ópticas que alteram a orientação da luz incidente em relação aos eixos cristalográficos, apresentando assim diferentes índices de refração. Durante um processo de inversão de fases, as microemulsões tornam-se anisotrópicas, sem apresentar qualquer descontinuidade aparente nas suas propriedades físicas, mas que pode ser evidenciado pela variação do índice de refração (FORMARIZ et al., 2007; ZHENG et al., 2011). Sendo assim, diferentes índices de refração, no contexto das microemulsões, é sinal de instabilidade do sistema.

3.3. Estudo *in vivo*

Neste estudo, a medida da espessura dorsoplantar das patas dos camundongos mostrou que a injeção de carragenina após o

tratamento tópico com salina causou significativo edema desde a primeira hora, se estendendo durante todo o tempo do experimento (Figura 4).

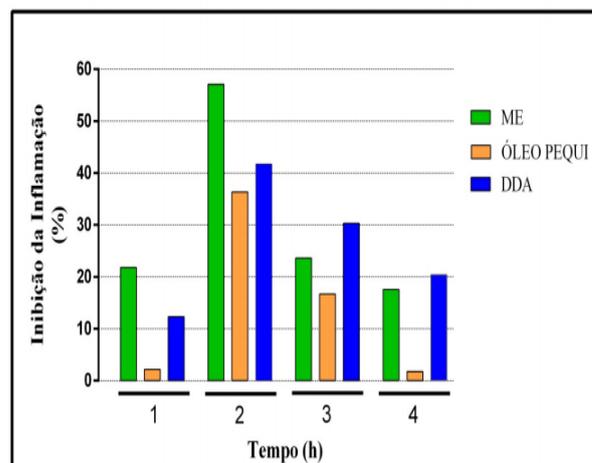
Figura 4: Avaliação do efeito anti-inflamatório nos grupos tratados



Fonte: Dados da pesquisa

Após a primeira hora de experimento, nenhum dos tratamentos foi eficaz em reduzir significativamente ($p < 0,05$) o edema. Entretanto, quando se observa o percentual de inibição (Figura 5) é possível notar que a maior inibição percentual da inflamação foi verificada para o grupo tratado com a microemulsão (inibição de 21,81%), enquanto o óleo de pequi bruto inibiu apenas 2,16% e o DDA 12,31%.

Figura 5: Percentual de inibição do edema após os tratamentos



Fonte: Dados da pesquisa

Após duas horas de experimento, os tratamentos com óleo de pequi, DDA e, especialmente, com a microemulsão contendo óleo de pequi, reduziram o edema de forma significativa ($p < 0,05$) quando comparado ao grupo controle positivo. Além disso, nesse momento experimental, o percentual de inibição da inflamação para o grupo tratado com ME é muito superior aos demais tratamentos (57,09%) (Figura 5). O óleo de pequi puro apresentou inibição da inflamação (36,33%) apenas neste intervalo, estando de acordo com estudos que propõe sua ação anti-inflamatória aguda (OLIVEIRA et al., 2010; SARAIVA et al., 2011). Já o DDA inibiu a inflamação em 41,72% (Figura 4).

Quando o edema foi avaliado na terceira hora, apenas os grupos tratados com ME e DDA apresentaram redução significativa do edema ($p < 0,05$), sendo a microemulsão responsável por 23,64% de inibição e o DDA por 30,30%. O grupo

tratado com o óleo puro reduziu o edema de forma discreta e não significativa (16,71%) (Figuras 4 e 5). A partir deste momento, o DDA apresentou um percentual de inibição maior que o grupo tratado com ME, possivelmente pelo fato do anti-inflamatório não esteroide apresentar a capacidade de interagir com os fosfolípidos da pele, contribuindo para aumentar sua fluidez, a permeabilidade cutânea e a ação anti-inflamatória em função do tempo (SILVA et al., 2009).

Na quarta hora transcorrente do teste, não foi possível verificar diferença significativa ($p < 0,05$), em nenhum dos grupos tratados (Figura 4), apesar dos grupos ME e DDA terem apresentado discreta redução do edema (inibição da inflamação: ME = 17,56%; DDA = 20,42%; óleo de pequi = 1,74%).

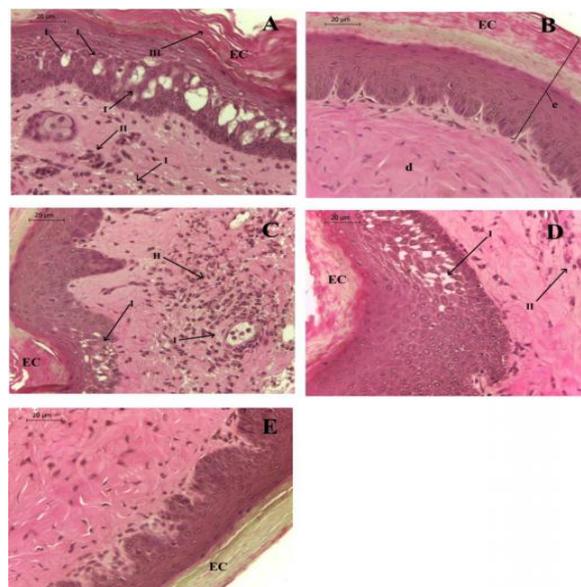
A ação do nanossistema, contendo apenas 5,3% de óleo de pequi, desde a segunda hora da indução do edema, permite inferir seu efeito anti-inflamatório agudo superior ao óleo bruto. Isso pode ser justificado pelo fato do óleo de pequi encontrar-se dentro de nanoestruturas, cuja escala nanométrica não apenas favorece uma melhor aderência às membranas, mas também pode permitir um transporte mais controlado de moléculas (AZEEM et al., 2009). Além disso, os tensoativos presentes na

microemulsão podem facilitar a difusão do óleo terapêutico na pele através da desestruturação de lipídios do estrato córneo, permitindo uma melhor permeação e ação anti-inflamatória (AZEEM et al., 2009).

3.4. Análise histológica

Para melhor avaliação da atividade anti-inflamatória do sistema contendo óleo de pequi e demais tratamentos, cortes histológicos foram feitos a partir de secções retiradas da pata direita dos animais submetidos ao estudo de edema de pata (Figura 6). Foi possível visualizar duas das três camadas da pele: a epiderme e a derme.

Figura 6: Análise histológica da pele após a quarta hora de indução de edema



Fonte: Dados da pesquisa

A pele que recebeu apenas solução salina apresentou estado conservado das

estruturas do epitélio e ausência de achados inflamatórios (Figura 6B). O grupo controle positivo (solução salina + carragenina 1%) apresentou diversas alterações histopatológicas (setas), tais como, edema (Figura 6A – I), elevada migração celular (Figura 6A – II) e desestruturação do estrato córneo (Figura 6A – III). A presença de um infiltrado de células inflamatórias e edema, na derme e epiderme, são eventos característicos de um tecido em processo inflamatório causado pela liberação de mediadores inflamatórios (KENDALL; NICOLAOU, 2013).

O grupo controle negativo (DDA + carragenina 1%) demonstrou uma recuperação tecidual, com diminuição do edema (Figura 6C – I), embora ainda com intenso infiltrado de células inflamatórias (Figura 6C – II). Como este fármaco possui ação anti-inflamatória em função do tempo, a exposição à única dose talvez não tenha sido suficiente para promover significativa inibição do processo inflamatório. Da mesma forma, a pele tratada com óleo de pequi bruto e carragenina 1% apresentou certo grau de edema (Figura 6D – I) e infiltrado inflamatório (Figura 6D – II). Segundo Oliveira et al. (2010), a redução destes efeitos é dependente da dose do óleo.

O tratamento com ME, contendo 5,3% do óleo de pequi, proporcionou o melhor

resultado histológico (Figura 6-E), mostrando um estrato córneo bem estruturado, ausência de edema na epiderme e leve presença de infiltrado na derme. Este resultado atesta a eficiência anti-inflamatória da formulação, devido à natureza estrutural do sistema e propriedades de permeação e liberação local de ativos. De forma mais eficiente, os componentes do óleo de pequi polpa incorporados foram capazes de restaurar o tecido cutâneo, como descrito em estudos anteriores (SARAIVA, 2009; QUIRINO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2010). Assim, os resultados obtidos demonstraram que a microemulsão contendo óleo de pequi é um produto fitoterápico inovador, capaz de melhorar a atividade anti-inflamatória do óleo *in natura*, em concentração muito menor.

4. CONCLUSÕES

Sistemas microemulsionados O/A foram desenvolvidos para veiculação de óleo de pequi polpa para aplicação tópica anti-inflamatória. A caracterização físico-química da formulação selecionada sugeriu um sistema microemulsionado favorável à aplicação tópica. Além disso, durante o estudo *in vivo*, a microemulsão contendo 5,3% de óleo de pequi apresentou atividade anti-inflamatória significativa ($p < 0,05$), bem como maior redução percentual do edema durante as primeiras duas horas, sendo esta

corroborada pela avaliação microscópica das secções das patas obtidas após a quarta hora do edema. Desta forma, este trabalho destaca-se no âmbito da nanotecnologia farmacêutica pelo ineditismo de uma formulação microemulsionada com óleo de pequi com ação anti-inflamatória, valorizando o uso desta espécie para fins terapêuticos.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE), à Faculdade de Ciências Médicas (FACISA-CG) e ao Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (FIOCRUZ-PE) pela infraestrutura cedida para a realização dos experimentos.

6. REFERÊNCIAS

AZEEM et al. Microemulsions as a Surrogate Carrier for Dermal Drug Delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 35, n. 5, p. 525–547, 2009.

BATISTA et al. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum wittm*) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. **Arquivo do Instituto Biológico**, v.77, n.3, p.441-447, 2010.

CHEN et al. A study of microemulsion systems for transdermal delivery of triptolide. **Journal of Controlled Release**, v. 98, n. 3, p. 427– 436, 2004.

DAMASCENO et al. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 32, n.1, p.9-18, 2011.

FANUN, M. Microemulsions as delivery systems. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 17, p. 306–313, 2012.

FERREIRA et al. An environmentally safe larvicide against *Aedes aegypti* based on in situ gelling nanostructured surfactant systems containing an essential oil. **Journal of colloid and interface Science**, v. 456, p. 190-196, 2015.

FORMARIZ et al. Relationship between structural features and in vitro release of doxorubicin from biocompatible anionic microemulsion. **Colloids and surfaces Biointerfaces**, v. 60, n.1, p. 28 -35, 2007.

GREGORIS et al. Antioxidant properties of Brazilian Teopical Fruits by Correlation between Diferent Assays. **Biomed Research International**, 2013.

KENDALL; NICOLAOU. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. **Progress in Lipid Research**, v. 52, n. 1, p. 141-64, 2013.

KERNTOPF et al. Óleo de pequi (*Caryocar coriaceum W*) e a potencial atividade Cardioprotetora. **Ensaio e Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, n. 4, v. 17, p. 117-125, 2013.

KIM et al. The anti-inflammatory effect of alloferon on UVB-induced skin inflammation through the down-regulation of pro-inflammatory cytokines. **Immunology Letters**, v. 149, n. 1-2, p. 110– 118, 2013.

OLIVEIRA et al. In vivo topical anti-inflammatory and wound healing activities of the fixed oil of *Caryocar coriaceum Wittm*.

Seeds. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 129, n. 2, p. 214–219, 2010.

PARVEEN et al. Topical microemulsion containing Punica granatum extract: its control over skin erythema and melanin in healthy Asian subjects. **Postępy Dermatologii i Alergologii.**, v. 31, n. 6, p. 351–355, 2014.

QUIRINO et al. Healing potential of Pequi (Caryocar coriaceum Wittm.) fruit pulp oil. **Phytochemistry Letters**, v.2, n. 4, p.179–183, 2009.

RIBEIRO et al. Promising medicinal plants for bioprospection in cerrado área of Capada do Araripe, Northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 3, p. 1522–1533, 2014.

SARAIVA et al. Topical anti-inflammatory effect of Caryocar coriaceum Wittm. (Caryocaraceae) fruit pulp fixed oil on mice ear edema induced by different irritant agentes. **Journal of Ethnopharmacology**, v.136, n. 3, p. 504–510, 2011.

SARAIVA, R. A. **Efeito anti-inflamatório do óleo fixo do mesocarpo interno de Caryocar coriaceum Wittm. sobre o edema induzido por agentes flogísticos em modelos animais.** 115p, 2009. [Dissertação - Mestrado em Bioprospecção Molecular. Universidade Regional do Cariri-URCA, Crato-CE], 2009.

SARAIVA, R. Synergistic action between Caryocar coriaceum Wittm. fixed oil with aminoglycosides in vitro. **European Journal of Lipid Science and Technology**. v. 113, n.8, p. 967 - 972, 2011.

SILVA et al. Physicochemical Characterization and Development of a Microemulsion System for Transdermal Use. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 31, n.1, p. 1-8, 2010.

SILVA et al. Physicochemical Characterization and Development of a Microemulsion System for Transdermal Use. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 31, n.1, p.1-8, 2009.

SINTOV, A. S. Transdermal delivery of curcumin via microemulsion. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 481, n.1-2, p. 97-103, 2015.

TANG et al. Activation of Adenosine A2A Receptor Attenuates Inflammatory Response in a Rat Model of Small-for-Size Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 5, p. 1915–1920, 2010.

ZHANG; MICHNIAK-KOHN. Investigation of microemulsion microstructures and their relationship to transdermal permeation of model drugs: Ketoprofen, lidocaine, and caffeine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 421, n. 1, p. 34– 44, 2011.

ZHENG et al. Study on the microstructure and rheological property of fish oil lyotropic liquid crystal. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 385, n. 1-3, p. 47– 54, 2011.