



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA – PIBIC

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS
NANOESTRUTURADOS CONTENDO CURCUMINA
PARA UTILIZAÇÃO NA TERAPIA FOTODINÂMICA**

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS
CRISTALINO LÍQUIDO CONTENDO CURCUMINA**

Relatório Final
Período da bolsa: Setembro de 2023 até Agosto de 2024

PIBIC/CNPq

RESUMO

O câncer de pele é a neoplasia mais comum no Brasil. Os tratamentos tradicionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, frequentemente provocam efeitos colaterais severos, o que muitas vezes leva à baixa adesão dos pacientes às terapias. Diante disso, a Terapia Fotodinâmica (TFD) surge como uma alternativa promissora. Essa técnica envolve a administração e o acúmulo de um fármaco fotossensibilizador (FS) no tecido-alvo, seguido da exposição a uma fonte de luz com comprimento de onda adequado. Esse processo gera espécies reativas de oxigênio, que causam danos às células cancerígenas. Considerando as propriedades terapêuticas e o potencial fotoquímico da curcumina, esta pesquisa tem como objetivo desenvolver sistemas nanoestruturados contendo este composto como FS. Os CLs foram obtidos por diagrama de fases pseudoternários misturas do tensoativo Eumulgin® CO 40 com o co-tensoativo Tween20® e Tween80®, o miristato de isopropila como fase oleosa e água destilada como fase aquosa. Os sistemas foram caracterizados por microscopia de luz polarizada (MLP), determinação de pH, comportamento reológico e estabilidade acelerada. Como resultados, sistemas viscosos transparentes foram obtidos. A partir da MLP, as amostras apresentaram-se isotrópicas com sugestividade de mesofases lamelares, hexagonais e cúbicas. A análise de perfil reológico mostrou que a relação dos valores do módulo de armazenamento com o tipo de formulação avaliada foi compatível com resultados esperados para CLs. O pH de todas as formulações foram compatíveis com o fisiológico da pele. Dessa maneira, os CLs contendo curcumina se destacam como uma alternativa promissora para o tratamento do câncer de pele.

Palavras-chave: câncer de pele, terapia fotodinâmica, fotossensibilizador , cristal líquido

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 4 |
| 2. OBJETIVOS | 4 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 4 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 5 |
| 3. METODOLOGIA | 5 |
| 3.1 OBTENÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS - DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO (DFPT) | 5 |
| 3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS | 5 |
| 3.2.1 MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA | 5 |
| 3.2.2 DETERMINAÇÃO DO pH | 5 |
| 3.3 COMPORTAMENTO REOLÓGICO | 5 |
| 3.4 ESTABILIDADE ACELERADA | 6 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES | 6 |
| 4.1 OBTENÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS - DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO (DFPT) | 6 |
| 4.1.1 SELEÇÃO DOS CRISTAIS LÍQUIDOS | 7 |
| 4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS | 8 |
| 4.2.1 MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA | 8 |
| 4.2.2 DETERMINAÇÃO DO pH | 10 |
| 4.3 COMPORTAMENTO REOLÓGICO | 11 |
| 4.4 ESTABILIDADE ACELERADA | 12 |
| 5. CONCLUSÕES | 13 |
| 6. PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS | 13 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 13 |
| 8. OUTRAS ATIVIDADES | 14 |
| 9. JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO PLANO DE TRABALHO | 15 |

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele ocorre em dois tipos: melanoma (CPM) e o não melanoma (CPNM), e é considerado a neoplasia mais comum no Brasil. Todos os anos, 625 mil brasileiros são diagnosticados com câncer de pele, e cerca de 230 mil vem a óbito em decorrência da doença. A principal causa do CPNM é a exposição solar excessiva e crônica, enquanto o melanoma está associado tanto ao histórico familiar quanto à exposição solar intensa e esporádica. Outros fatores de risco incluem pele de fototipo claro, doenças imunossupressoras e exposição solar ocupacional. (COSTA, 2012) (BOMFIM; GIOTTO; SILVA, 2018).

O melanoma, embora seja menos comum, é o mais agressivo e com maior taxa de mortalidade, especialmente quando não é tratado no início, quando ainda é curável. Enquanto o CPNM é mais frequente, apesar de ter um desenvolvimento lento e invasão de local, apresenta bom prognóstico quando tratado de maneira oportuna. Entretanto, um diagnóstico tardio pode causar ulcerações e deformações graves na pele dos pacientes. (CEGLIO et al., 2022).

Há diversos tratamentos que garantem maior sobrevida aos pacientes com câncer de pele, como: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia (GUIMARAES et al., 2022). No entanto, tratamentos sistêmicos podem causar efeitos adversos, sobretudo ao afetar células não neoplásicas. Por isso, a Terapia Fotodinâmica (TF) se destaca como uma alternativa terapêutica menos invasiva para o tratamento do câncer de pele, incluindo CPNM.

A TF utiliza-se de um agente fotossensibilizante o qual é ativado por uma luz monocromática e assim, gera espécies reativas de oxigênio que danificam seletivamente as células tumorais, causando uma morte celular com poucos efeitos adversos ao paciente. As características ideais de um agente fotossensibilizante (FS) incluem pureza química, capacidade de se concentrar em tecidos neoplásicos, ativação por comprimentos de onda que penetrem eficazmente no tecido alvo, rápida eliminação por células normais, ser atóxico na ausência de luz, e produzir grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (LUKSIENE, 2003).

Nesse contexto, pesquisas indicam que alguns extratos vegetais, como a curcumina (CUR), podem ser excelentes agentes fotossensibilizantes, pois conseguem absorver luz em comprimentos de onda específicos, desencadeando reações fotoquímicas e fotofísicas (D'ARCY; WANG; LINDER, 2015). Apesar das propriedades fotodinâmicas adequadas da CUR é limitada devido à rápida fotodegradação sob luz visível, à insolubilidade em meio aquoso e variações de pH (LING, 2016).

Sendo, portanto, necessário o uso de estratégias nanotecnológicas para contornar essas limitações. Dentre os sistemas de liberação para uso tópico, os cristais líquidos (CLs), se destacam pela capacidade de aperfeiçoar a solubilidade, estabilidade, segurança e a biodisponibilidade de ativos (GOTO; SIQUEIRA-MOURA; TEDESCO, 2017; RODERO et al., 2018). Além de ter facilidade para transferência de tecnologia, já que esses sistemas são de fácil obtenção, baixo custo e fácil transposição de escala (LAPTEVA; KALIA, 2017; SHAN et al., 2019).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma formulação líquido cristalina contendo curcumina como potencial para utilização na terapia fotodinâmica do câncer de pele.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter sistemas líquidos cristalinos contendo curcumina
- Caracterizar físico-quimicamente os sistemas nanoestruturados selecionados
- Avalia a estabilidade dos sistemas nanoestruturados selecionados .

3. METODOLOGIA

3.1 OBTENÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS - DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO (DFPT)

Os CLs serão obtidos a partir de DFPT, pelo método de titulação em água à temperatura ambiente (25 °C). Inicialmente, prepara-se misturas do tensoativo Eumulgin® CO 40 com o co-tensoativo Tween20® e Tween80®, em uma proporção fixa de 1:1 (p/p), com antecedência de 24 horas. A essas misturas de tensoativo/co-tensoativo (T/CoT) foram adicionados o miristato de isopropila como fase oleosa nas proporções de 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 e 9:1 (p/p). As misturas foram agitadas por 30 minutos para estabilização à temperatura ambiente.

Após essa etapa, 200 µL de água serão adicionados sob agitação suave, com intervalos de tempo suficientes para permitir o equilíbrio do sistema antes da próxima adição. A cada adição de água o sistema foi observado macroscopicamente e conforme a viscosidade e transparência foram classificados como: Sistemas Líquidos Transparentes (SLT), Sistemas Líquidos Não Transparentes (SLNT), Sistemas Viscosos Transparentes (SVT), Sistemas Viscosos Não Transparentes (SVNT) (DO PRADO et al., 2022).

As formulações que se apresentarem transparentes e fluidas serão analisadas por microscopia de luz polarizada, para posterior classificação como microemulsões ou cristais líquidos, respectivamente (DE SÁ, 2020). Os resultados serão plotados usando o software OriginPro 8.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS

3.2.1 MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA

A microscopia é utilizada para a identificação de isotropia ou anisotropia nos sistemas transparentes. As amostras foram analisadas, após o tempo mínimo de cinco dias, para o equilíbrio dos sistemas, em temperatura ambiente (25 °C). Uma pequena quantidade dos sistemas obtidos foi transferida para uma lâmina de vidro, coberta por uma lamínula. Em seguida, analisada por luz polarizada no microscópio Olympus (modelo BX-51) equipado com uma câmera digital LC Color Evolution (PL-A662) e Software analisador de Imagem (Pixel LINK) (CARVALHO et al, 2010).

3.2.2 DETERMINAÇÃO DO pH

O pH das microemulsões selecionadas foi determinado utilizando um pHmetro digital (ION pHB 500) com eletrodo de vidro e sensor de temperatura da marca Phtek PH 3B, previamente calibrado com solução tampão (pH 4,0 e 7,0) à temperatura de 25 ± 0,5°C (MEHTA; KAUR; BHASIN, 2007).

3.3 COMPORTAMENTO REOLÓGICO

O comportamento reológico dos sistemas foi avaliado no reômetro de tensão controlada (Modular Compact Rheometer MCR 302). Os sistemas microemulsionados selecionados foram submetidos a testes rotacionais de

varredura da taxa de cisalhamento (entre 0 e 200 s⁻¹) em temperatura controlada de 25 ± 0,2 °C. Cada amostra foi aplicada na placa inferior, assegurando o mínimo de cisalhamento e respeitando o tempo de repouso de 1 minuto antes de cada determinação. A geometria utilizada para as análises foi do tipo cone/placa de 50 mm de diâmetro e 0,096 mm de espaçamento entre o cone e a placa (CARVALHO et al., 2010).

3.4 ESTABILIDADE ACELERADA

O Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (BRASIL, 2004) é utilizado como referência para descrever os procedimentos dos testes de estresse acelerado nas formulações selecionadas.

No teste de centrifugação, uma alíquota de 3 mL de cada amostra é submetida à força centrífuga a 3.000 rpm por 30 minutos. Já no teste de ciclo de congelamento e descongelamento, as amostras são alternadamente expostas a uma temperatura de 45 ± 2 °C em estufa e -5 ± 2 °C em geladeira, em intervalos de 24 horas, por 15 dias consecutivos. Após a realização dos dois testes, as formulações são avaliadas com base em dois critérios: (I) ausência de separação de fases e (II) presença de separação de fases (BRASIL, 2004).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

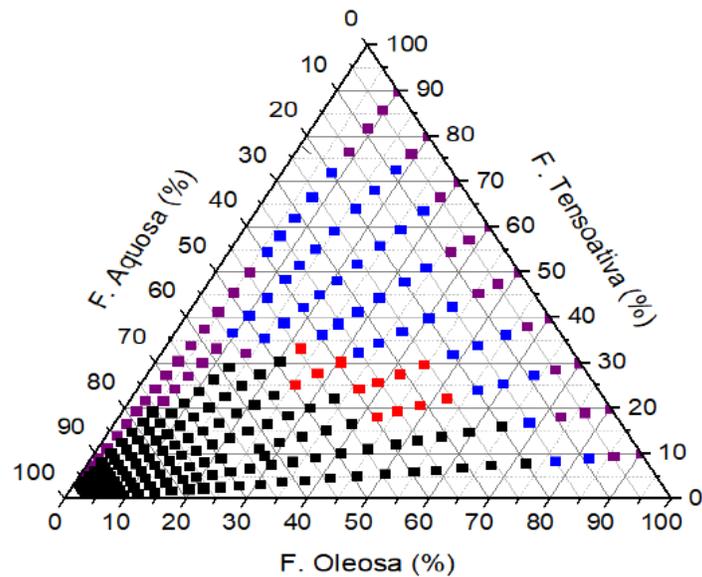
4.1 OBTENÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS - DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO (DFPT)

Os cristais líquidos foram obtidos a partir de diagramas de fases pseudoternário (DFPT)

Foram construídos dois DFPT a: o primeiro (figura 01), contendo o tensoativo Tween[®] 20 e co-tensoativo (Eumulgin[®] CO 40) e o segundo (figura 02), contendo o tensoativo Tween[®] 80 e o mesmo co-tensoativo utilizado anteriormente, ambos em razão fixa de 1:1 na proporção de tensoativo/co-tensoativo (T/CoT). O miristato de isopropila foi utilizado como fase oleosa e água destilada na fase aquosa.

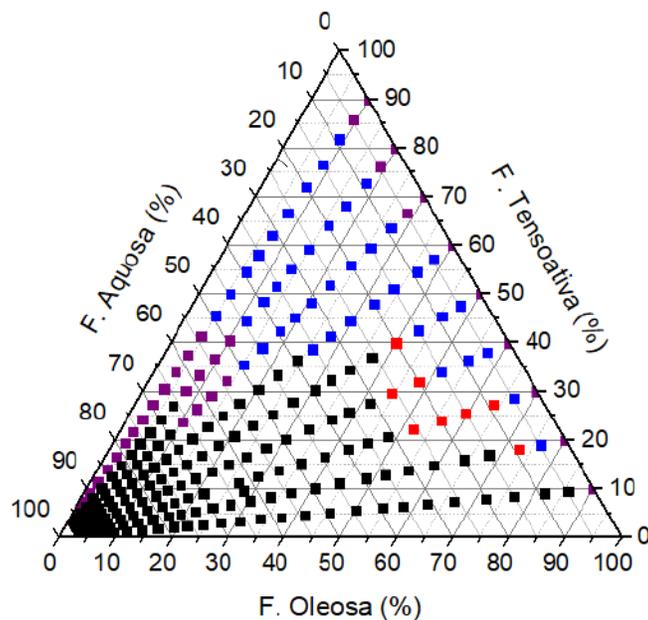
Os resultados mostraram que foi possível obter sistemas viscosos transparentes (SVT) em todas as misturas utilizadas. As misturas que apresentaram maior região formada de SVT foram Tween[®] 80 e co-tensoativo Eumulgin[®] CO 40 utilizando como fase oleosa miristato de isopropila.

Figura 1. Diagrama de fases pseudoternário contendo o tensoativo Tween[®] 20 e co-tensoativo Eumulgin[®] CO 40 na proporção 1:1. Sendo a região em Preto de Sistemas Líquidos Não transparentes; região em Roxo de Sistemas Líquido Transparentes; região em Azul - Sistemas Viscosos Transparentes; e região em Vermelho - Sistemas Viscosos Não Transparentes.



Fonte: Autoria Própria

Figura 2. Diagrama de fases pseudoternário contendo o tensoativo Tween® 80 e co-tensioativo Eumulgin® CO 40 na proporção 1:1. Sendo a região em Preto de Sistemas Líquidos Não transparentes; região em Roxo de Sistemas Líquido Transparentes; região em Azul - Sistemas Viscosos Transparentes; e região em Vermelho - Sistemas Viscosos Não Transparentes.



Fonte: Autoria Própria

4.1.1 SELEÇÃO DOS CRISTAIS LÍQUIDOS

A partir dos dois diagramas plotados, os SVT obtidos foram caracterizados por microscopia de luz polarizada, de maneira a classificar as formulações de acordo

com a organização das mesofases presentes. Assim, as amostras foram classificadas como isotrópicas — quando não foi observado desvio do plano de luz polarizada, característica comum a CLs de mesofase cúbica e microemulsões —, ou anisotrópicas — quando a amostra foi capaz de desviar o plano de luz polarizado, como ocorre em CLs de mesofase lamelar e hexagonal. As amostras que apresentaram isotropia diferiam por sua textura, sendo as amostras de CL de mesofase cúbicas viscosas, enquanto as consideradas microemulsão eram fluidas (DE ARAUJO et al., 2020; SHAN et al., 2019).

As formulações selecionadas para dar continuidade a este estudo foram representadas pelas siglas FL, FH e FC, e representam, respectivamente, as mesofases lamelar, hexagonal e cúbica. A composição de cada formulação selecionada está descrita na Tabela 1. Após essa etapa, foi realizada a incorporação da curcumina nas formulações selecionadas. Esse ativo foi incorporado na concentração de 20mg/ml, em cada formulação, obtendo-se assim um valor fixo de concentração, a fim de avaliar a influência do fármaco nos sistemas selecionados. Esses pontos foram nomeados de FL CUR, FH CUR e FC CUR, respectivamente.

Tabela 1: pH das formulações selecionadas.

| Formulação | Eumulgin® CO40: Tween® 80 (1:1) (%) | Miristato de Isopropila (%) | CUR (mg/mL) | Água (%) |
|-------------------|--|--|------------------------|-----------------|
| FL | 70 | 20 | 0 | 10 |
| FH | 60 | 20 | 0 | 20 |
| FC | 50 | 20 | 0 | 30 |
| FL CUR | 70 | 20 | 20 | 10 |
| FH CUR | 60 | 20 | 20 | 20 |
| FC CUR | 50 | 20 | 20 | 30 |

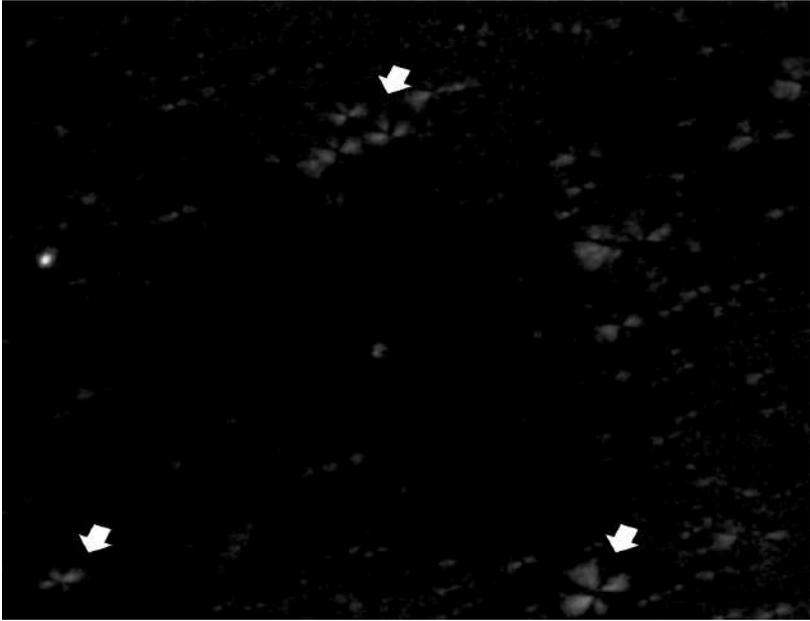
Fonte: Autoria Própria

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS

4.2.1 MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA

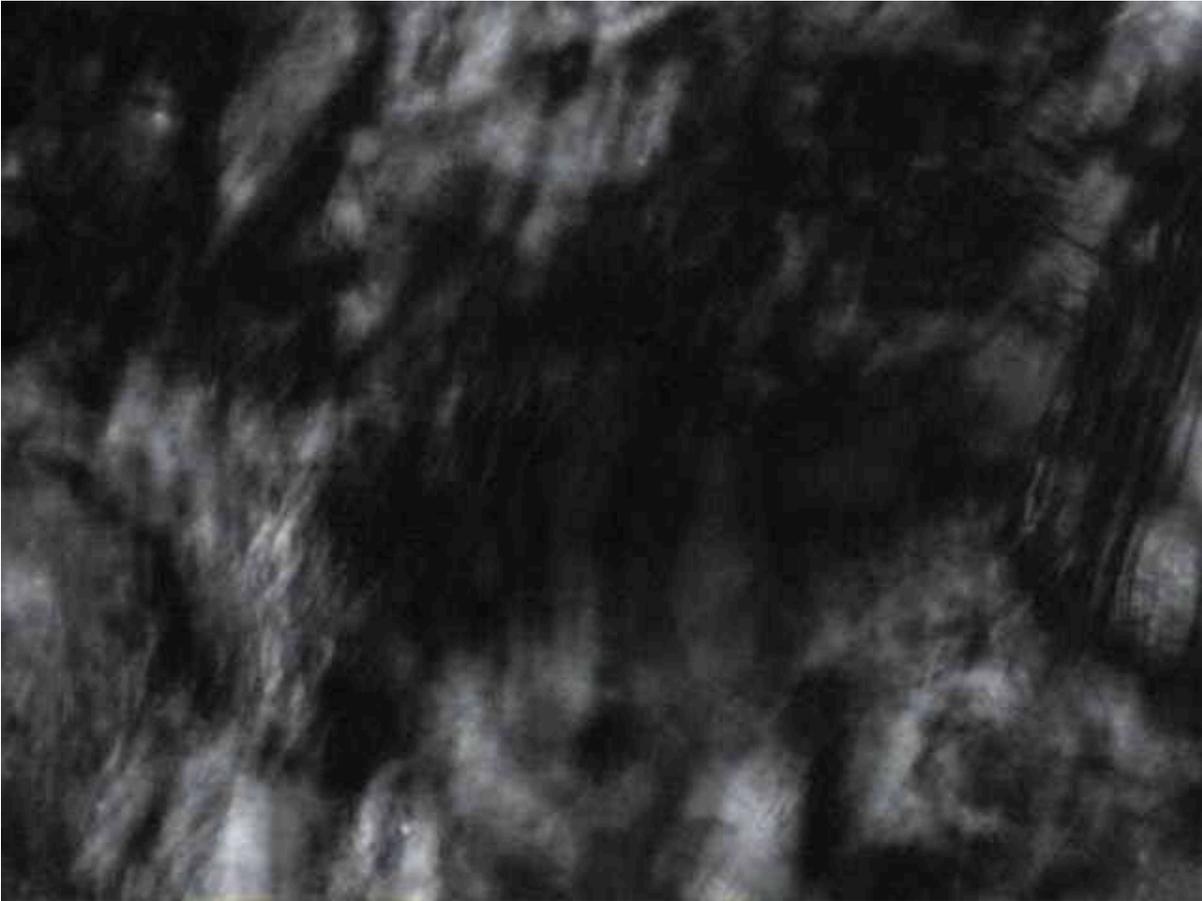
Os SVT inertes obtidos foram caracterizados por microscopia de luz polarizada a fim de fazer uma triagem das formulações conforme a organização das mesofases presentes. Assim, foram observadas áreas de anisotropia de mesofase lamelar - visualização de cruz de malta (figura 3); e anisotropia de mesofase hexagonal - visualização de estrias (figura 4); além de áreas de isotropia de mesofase cúbica (figura 5).

Figura 3. Imagens de microscopia de luz polarizada evidenciando o comportamento de anisotropia de mesofase lamelar inerte. Aumento 10x, na temperatura de 25°C.



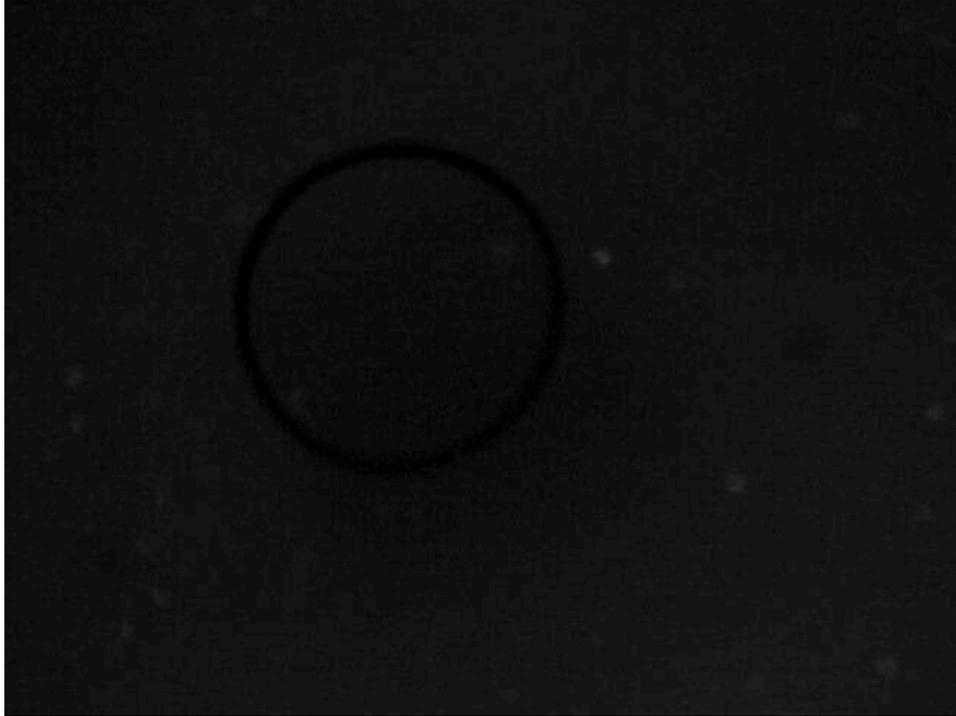
Fonte: Aatoria Própria

Figura 4. Imagens de microscopia de luz polarizada evidenciando o comportamento de anisotropia de mesofase hexagonal inerte. Aumento 10x, na temperatura de 25°C.



Fonte: Autoria Própria

Figura 5. Imagens de microscopia de luz polarizada evidenciando o comportamento de isotropia de mesofase cúbica inerte. Aumento 10x, na temperatura de 25°C.



Fonte: Autoria Própria

4.2.2 DETERMINAÇÃO DO pH

As formulações estudadas exibiram pH entre 4,95 e 6,37(Tabela 2). Considerando que os valores de tolerância biológica para produtos aplicados na pele variam entre 4 e 8, dependendo da região corporal. (LOPES; SILVA, 2017). As formulações apresentam pH compatível com o fisiológico da pele, entretanto quanto mais próximo estiver o valor de pH da formulação e da pele menor o risco das formulações provocarem irritação cutânea.

A curcumina é um indicador natural de pH por apresentar em sua estrutura três prótons ionizáveis. Em meio ácido, ocorre um equilíbrio cetoenólico no qual a curcumina apresenta sua forma neutra contendo os dois grupos OH fenólicos não ionizados. Enquanto em meio básico, há a desprotonação da curcumina o que favorece a forma enólica do composto. Visualmente, em pH ácido a formulação torna-se amarela enquanto em pH básico vermelha. (DE OLIVEIRA, 2020)

Assim, a organização das estruturas dos CLs influenciou no pH das formulações porque a estruturação das mesofases relaciona-se com a solubilidade da curcumina no meio, uma vez que, as estruturas mais organizadas dificultam a dissolução completa do ativo.

Tabela 2: pH das formulações selecionadas.

| Formulação | pH |
|------------|-------------|
| FL inerte | 4,98 ± 0,03 |
| FH inerte | 4,95 ± 0,02 |
| FC inerte | 5,07 ± 0,02 |
| FL CUR | 6,23 ± 0,02 |
| FH CUR | 6,37 ± 0,01 |
| FC CUR | 5,5 ± 0,02 |

Fonte: Autoria Própria

4.3 COMPORTAMENTO REOLÓGICO

A avaliação reológica das formulações demonstrou que as formulações apresentam comportamento não newtoniano do tipo pseudoplástico, uma vez que os reogramas apresentam uma variação da viscosidade em decorrência do aumento da taxa de cisalhamento. Também, realizou-se o teste de varredura oscilatória para determinar a região viscoelástica linear.

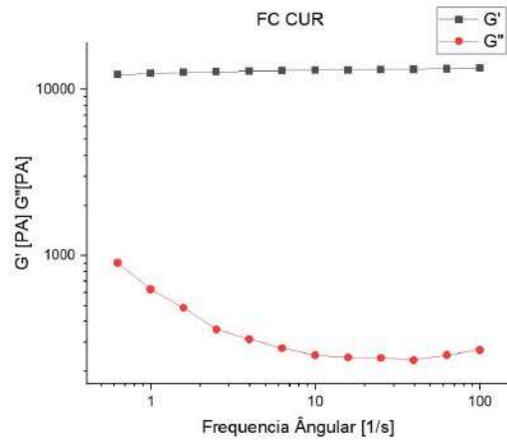
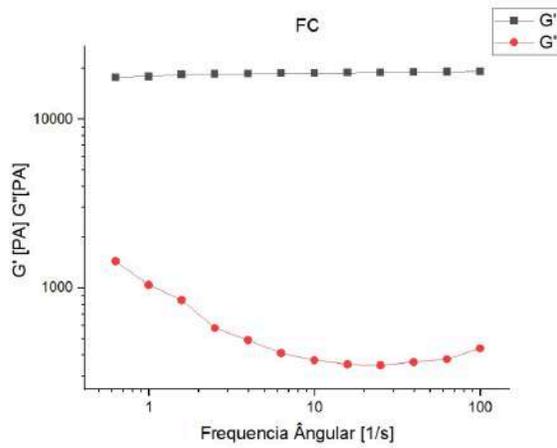
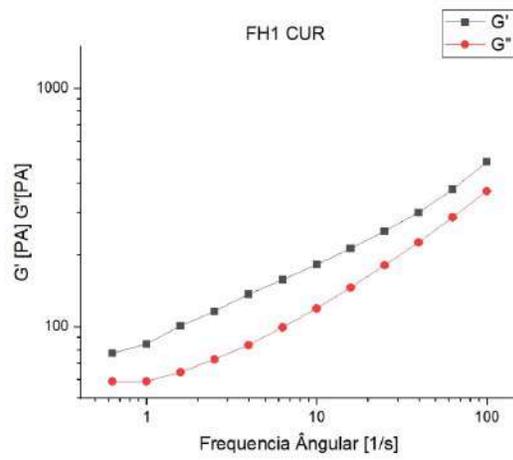
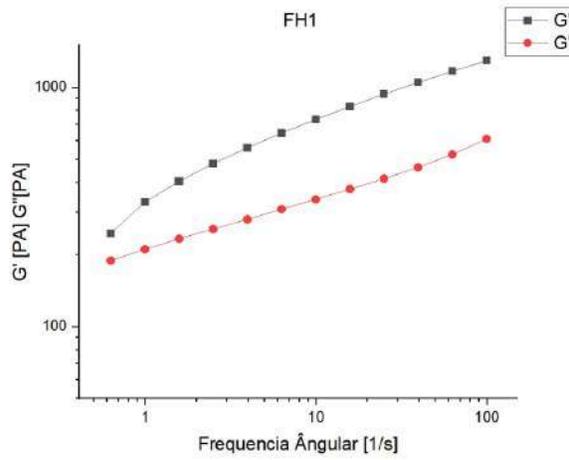
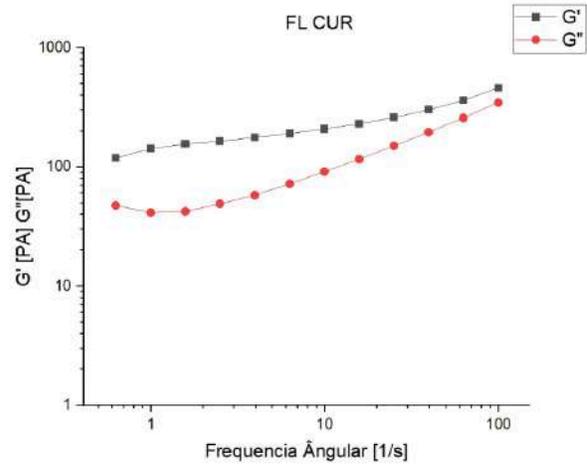
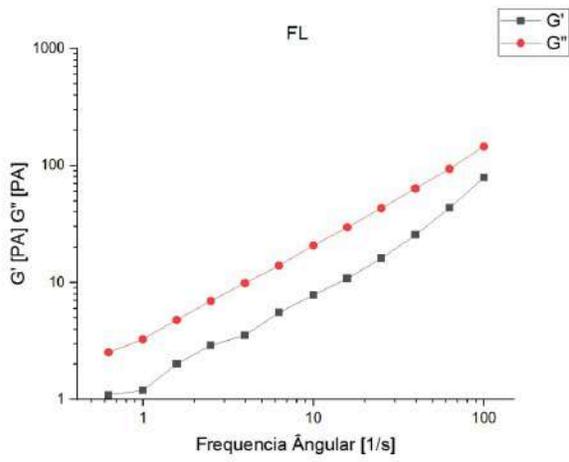
Análises de varredura de tensão dinâmica e frequência oscilatória forneceram informações sobre a organização estrutural das formulações (ZHENG et al., 2011). Após identificar a região viscoelástica linear, foram realizadas medições de varredura oscilatória de frequência utilizando uma tensão de cisalhamento constante de 0,1%. O comportamento reológico foi analisado com base no módulo de armazenamento ou elástico (G') e no módulo de perda ou viscoso (G'').

A Figura 6 apresenta a evolução de G' e G'' em função da frequência aplicada para as formulações. Nota-se a relação entre os valores de G' com a estruturação das mesofases de cada formulação, sendo $FC > FH > FL$, o que indica maior nível de organização das mesofases líquido-cristalinas.

Outro ponto importante é que para as formulações FH e FC o valor de $G' > G''$, ou seja, indica que as propriedades elásticas são predominantes em relação às viscosas, sugerindo a existência de interações ou de formação de uma rede estrutural. Um comportamento oposto foi observado na formulação FL que apresentou maior evidência do componente viscoso com ($G'' > G'$)

Por fim, é evidente que a incorporação da curcumina não modificou os perfis reológicos das formulações FH e FC. Entretanto, na formação FL CUR a curcumina aumenta as propriedades elásticas em comparação a inerte (FL). Esse resultado corrobora com aqueles obtidos na MLP, assim, mantém-se a sugestividade das formulações FL, FH e FC como sendo mesofases líquido-cristalinas lamelar, hexagonal e cúbica respectivamente.

Figura 6. Reograma de varredura de frequência oscilatória. Relação entre os módulos de armazenamento (G') e de perda (G'') em função da frequência angular para as amostras FL, FL CUR, FH, FH CUR, FC e FC CUR.



Fonte: Autoria Própria

4.4 ESTABILIDADE ACELERADA

Como resultado, todos os CL's mantiveram-se inalterados após o teste de centrifugação, ou seja, apresentam uma característica dinâmica e sem separação de fases. Esse comportamento pode estar relacionado à boa estabilidade do sistema (BRASIL, 2004).

Quanto à análise das características sensoriais, todas as formulações mantiveram cor e odor característicos, sem alterações em relação ao início do processo. Sendo assim, são classificadas como (I) ausência de separação de fases.

O teste de ciclo de gelo e degelo está em andamento.

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos do presente estudo permitem concluir que a construção dos diagramas de fases pseudoternários foi importante para identificação das regiões dos sistemas transparentes e a partir deles obteve-se sistemas nanoestruturados. As amostras selecionadas foram caracterizadas por MLP e são sugestivas como mesofases lamelar, cúbica e hexagonal. Na análise reológica foi observado comportamento não newtoniano viscoelástico para todos os CL's, o que é característico do sistema.

A incorporação da curcumina não alterou as características reológicas dos CL's, bem como a incorporação da curcumina não alterou a organização das mesofases. E apesar de modificar o pH das formulações, esta é justificada pela estrutura química da molécula. Deste modo os sistemas de liberação são promissores para a continuidade do trabalho.

6. PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS

Visto que o presente trabalho está em andamento, pretende-se realizar testes de liberação e permeação cutânea *in vitro*. Bem como, estudo *in vivo* em ratos com carcinomas na pele, e a vista dos resultados promissores obtidos, submissão de resumos em congressos e publicação de artigos

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APTEVA, M.; KALIA, Y. N. Related topic: Liquid crystals in dermal and transdermal delivery. Em: Skin Permeation and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical Compounds. [s.l.] Springer Japan, 2017. p. 153–161.

BOMFIM S. S, GIOTTO A. C, SILVA A. G. Câncer de pele: conhecendo e prevenindo a população. Rev. Cient. Sena Aires, v. 7, p.255-259, 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos, 130 p., 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 52 p. 1ª edição, 2004.

CARVALHO, F. C. et al. Development and In Vitro Evaluation of Surfactant Systems for Controlled Release of Zidovudine. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 99, n. 5, p. 2367–2374, 2010.

CEGLIO, W. Q. G. W.; REBEIS, M. M.; SANTANA, M. F. S.; MIYASHIRO, D.; CURY-MARTINS, J.; SANCHES, J. A. Cutaneous adverse events to systemic antineoplastic therapies: a retrospective study in a public oncologic hospital. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, p.14-21, 2022.

COSTA, C. S. Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre sua prevenção. *Diagn. Tratamento*, v. 17, p. 206-208, 2012.

DE OLIVEIRA, Drielly ETB et al. Curcumina como indicador natural de pH: uma abordagem teórico-experimental para o ensino de química. *Química Nova*, v. 44, pág. 217-223, 2021.

DE SÁ, A. Á. M. et al. Evaluation of the incorporation of essential oils in microemulsions as a promising formulation in the inhibition of tyrosinase. *Industrial Crops and Products*, v. 154, n. May, p. 112654, 2020.

DO PRADO, A. H. et al. Bioadhesive liquid crystal systems for octyl methoxycinnamate skin delivery. *Journal of Molecular Liquids*, v. 345, 1 jan. 2022.

GOTO, P. L.; SIQUEIRA-MOURA, M. P.; TEDESCO, A. C. Application of aluminum chloride phthalocyanine-loaded solid lipid nanoparticles for photodynamic inactivation of melanoma cells. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 518, n. 1–2, p. 228–241, 25 fev. 2017.

GUIMARAES, W. Q; CEGLIO, W.; REBEIS, M. M.; et al. Cutaneous adverse events to systemic antineoplastic therapies: a retrospective study in a public oncologic hospital. *Anais Brasileiros e Dermatologia*, v.97, p.14-21, 2022.

LING, M. H. Estudo comparativo da eficiência fotodinâmica da Hiperecina e da curcumina em células tumorais. 2016. 76f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

LUKSIENE, Z. Photodynamic therapy: mechanisms of action and ways to improve the efficiency of treatment. *Medicina*, v. 39, p. 1137-1150, 2003;

MEHTA, S. K.; KAUR, G.; BHASIN, K. K. Analysis of Tween based microemulsion in the presence of TB drug rifampicin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 60 p. 95-104, 2007.

RODERO, C. F. et al. Curcumin-Loaded Liquid Crystalline Systems for Controlled Drug Release and Improved Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *Molecular Pharmaceutics*, v. 15, n. 10, p. 4491–4504, 1 out. 2018.

SHAN, Q. Q. et al. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide. *Drug Delivery*, v. 26, n. 1, p. 490–498, 2019.

ZHENG, M. 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, p. 47-54, 2011.

8. OUTRAS ATIVIDADES

Realizou-se reuniões em grupo e individuais para acompanhar o cronograma das atividades realizadas e esclarecer dúvidas. Como também, ocorreu a promoção de capacitações em grupo com outros alunos do Laboratório de Desenvolvimento Farmacotécnico e Nanotecnologia (LADEFnt), abordando diversos temas relevantes à rotina dos alunos de iniciação científica.

9. JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO PLANO DE TRABALHO

Não houve alteração no plano de trabalho