



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**JOSÉ MARCOS SOUSA RODRIGUES FILHO**

**GOMA DO CAJUEIRO (*Anacardium occidentale*): CARACTERIZAÇÃO,  
MICROENCAPSULAMENTO DO  $\alpha$ -BISABOOL E AVALIAÇÃO DO EFEITO  
CICATRIZANTE EM CAMUNDONGOS**

**FORTALEZA**

**2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

R613g Rodrigues Filho, José Marcos Sousa.  
GOMA DO CAJUEIRO (*Anacardium occidentale*): CARACTERIZAÇÃO,  
MICROENCAPSULAMENTO DO &#945;-BISABOLOL E AVALIAÇÃO DO EFEITO  
CICATRIZANTE EM CAMUNDONGOS / José Marcos Sousa Rodrigues Filho. – 2020.  
68 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e  
Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2020.  
Orientação: Profa. Dra. Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal.

1. Goma do cajueiro. 2. Microencapsulamento. 3. Atividade Cicatrizante. 4. &#945;Bisabolol. 5.  
Atividade anti-inflamatória.. I. Título.

CDD 615

---

JOSÉ MARCOS SOUSA RODRIGUES FILHO

GOMA DO CAJUEIRO (*Anacardium occidentale*): CARACTERIZAÇÃO,  
MICROENCAPSULAMENTO DO  $\alpha$ -BISABOOL E AVALIAÇÃO DO EFEITO  
CICATRIZANTE EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada à  
Coordenação do Programa de Pós-  
graduação em Ciências  
Farmacêutica da Universidade  
Federal do Ceará, como requisito  
parcial para obtenção do título de  
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luzia Kalyne  
Almeida Moreira Leal

FORTALEZA

2020

JOSÉ MARCOS SOUSA RODRIGUES FILHO

GOMA DO CAJUEIRO (*Anacardium occidentale*): CARACTERIZAÇÃO,  
MICROENCAPSULAMENTO DO  $\alpha$ -BISABOLOL E AVALIAÇÃO DO EFEITO  
CICATRIZANTE EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada à  
Coordenação do Programa de Pós-  
graduação em Ciências  
Farmacêutica da Universidade  
Federal do Ceará, como requisito  
parcial para obtenção do título de  
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luzia Kalyne  
Almeida Moreira Leal

---

Dra. Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal

---

Dra. Antônia Torres Ávila Pimenta

---

Dra. Fátima Miranda Nunes

FORTALEZA

2020

## RESUMO

A goma do cajueiro - GC (*Anacardium occidentale*) é um polímero natural usado na preparação de micropartículas. O  $\alpha$ -bisabolol - BISA é um sesquiterpeno amplamente utilizado em formulações farmacêuticas e cosméticas. No entanto, é volátil e instável. Este trabalho teve como objetivo caracterizar quimicamente a goma do cajueiro e preparar micropartículas de goma do cajueiro contendo  $\alpha$ -bisabolol (CG/BISA). O efeito anti-inflamatório CG/BISA também foi investigado. Análises da goma do cajueiro ( $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN; GC - FID) revelou alto teor de carboidratos, constituído principalmente por galactose (71%). Além disso, a GC apresentou baixa umidade e baixa susceptibilidade microbiológica (14% e 0,6). A goma apresenta uma diversidade de minerais, sendo o cálcio encontrado em maior proporção (1500 mg/kg). As micropartículas de GC/BISA mostraram formato esférico (0,7  $\mu\text{m}$  de diâmetro) e 1,5% de  $\alpha$ -bisabolol (CLAE-DAD). Análises térmicas (Termogravimetria e Calorimetria Diferencial Exploratória) demonstraram que a goma do cajueiro foi capaz de proteger primariamente o  $\alpha$ -bisabolol até aproximadamente 200 ° C. A administração tópica de GC/BISA reduziu significativamente o nível de TNF- $\alpha$  em modelo de lesão por pressão em camundongos. Esta pesquisa desenvolveu uma nova micropartícula de CG/BISA, que mostrou uma atividade anti-inflamatória promissora, com potencial emprego no tratamento de doenças inflamatórias.

**Palavras-chave:** Goma do cajueiro. Microencapsulamento. Cicatrizante.  $\alpha$ -Bisabolol. Atividade anti-inflamatória.

## ABSTRACT

Cashew gum - GC (*Anacardium occidentale*) is a natural polymer used in the preparation of microparticles.  $\alpha$ -bisabolol - BISA is a sesquiterpene widely used in pharmaceutical and cosmetic formulations. However, it is volatile and unstable. This work aimed to chemically characterize a cashew gum and to prepare cashew gum microparticles containing  $\alpha$ -bisabolol (CG / BISA). The anti-inflammatory effect CG / BISA was also investigated. The analysis of cashew gum ( $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR; GC - FID) revealed a high content of carbohydrates, consisting mainly of galactose (71%). In addition, one GC showed low and low microbiological susceptibility (14% and 0.6). The gum has a diversity of minerals, with calcium found in the highest proportion (1500 mg / kg). The GC / BISA microparticles show a spherical shape (0.7  $\mu\text{m}$  in diameter) and 1.5%  $\alpha$ -bisabolol (CLAE-DAD). Thermal analysis (Thermogravimetry and Differential Scanning Calorimetry) showed that a cashew gum was able to primarily protect  $\alpha$ -bisabolol up to approximately 200 ° C. pressure in mice. This research developed a new microparticle of CG / BISA, which showed a promising anti-inflammatory activity, with potential for use in the treatment of inflammatory diseases.

**Keywords:** Cashew gum. Microencapsulation. Wound Healing.  $\alpha$ -Bisabolol. Anti-Inflammatory Activity.

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	6
2.	JUSTIFICATIVA	8
3.	OBJETIVOS	10
3.1	Objetivo Geral	10
3.2	Objetivos Específicos	10
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	11
4.1	Goma do Cajueiro	11
4.1.1	<i>Composição Química</i>	11
4.1.2	<i>Métodos de Isolamento</i>	13
4.1.3	<i>Economia</i>	14
4.1.4	<i>Reologia</i>	14
4.1.5	<i>Propriedades de Fluxo</i>	15
4.1.6	<i>Sistema de Liberação de Fármaco</i>	17
4.1.7	<i>Microencapsulamento de Fármacos</i>	18
4.1.8	<i>Aspectos Farmacológicos</i>	21
4.1.9	<i>Toxicidade da Goma do Cajueiro</i>	24
4.1.10	<i><math>\alpha</math>-Bisabolol</i>	26
5.	MATERIAIS E MÉTODOS	28
5.1	Aspectos Éticos	28
5.2	Goma do Cajueiro	28
5.3	$\alpha$ -Bisabolol	29
5.4	Caracterização Química	29
5.4.1	<i>Prospecção Fitoquímica</i>	29
5.4.2	<i>Ressonância Magnética Nuclear - RMN</i>	29
5.4.3	<i>Composição Monossacarídeos</i>	30
5.4.4	<i>Umidade</i>	30
5.4.5	<i>Atividade de Água</i>	31
5.4.6	<i>Doseamento Fenóis Totais</i>	31
5.4.6.1	<i>Preparo das Amostras</i>	31
5.4.6.2	<i>Padrão</i>	31
5.4.6.3	<i>Curva</i>	31
5.4.6.4	<i>Amostras</i>	31
5.4.6.5	<i>Procedimento</i>	32
5.5	Caracterização Nutricional	32
5.5.1	<i>Proteína Bruta</i>	32
5.5.2	<i>Gordura Bruta</i>	33
5.5.3	<i>Cinzas Totais</i>	33
5.5.4	<i>Carboidratos</i>	33
5.5.5	<i>Composição Mineral</i>	34
5.6	Aplicações Tecnológicas	34
5.6.1	<i>Microencapsulamento do <math>\alpha</math>-Bisabolol</i>	34
5.6.2	<i>Morfologia</i>	34

<b>5.6.3</b>	<b><i>Tamanho de Partícula</i></b>	<b>34</b>
<b>5.6.4</b>	<b><i>Infravermelho</i></b>	<b>35</b>
<b>5.6.5</b>	<b><i>Análise Térmica</i></b>	<b>35</b>
<b>5.6.6</b>	<b><i>Dosagem de <math>\alpha</math>-Bisabolol nas Micropartículas de Goma do Cajueiro por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)</i></b>	<b>36</b>
<b>5.7</b>	<b><i>Atividade Antioxidante Sequestradora de Radical DPPH</i></b>	<b>37</b>
<b>5.8</b>	<b><i>Atividade Cicatrizante em Modelo de Lesão por Pressão</i></b>	<b>37</b>
<b>5.8.1</b>	<b><i>Indução das Lesões</i></b>	<b>37</b>
<b>5.8.2</b>	<b><i>Tratamento</i></b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>6.1</b>	<b>Caracterização Química</b>	<b>39</b>
<b>6.1.2</b>	<b><i>Prospecção Fitoquímica</i></b>	<b>39</b>
<b>6.1.3</b>	<b><i>Composição Monossacarídica</i></b>	<b>39</b>
<b>6.1.4</b>	<b><i>Umidade</i></b>	<b>41</b>
<b>6.1.5</b>	<b><i>Atividade de Água</i></b>	<b>42</b>
<b>6.1.6</b>	<b><i>Doseamento Fenóis Totais</i></b>	<b>42</b>
<b>6.2</b>	<b>Caracterização Nutricional</b>	<b>43</b>
<b>6.3</b>	<b>Aplicações Tecnológicas</b>	<b>45</b>
<b>6.3.1</b>	<b><i>Microencapsulamento do <math>\alpha</math>-Bisabolol</i></b>	<b>46</b>
<b>6.3.2</b>	<b><i>Morfologia</i></b>	<b>46</b>
<b>6.3.3</b>	<b><i>Tamanho de Partícula</i></b>	<b>48</b>
<b>6.3.4</b>	<b><i>Infravermelho</i></b>	<b>49</b>
<b>6.3.5</b>	<b><i>Análise Térmica</i></b>	<b>50</b>
<b>6.3.6</b>	<b><i>Dosagem de <math>\alpha</math>-Bisabolol nas Micropartículas de Goma do Cajueiro por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)</i></b>	<b>55</b>
<b>6.4</b>	<b><i>Atividade Antioxidante Sequestradora de Radical DPPH</i></b>	<b>56</b>
<b>6.5</b>	<b><i>Atividade Cicatrizante em Modelo de Lesão por Pressão</i></b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusão</b>	<b>59</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>60</b>



## 1. INTRODUÇÃO

*Anacardium occidentale* L. (Anacardiaceae), nome popular “cajueiro”, é uma árvore de grande porte, que se desenvolve, geralmente em solos arenosos secos, especialmente nos estados do Ceará, Piauí e Rio Grande do Norte, porém pode ser amplamente encontrada em outras regiões do Brasil como Centro-oeste, Norte e Sudeste, bem como em outros países como Moçambique e Vietnã. (MARTINS, *et al.*, 2019).

**Figura 01 - Cajueiro (*Anacardium occidentale*).**



**Fonte:** NETO, *et al.*, 2018.

O principal produto da cajucultura brasileira é a castanha de caju. Além disso, é um dos principais produtos agrícolas cultivados no Brasil, ficando em 21º lugar na safra de 2018. A principal região produtora de castanha de caju é a região Nordeste, sendo o estado do Ceará o principal produtor nacional, representando em torno de 60% da produção nacional de castanha de caju (IBGE, 2019).

A goma do cajueiro é um heteropolissacarídeo composto principalmente por galactose (73%) e extraído do exsudato do tronco do cajueiro (figura 02). O exsudato é produzido em resposta à injúria física ou microbiológica ao caule da planta, figurando um mecanismo de defesa. A partir do exsudato é extraída a goma do cajueiro que possui composição química e comportamento reológico semelhante à goma arábica que é importada pelo Brasil dos países árabes e que possui um extenso uso pelas indústrias alimentícias. A goma do cajueiro pode ser utilizada na sua forma natural ou modificada quimicamente. A goma sem modificação química pode ser uma alternativa aos polímeros sintéticos em

processos industriais com o propósito sustentável (LIMA, *et al.*, 2013; ARAUJO, *et al.*, 2018).

### **Figura 02 – Exsudato do Caule do Cajueiro**



Fonte: ANDRADE, *et al.*, 2013

A goma do cajueiro é bastante estudada como polímero hidrofílico no processo de encapsulamento de ativos de interesse às indústrias alimentícias, cosméticas e farmacêuticas (ARAUJO, *et al.*, 2018). Possui também a capacidade de formar filmes biodegradáveis que podem ser utilizados como barreira na preservação de alimentos e como matriz carreadora de fármaco (SILVA, *et al.*, 2012). Em relação aos aspectos farmacológicos, a goma do cajueiro apresenta efeito cicatrizante, anti-inflamatório e gastroprotetor (SCHIRATO, *et al.*, 2006; CARVALHO, *et al.*, 2015; YAMASSAKI, *et al.*, 2015).

Com isso, buscou-se atrelar o potencial tecnológico da goma a sua eficácia farmacológica a partir do microencapsulamento do  $\alpha$ -bisabolol, um ativo de origem vegetal termolábil com atividade anti-inflamatória e cicatrizante já bem estabelecidas (ANDERSEN, *et al.*, 2006). Avaliou-se também o efeito cicatrizante das micropartículas desenvolvidas em camundongos no modelo de lesão por pressão.

## 2. JUSTIFICATIVA

A utilização de plantas para tratar doenças é uma prática recorrente desde os primórdios da humanidade. O cajueiro é uma planta medicinal bastante utilizada pela população, vários produtos podem ser obtidos a partir de diversas partes da planta como o caju (pseudofruto), a castanha (fruto) e o líquido da castanha do caju (LCC). Do exsudato resinoso do caule, pode ser extraída a goma do cajueiro um polissacarídeo com diferentes possibilidades de exploração pelas indústrias alimentícias, cosméticas e farmacêuticas (ARAUJO, *et al.*, 2018; MARTINS, *et al.*, 2019).

A biodiversidade brasileira, bem como de outros países da zona tropical, é rica em espécies vegetais que possuem expressivo conteúdo polissacarídeo com grande potencial de exploração e aprimoramento tecnológico (CUNHA, *et al.*, 2009). Sendo assim, a goma do cajueiro pode ser um produto estimulador ao desenvolvimento da economia local, principalmente no Nordeste, pois a cajucultura tem um papel importante na economia da região. Além de ser um incentivo à exploração do potencial tecnológico da biodiversidade brasileira, a goma do cajueiro possui estrutura química e comportamento reológico similar à goma arábica, produzida pelos países árabes e importada pelo Brasil com importante emprego como espessante e estabilizador nas indústrias alimentícias, sendo, então, uma opção de competitividade ao mercado internacional (LIMA, *et al.*, 2013).

O emprego da goma do cajueiro como um polímero natural em processos de microencapsulamento como material de parede para proteger os ativos de possíveis degradações ambientais vem sendo bastante estudado como, por exemplo, o óleo essencial do gengibre (*Zingiber officinale*) que foi microencapsulado pela goma do cajueiro em associação à inulina (FERNANDES *et al.*, 2016) e o chá verde (*Camellia sinensis*), rico em polifenóis, que foi microencapsulado pela goma do cajueiro em associação à maltodextrina (SILVA *et al.* 2018). É comum encontrar trabalhos que utilizam a goma do cajueiro em associação a outros polímeros (naturais ou sintéticos),

porém poucos empregam satisfatoriamente a goma do cajueiro sozinha como material de parede.

Assim, substâncias químicas, normalmente lipofílicas, podem ser microencapsuladas pela goma do cajueiro para gerar micropartículas mais resistentes às degradações (oxidação e variações na temperatura) e, conseqüentemente, mais estáveis quimicamente (RODRIGUES, *et al.*, 2008), como o  $\alpha$ -bisabolol que é um sesquiterpeno presente no óleo essencial da camomila (*Matricaria recutita*) e que por ser termossensível, é difícil a sua utilização em processos que envolvam elevadas temperaturas. Contudo,  $\alpha$ -bisabolol apresenta ação farmacológica anti-inflamatória, cicatrizante e antimicrobiana já bem estabelecida e é bastante empregado em formulações cosméticas ou farmacêuticas (SCHWART e SWANSON, 1978; BOSARTO, *et al.*, 2008; D'ALMEIDA, *et al.*, 2017). Devido às suas propriedades farmacológicas, o  $\alpha$ -bisabolol pode ser uma alternativa terapêutica para tratar lesões cutâneas.

O manejo de lesões cutâneas representa um problema de saúde pública no Brasil e está associado a algumas co-morbidades como hipertensão arterial, Diabetes mellitus e insuficiência venosa. Além disso, lesões por pressão (escaras) aumentam o tempo de internações em unidades hospitalares e úlceras nos membros inferiores são um dos principais casos de amputação em pacientes diabéticos. Nesse sentido, a ampliação das opções terapêuticas é necessária para redução de custo e aumento da eficácia terapêutica (BRASIL, 2002).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o uso da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale*) como polímero microencapsulante do  $\alpha$ -bisabolol (sesquiterpeno bioativo) e o efeito farmacológico cicatrizante das micropartículas em camundongos.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Determinar a constituição química e nutricional da goma do cajueiro (CG);
- Preparar e caracterizar micropartículas de goma do cajueiro contendo  $\alpha$ -bisabolol (CG/BISA);
- Investigar o efeito cicatrizante da goma do cajueiro e das micropartículas de CG/BISA no modelo de lesão induzida por pressão em camundongos.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 Goma do Cajueiro

#### 4.1.1 Composição Química

A goma do cajueiro é um heteropolissacarídeo ramificado extraído do exsudato do caule da *Anacardium occidentale*. É composto principalmente por galactose (73%), glucose (11%), ácido glucurônico (6%), arabinose (5%), rahmnose (4%) e manose (1%). Dependendo do local de cultivo, a goma pode variar quanto ao tipo ou concentração dos monossacarídeos. A goma do cajueiro originária da Índia, por exemplo, apresenta 61% de galactose, 14% de arabinose, 8% de glucose, 7% de rahmnose, 2% de manose, 2% de xilose e 6,2% de ácido glucurônico. Já a goma originária da Indonésia é composta por galactose (63%), arabinose (15%), glucose (9%), rahmnose (7%), manose (1%) e ácido glucurônico (5,7%) (Tabela 01). Destaca-se o fato de que em todos os casos o componente majoritário é a galactose (DE PAULA, *et al.*, 1995).

**Tabela 01 – Composição Química da Goma do Cajueiro de Diferentes Origens.**

Monossacarídeo	Índia (%)	Indonésia (%)	Brasil (%)
Galactose	61	63	73
Arabinose	14	15	5
Glucose	8	9	11
Ramnose	7	7	4
Manose	2	1	1
Xilose	2	-	-
Ácido glucurônico	6	5	6

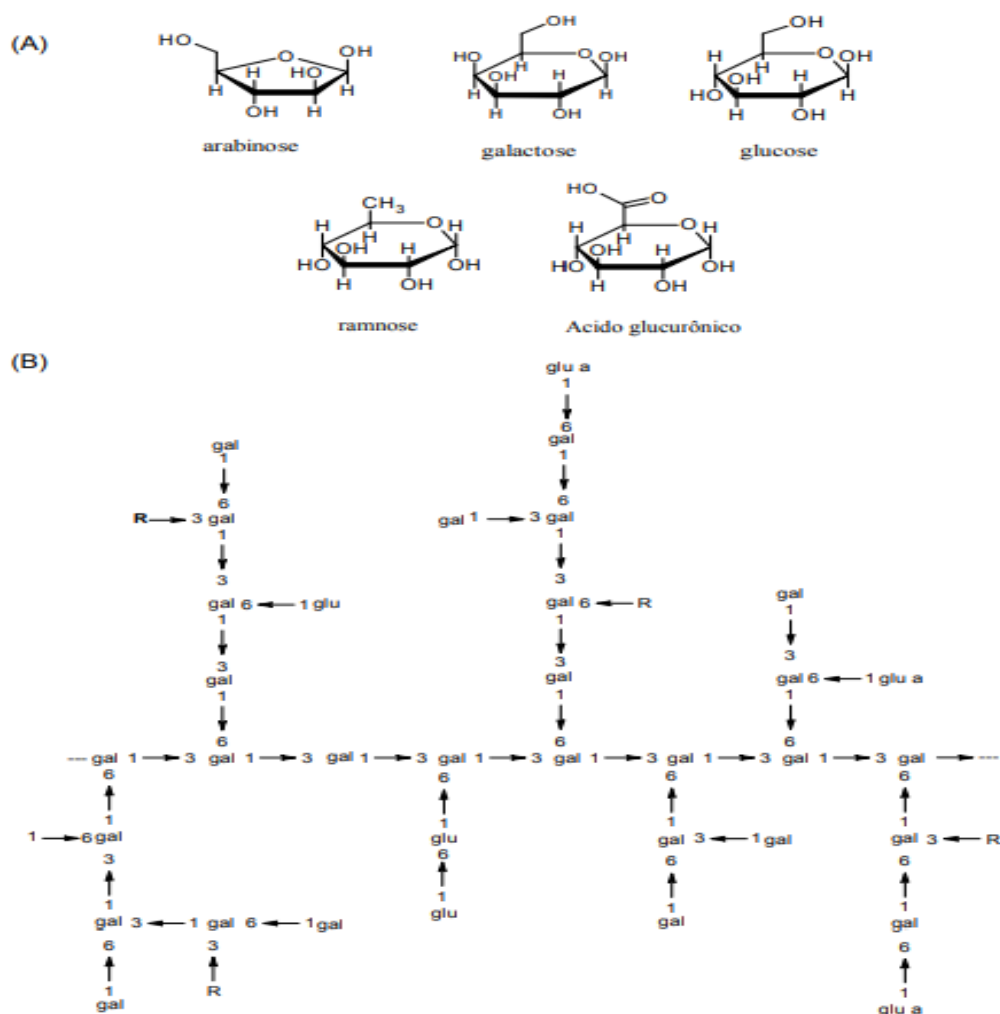
Extraído e adaptado de DE PAULA, *et al.*, 1995.

Diferenças quanto à constituição química também são observadas em gomas de diferentes locais do Brasil. No Nordeste existem variações na constituição química da goma do cajueiro de um estado para outro. A goma originária do Ceará apresenta 66,5 % de galactose, 12,9% de glucose, 4,2 % de arabinose, 3,2% rahmnose, 10,5 % ácido glucurônico e outros açúcares

representam aproximadamente 2,7%. Já a goma proveniente do estado do Piauí possui 59,4% de galactose, 6,4% de glucose, 5,3% de arabinose, 2,4% de ramnose, 13,5% de ácido glucurônico e outros açúcares representam 13% (ARAÚJO, *et al.*, 2012).

A goma do cajueiro é amplamente ramificada (Figura 03), composta principalmente por unidades de galactopiranosil com ligação  $\beta$  (1-3), intercaladas por  $\beta$  (1-6). Os outros carboidratos aparecem ligados às ramificações (DA SILVEIRA, 2002).

**Figura 03 – Estrutura Química dos Monossacarídeos (A) e da Goma do Cajueiro (B).**



Fonte: Extraído de NETO, 2008.

A constituição da goma do cajueiro é alterada pelas modificações climáticas, idade da planta, nutrientes do solo, ou seja, varia de acordo com o local de cultivo, sendo a caracterização química dos monossacarídeos uma etapa importante para o seu desenvolvimento tecnológico (DE PAULA, *et al.*, 1995; ARAÚJO, *et al.*, 2012).

#### **4.1.2 Métodos de Isolamento**

Junto ao exsudato produzido pelo caule do cajueiro podem ser encontrados diversos materiais que não compõem o polissacarídeo de interesse, podendo ser considerados contaminantes. Pequenos insetos, impurezas inorgânicas, partes do tronco ou outras partes da planta são exemplos de impurezas que podem estar presente no exsudato bruto. Com o intuito de minimizar as impurezas presente na goma do cajueiro, normalmente o exsudato passa por um tratamento para se recuperar a goma do cajueiro purificada (RODRIGUES *et al.*, 1993; LIMA *et al.*, 2013).

O método de isolamento mais utilizado é a precipitação com etanol, já que a goma é hidrofílica e precipita na presença de solventes apolares. É bastante comum os pesquisadores adaptarem os métodos de isolamento para a realidade de cada laboratório, porém as etapas de solubilização, separação, precipitação e secagem normalmente estão presentes.

Dois métodos gerais para isolamento de polissacarídeos foram comparados para avaliar a eficiência no isolamento da goma do cajueiro. O primeiro método é baseado em Anderson *et al.*, 1974, que consiste em diluição em água, sem ajuste de pH, durante 48 horas a 10°C, depois filtração em papel e diálise finalizando com secagem por liofilização. Já no outro método, baseado em Rinaudo-Milas *et al.*, 1991, consiste em diluição em água durante 24 h a 28°C, pH ajustado para 7,0, filtração em vidro sinterizado, precipitação com etanol e secagem ao ar.

A principal diferença entre os dois métodos é o rendimento. O método que utiliza a precipitação obteve maior rendimento (aproximadamente 80%). As gomas isoladas pelos dois métodos distintos não apresentaram diferenças



significativas em relação à composição dos açúcares (RODRIGUES, *et al.*, 1993).

#### **4.1.3 Economia**

A cajucultura é um dos principais setores do agronegócio brasileiro. A economia do caju é de suma importância para a região Nordeste. O estado do Ceará, juntamente com Piauí e Rio Grande do Norte, são os principais cultivadores. O caju representou a 21ª maior safra do Brasil em 2018. Em 2011, o total de área plantada de cajueiro era de 758.585 hectares com quase totalidade na região Nordeste (IBGE, 2019).

Um cajueiro produz em média por ano 700g de goma. Em um hectare de terra são plantados, em média, 204 cajueiro-anão. Assim, considerando o total de hectares cultivados no país, seria possível estimar uma produção anual de 100 mil toneladas de goma do cajueiro. Essa quantidade é bem superior à quantidade de goma arábica que é importada dos países árabes, que estão localizados em região de constante conflito o que pode proporcionar um desabastecimento. O mercado da goma arábica em 2012 foi aproximadamente de 60.000 toneladas, ou seja, a goma do cajueiro poderia entrar na disputa econômica por este mercado e o Brasil passar de importador de goma arábica a exportador de goma do cajueiro (BANDEIRA *et al.*, 1991; LIMA *et al.*, 2013).

#### **4.1.4 Reologia**

Alguns polímeros, naturais ou sintéticos, são utilizados para alterar a viscosidade de um fluido. Esses agentes de viscosidade são importantes para manter a fluidez, a dispersão, a estabilidade e as propriedades sensoriais de produtos farmacêuticos, alimentícios e cosméticos nas condições adequadas. A goma do cajueiro, quando em solução, tem características de um fluido não newtoniano com comportamento pseudoplástico. Tal comportamento é semelhante à maioria dos polissacarídeos naturais. Fluidos com comportamento pseudoplástico são bastante utilizados na composição de produtos de uso tópico, creme ou gel, devido à diminuição da viscosidade com o aumento da taxa de deformação, o que proporciona uma boa espalhabilidade melhorando as propriedades farmacocinéticas (SILVA, *et al.*, 2018).

A goma do cajueiro apresenta baixa viscosidade em comparação a outras gomas comumente utilizadas devido a sua estrutura altamente ramificada. Apresenta comportamento pseudoplástico mesmo em baixas concentrações (menor que 1%), porém, é observado um aumento na viscosidade proporcional à concentração de goma. A aplicação de calor diminui a viscosidade (ZAKARIA e RAHMAN, 1996; MOTHÉ e RAO, 1999; BOTREL, *et al.*, 2017).

O pH de uma solução de 5% de goma do cajueiro é aproximadamente 4,5. Uma solução de goma do cajueiro altera a coloração quando se altera o pH da solução, passando de amarelo claro quando em meio ácido, para marrom amarelado quando em meio básico. A viscosidade também é alterada pela mudança de pH, havendo uma diminuição da viscosidade quando em pH alcalino (ZAKARIA, *et al.*, 1996).

Quando a goma do cajueiro é comparada à goma arábica, ambas apresentam comportamento não newtoniano pseudoplástico. As duas gomas apresentam características estruturais e reológicas semelhantes indicando que a goma do cajueiro pode ser empregada em substituição à goma arábica. Porém, a goma do cajueiro possui algumas vantagens como menor teor de cinzas, indicando menor grau de impurezas mesmo em amostra não purificada, maior teor de proteínas, o que pode conferir melhores propriedades emulsificantes, desejado nos processos de encapsulação de óleos e aromas, alto teor de fibras, sendo maior que a goma arábica e outros materiais tradicionais, menor viscosidade após a extrusão termoplástica, o que pode contribuir para melhor dispersão, solubilidade e estabilidade em solução. (OWUSU, *et al.*, 2005; ANDRADE, *et al.*, 2013).

#### **4.1.5 Propriedades de Fluxo**

A goma do cajueiro vem sendo estudada nos últimos anos como um potencial substituto da goma arábica em processos industriais especialmente nas indústrias alimentícias. Na composição de medicamentos, a goma do cajueiro pode ser empregada, dentre outras coisas, como aglutinante, desintegrante, diluente na produção de comprimidos e cápsulas. Na Tabela 02 podem ser observados os valores dos principais parâmetros de análise das

propriedades de fluxo da goma do cajueiro. Para aperfeiçoar os processos industriais e garantir o comportamento das partículas dentro dos sistemas unitários, é importante conhecer as propriedades de fluxo de todos os componentes da fórmula, pois a baixa fluidez pode alterar o peso médio, a dureza, a uniformidade de dose (PINTO, *et al.*, 2018; MAGALHÃES, *et al.*, 2019).

Algumas formulações sólidas foram estudadas utilizando a goma do cajueiro como excipiente. Comprimidos de metronidazol foram formulados com sucesso empregando a goma do cajueiro (4 – 8%) como aglutinante. Os comprimidos apresentaram boas propriedades físico-químicas e perfil de dissolução (OFORI-KWAKYE, *et al.*, 2010). Comprimidos de paracetamol também foram formulados empregando a goma do cajueiro como aglutinante. A goma do cajueiro na concentração mínima de 2,5% demonstrou boa compressão e desintegração curta (GOWTHAMARAJAN, *et al.*, 2011). Comprimidos de arteméter foram produzidos utilizando a goma do cajueiro como aglutinante em comparação à goma arábica. Comprimidos formulados com goma de cajueiro a 3% p/p exibiu liberação completa do fármaco em 1 hora, com permeação de 95% do fármaco em 188 min (sob condições gástricas) e permeação de 95% em 224 min (sob condições intestinais) (OLORUNSOLA, *et al.*, 2017).

**Tabela 02 – Propriedades de Fluxo da Goma do Cajueiro.**

Parâmetro	Goma do Cajueiro		Goma Arábica
	Ofori-Kwakye, <i>et al.</i> , 2010	PINTO, <i>et al.</i> , 2019	Ofori-Kwakye, <i>et al.</i> , 2010
Densidade de Bulk	0,587	0,52	0,575
Densidade de Tapped	0,689	0,61	0,657
Proporção de Hausner	1,174	1,16	1,143
Índice de Carr's	14,45	13,9	12,5
Ângulo de repouso	-	37°	-

Segundo a Farmacopeia Britânica (2012), valores de índice de Carr's entre 0 -15 representa boa propriedade de fluxo e proporção de Hausner entre 1.12 e 1.18 também representa boa propriedade de fluxo. Já para o ângulo de repouso, entre 36 e 40° os pós apresentam fluxo aceitável. Assim, podemos observar que a goma do cajueiro possui boas propriedades de fluxo o que permite sua utilização pelas indústrias farmacêuticas como excipiente na composição de medicamentos.

#### **4.1.6 Sistema de Liberação de Fármaco**

Nos últimos anos, pesquisadores têm se dedicado na busca por polímeros de revestimentos capazes de carrear fármacos a seus sítios farmacológicos com o objetivo de proteger essas substâncias de possíveis danos causados por outros órgãos como pela acidez do estômago. Dessa forma, o fármaco é protegido e carreado ao local de ação ou ao local de melhor absorção, favorecendo a biodisponibilidade e a terapêutica. Tais sistemas de liberação podem ser utilizados para disponibilizar o fármaco para ação local ou sistêmica (NAYAK, 2019).

A goma do cajueiro foi estudada em associação com a goma xantana na composição de comprimidos de ibuprofeno como carreadores de fármaco com liberação no cólon intestinal. Os comprimidos formulados apresentaram liberação mínima nas condições gástricas (< 2%) em até 2h. Proporção 1:1 entre goma do cajueiro e goma xantana demonstrou os menores percentuais de liberação de fármaco nas condições gástrica (pH 1,2). A liberação no cólon é favorecida pela microbiota intestinal que degrada os polissacarídeos expondo o fármaco ao local de interesse (OFORI-KWAKYE, *et al*, 2016).

Devido à propriedade bioadesiva da goma do cajueiro, comprimidos bucoadesivos de curcumina foram formulados para administração bucal. A administração bucal evita a degradação do fármaco no trato gastrointestinal e o metabolismo hepático de primeira passagem. A propriedade adesiva é devida à interação entre a goma do cajueiro e o muco e comprimidos com 20% de goma apresentaram boa adesão e resistência (08 horas). O aumento da

concentração de goma apesar de aumentar a adesão à mucosa diminui a cinética de liberação do fármaco. Os comprimidos bucoadesivos de curcumina apresentaram liberação de aproximadamente 98% em 8h (GOWTHAMARAJAN, et al., 2012).

Comprimidos de liberação prolongada apresentam a vantagem de diminuir a frequência de administração de medicamentos, aumentando a adesão e eficiência terapêutica. Comprimidos de liberação prolongada de diclofenaco de sódio e de metformina foram formulados por compressão direta utilizando a goma do cajueiro sozinha ou em associação a outros polímeros hidrofílicos como agentes controladores da liberação de fármaco. Comprimidos com 40% de goma do cajueiro apresentaram liberação de diclofenaco durante 24 horas e de metformina de 12h (OFORI-KWAKYE, *et al.*, 2016).

#### **4.1.7 Microencapsulamento de Fármacos**

Algumas substâncias químicas são sensíveis à temperatura, à umidade ou à luz sendo necessários cuidados no armazenamento e no preparo. Algumas classes de metabólicos secundários de produtos naturais também apresentam as mesmas limitações como, por exemplo, os terpenos que são termossensíveis. No intuito de minimizar esses efeitos, é bastante comum encapsular essas substâncias instáveis utilizando-se polímeros como material de revestimento. Os polissacarídeos são polímeros naturais hidrofílicos que vem sendo bastante estudado por serem biodegradáveis, com boa eficácia e baratos em relação aos polímeros sintéticos (OZKAN, *et al.*, 2018).

O encapsulamento de um ativo pode ser obtido através de diversos métodos como atomização, liofilização, complexação e outros. A complexação por coacervação é quando dois polímeros interagem devido as suas cargas opostas formando um complexo entorno do ativo. Nesse sentido, a goma do cajueiro foi utilizada complexada com quitosana para microencapsulamento do óleo de pequi. O óleo de pequi possui atividade emoliente, cicatrizante e anti-inflamatória. Devido à suscetibilidade em sofrer oxidação, a goma do cajueiro e a quitosana foram utilizadas para proteger o óleo de pequi. A proporção goma do cajueiro e quitosana de 22:1 em pH 4.5 apresentou melhores resultados com rendimento maior que 60%, produzindo partículas de aproximadamente 5

µm com eficiência de encapsulamento maior que 80% (CARVALHO, *et al.*, 2017).

Um complexo formado entre gelatina e goma do cajueiro foi utilizado para microencapsular ácidos graxos poli-insaturados obtidos a partir dos resíduos das indústrias pesqueiras. A astaxantina é um pigmento carotenóico e o principal constituinte do extrato lipídico obtido a partir desses resíduos. Com o objetivo de melhorar a solubilidade dos componentes em água, além de proteger contra a oxidação lipídica, micropartículas foram produzidas pelo método de complexação. As micropartículas formadas apresentaram em média 20 µm de tamanho e uma eficiência de encapsulamento de aproximadamente 60%. A astaxantina mostrou-se estável nas micropartículas até o 36º dia, já a astaxantina no óleo livre sem encapsulamento foi degradada depois de 9 dias, indicando que o microencapsulamento protege os compostos da oxidação lipídica (GOMEZ, *et al.*, 2016).

O extrato concentrado de café, rico em substâncias voláteis que dão a fragrância característica da bebida, foi microencapsulado por atomização pela goma do cajueiro no intuito de proteger esses compostos. As micropartículas produzidas foram caracterizadas quanto ao tamanho e morfologia, estabilidade (120 dias) e teor dos constituintes por cromatografia gasosa e espectroscopia de massa. O processo utilizando spray-dryer resultou num rendimento de aproximadamente 80% com partículas entre 3 e 500 µm. O estudo cromatográfico e de estabilidade demonstrou que a goma do cajueiro conseguiu proteger os constituintes que foram identificados e quantificados sem perdas significativas (RODRIGUES, *et al.*, 2008)

O *Zingiber officinale*, popularmente conhecido por gengibre, é rico em óleo essencial, composto principalmente por monoterpenos e sesquiterpenos, que possuem atividade antimicrobiana e antioxidante já estabelecida. A inulina foi estudada como polímero para compor o material de parede no microencapsulamento do óleo essencial do gengibre pela técnica de spray-dryer com o objetivo de proteger esses compostos sensíveis, obtendo micropartículas estáveis. A inulina foi estudada só e em associação com a goma do cajueiro. A proporção goma do cajueiro e inulina 3:1 demonstrou os

melhores resultados com micropartículas esféricas, sem rachaduras, tamanho de partículas de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , sendo as partículas com maior concentração de goma as que apresentaram menores diâmetro de partícula. Por outro lado, as partículas com maiores concentrações de goma apresentaram maior higroscopicidade devido a sua maior hidrofiliçidade em comparação a inulina. A eficiência de encapsulamento variou entre 15,81 % a 31,19 % e os principais componentes do óleo essencial do gengibre foram identificados por cromatografia gasosa sem grandes perdas (FERNANDES, *et al.*, 2016).

O óleo de peixe também foi microencapsulado pela goma do cajueiro por atomização e teve sua eficiência comparada à goma arábica. A emulsão produzida pela goma do cajueiro e o óleo de peixe apresentou menor viscosidade e maiores tamanhos de partículas (em média aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ ) do que as encontradas com a goma arábica. Por outro lado, apresentou melhor eficiência de encapsulamento (76%) e, conseqüentemente, menor oxidação dos componentes do óleo. Para ambos os polímeros foi observado alta higroscopicidade com maior adsorção de água na goma do cajueiro (BOTREL, *et al.*, 2017).

O chá verde, *Camellia sinensis*, é uma planta originária da china, mas largamente consumida em todo o mundo. Cerca de 160 países têm registros de consumo desta planta. O chá verde é rico em polifenóis, flavonoides e catequinas, sendo assim uma excelente fonte de substâncias antioxidantes. Devido à instabilidade características desses compostos químicos, a goma do cajueiro foi testada como polímero em associação com a maltodextrina para obtenção de microcápsulas utilizando-se spray-dryer como técnica de preparo. As microcápsulas obtidas apresentaram formato esférico e diâmetro médio de 2,5  $\mu\text{m}$  com índice de polidispersão menor que 0.1. A eficiência de encapsulamento foi de aproximadamente 30%. As micropartículas geradas apresentaram perfil de dissolução alto com liberação maior que 80% em 5 minutos. Esse rápido perfil de liberação é devido à fina camada de parede produzida e a alta hidrofiliçidade da goma do cajueiro (SILVA, *et al.*, 2018).

#### **4.1.8 Aspectos Farmacológicos**

Em 1992, Marques e colaboradores estudaram o efeito da goma do cajueiro (solução 33%) em micro-organismos, fungos e bactérias. Foi observada inibição do crescimento em 10 das 25 espécies de fungo testadas e 3 das 5 espécies de bactérias analisadas, não apresentando inibição contra leveduras. Porém, em 2004, Torquato e colaboradores também estudaram a atividade antimicrobiana da goma do cajueiro frente a bactérias e fungos na concentração de 2000 µg/ml. Nenhuma atividade significativa contra o crescimento dos microrganismos foi relatada contrariamente ao relatado nos estudos anteriores. Devido ao impasse, em 2012, Campos e colaboradores estudaram a goma do cajueiro bruta e purificada contra cepas de micro-organismos. Foi observado que tanto a goma do cajueiro bruta quanto a purificada apresentaram inibição no crescimento de fungos e bactérias, principalmente gram-positivas. Além disso, através de microscopia de força atômica pode ser sugerido o mecanismo de ação da goma do cajueiro que teria ação sobre a parede celular bacteriana. As diferenças de resultados encontradas podem ser explicadas pela diferença no método de preparo e obtenção da goma que influenciaria na concentração de ácidos anacárdico presente na amostra. O ácido anacárdico é considerado o responsável pela ação antimicrobiana da goma do cajueiro. Além disso, a composição química da goma varia de uma região para outra, o que pode resultar em diferenças farmacológicas (KUBO, *et al.*, 1995).

Os processos inflamatórios são complexos e envolvem a participação de diversas células do sistema imunológico, moduladas por uma série de mediadores inflamatórios imprescindíveis para a restauração da integridade tecidual. Para entender melhor a participação dos mediadores inflamatórios na atividade anti-inflamatória relatada da goma do cajueiro, cultura de macrófagos foi incubada com a goma do cajueiro purificada e também com as proteínas extraídas presentes naturalmente na goma. Foi observada uma redução do TNF-  $\alpha$  e IL-6 com aumento de IL-10 para a goma a 160 µg/mL. As proteínas não apresentaram modulação significativa. A produção de radicais livres também não foi alterada. As células estimuladas simultaneamente por LPS e



pela goma mostraram diminuição nos níveis de IFN- $\gamma$  (YAMASSAKI, *et al.*, 2015).

Os anti-inflamatórios não esteroidais, tal como o naproxeno, são uma classe de anti-inflamatórios largamente utilizados pela população e que apresenta um efeito colateral já bastante conhecido que são danos gastrointestinais. A goma do cajueiro (1, 3, 10, e 30 mg/kg) foi avaliada quanto ao seu potencial gastroprotetor em modelo animal de gastroenterite induzida por naproxeno. Os parâmetros avaliados foram a produção de muco, secreção ácida, Atividade da enzima mieloperoxidase, concentração de MDA e GSH, além de análise histopatológica. Foi observado que as lesões gástricas reduziram significativamente com o uso da goma do cajueiro a partir da concentração de 3mg/kg e as lesões intestinais a partir de 10mg/kg. Na análise histopatológica, foi observada a redução de infiltração celular inflamatória, aumento da produção e aderência do muco e redução do edema. Quanto às enzimas envolvidas no processo inflamatório, houve redução da atividade da MPO e MDA e aumento da expressão de GSH indicando um reequilíbrio do estresse oxidativo (CARVALHO, *et al.*, 2015).

A goma do cajueiro vem sendo estudada como moduladora dos processos inflamatórios em diferentes partes do organismo humano. Um gel a base de goma do cajueiro foi estudado na periodontite induzida por ligadura em ratos nas concentrações de 50 e 150 mg/g de gel. Foram avaliadas a perda óssea alveolar e a expressão gênica de citocinas e fatores de transcrição envolvidos no processo inflamatório característico da periodontite como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , RANK, RANKL, e OPG. Após o estudo, concluiu-se que o gel na concentração de 150mg/g de gel apresentou redução da perda óssea, além da diminuição da expressão gênica para todos os marcadores analisados sugerindo que a goma do cajueiro pode ser um componente com efeito positivo em formulações odontológica, em especial nas utilizadas no tratamento da periodontite (SOUZA FILHO, *et al.*, 2018).

A goma do cajueiro também foi estudada como protetora contra mucosite intestinal induzida por 5-fluoracil em camundongos. Primeiramente, os animais foram pré-tratados com doses de 30,60, 90 mg/kg via oral de goma

do cajueiro 01 hora antes da indução da inflamação. Em seguida, foi administrado 450 mg/kg de 5-fluoracil via intraperitoneal e seguiu-se durante 4 dias o tratamento diário com a goma do cajueiro. Um grupo de animais, além de receber a goma do cajueiro, recebeu também 7,5 mg/kg de celocoxibe por via intraperitoneal para avaliar o envolvimento da COX-2. Após esse período, os intestinos dos camundongos foram avaliados histopatologicamente. Foram dosadas as enzimas MDA, MPO e GSH e ensaio de imunohistoquímica foi realizado para determinação da COX-2 e IL-1 $\beta$ . Após o estudo, a goma do cajueiro na concentração de 90 mg/kg foi capaz de reverter a mucosite intestinal, diminuindo a concentração MDA e aumentando a concentração de GSH indicando uma diminuição do estresse oxidativo. Além disso, houve redução da atividade da MPO com diminuição da expressão da IL-1 $\beta$  e da COX-2, indicando um envolvimento desta enzima em seu mecanismo de ação (DE MIRANDA, *et al.*, 2019; CERQUEIRA, *et al.*, 2019).

Existem relatos da utilização popular do exsudato do caule do cajueiro para tratamento da diarreia. Para comprovação do saber popular, a goma do cajueiro foi testada em modelo de diarreia aguda induzida por óleo de mamona. A goma foi testada nas concentrações de 30, 60 e 90 mg / kg via intraperitoneal e foi capaz de reduzir a quantidade de fezes total e de fezes diarreicas. A concentração de 60 mg/kg demonstrou melhor atividade com redução da prostaglandina E2, além da redução da secreção do fluido intestinal. Em modelo de diarreia induzida pela toxina da cólera, a goma do cajueiro na concentração de 60 mg/kg também reduziu significativamente os efeitos gastrointestinais causados pela toxina. Foi relatado também que a goma reduziu o trânsito intestinal em 30 minutos havendo participação de receptores opioides (ARAUJO, *et al.*, 2015).

A goma do cajueiro 1500 mg/mL foi testada em modelo de cicatrização de feridas abertas em camundongos. Primeiramente, as lesões foram cirurgicamente induzidas e tratadas diariamente com a goma do cajueiro durante 6 dias. Durante este período, as lesões foram avaliadas quanto a achados clínicos e histopatológicos. Com isso, foi possível concluir que a goma do cajueiro melhorou o processo cicatricial das feridas, principalmente por favorecer a resolução da fase inflamatória do processo cicatricial, reduzindo

significativamente a área das lesões com características de sinais flogísticos menos intensos e presença de tecido de granulação fibrovascular, além de fibras colágenas (SCHIRATO, *et al.*, 2006).

A função antitumoral da goma foi avaliada em sarcoma 180 em camundongos. Previamente, os camundongos tiveram células cancerígenas implantadas por via subcutânea. Após 24 h, iniciou-se o tratamento diário de 200 mg/kg via intraperitoneal durante 7 dias. Após o tratamento e ressecção do tumor, foi encontrado uma diminuição no tamanho dos sarcomas em comparação aos controles (MOTHE, *et al.*, 2008).

A goma do cajueiro foi eficaz na redução da pressão arterial em ratos submetidos à ingestão diária de 500 mg/kg via oral. Os animais foram tratados durante 09 meses e após 22 semanas do início do tratamento, a pressão arterial dos animais diminuiu em 20%. O tecido miocárdico dos animais tratados com a goma estava mais preservado, com menor presença de hipertrofia ou fibrose (CARESTIATO, *et al.*, 2009).

#### **4.1.9 Toxicidade da Goma do Cajueiro**

Os estudos de toxicidade de produtos naturais são imprescindíveis para garantir o uso seguro desses produtos pela população, além de serem requisitos para o registro de comercialização pelas agências reguladoras. Por maior que sejam as vantagens tecnológicas e farmacológica ou química de uma substância, caso apresente efeitos tóxicos diretos ou indiretos significativos ao homem seu uso será expressamente contraindicado. A crença popular de que “Produtos naturais não fazem mal” são veementemente combatidos pelos inúmeros estudos toxicológicos que demonstram, muitas vezes, que o risco supera o benefício desejado. Sendo assim, a goma do cajueiro foi estudada por alguns pesquisadores com intuito de demonstrar sua segurança (RODRIGUES FILHO, 2017).

Um estudo de toxicidade aguda foi seguido para determinar a DL50 da goma do cajueiro. Para isso, 13 coelhos (machos e fêmeas) foram aleatoriamente divididos em 7 grupos. Na primeira fase do experimento, 3 grupos, com 3 coelhos cada, receberam via oral por gavagem doses de 10, 100

e 1000 mg/Kg de goma do cajueiro diluída em água destilada. Os grupos foram observados por 3 dias quanto à presença de alguma alteração comportamental ou sinais tóxicos. Depois deste período, não foi detectado nenhuma morte ou qualquer sinal tóxico nos animais. Assim, foram montados mais 3 grupos, com 01 coelho em cada, e administrou-se 1600, 2900 e 5000 mg/Kg via oral por gavagem da goma do cajueiro diluída em água destilada. Montou-se também um grupo controle com um animal que recebeu nas mesmas condições água destilada. Nessa segunda fase, os animais foram observados por um período de 14 dias quanto aos mesmos parâmetros. Ao final do experimento também não foram relatados sinais tóxicos ou morte de nenhum animal, sendo então a DL50 estimada em maior que 5000 mg/Kg que pode ser considerada segura (OKOYE, *et al.*, 2012)

Outro estudo de toxicidade aguda, desta vez com ratos, foi realizado com o intuito de determinar a DL50 da goma do cajueiro. 30 animais foram divididos em 6 grupos que receberam via oral por gavagem doses de 3, 5, 10, 15, 30 g/Kg. Um grupo controle com 5 animais recebeu apenas água destilada nas mesmas condições. Os animais foram observados durante 14 dias. Os parâmetros avaliados foram consumo de água e ração, salivação, diarreia, defecação e micção. Ao final do experimento, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum parâmetro avaliado. Nenhuma morte ou sinal tóxico foram registrados. Sendo assim, a DL50 neste estudo estimada em maior que 30 g/kg em ratos (AKOTO, *et al.*, 2008).

Estudos de toxicidade aguda são importantes para avaliar os possíveis efeitos tóxicos de uma substância a partir de uma exposição única e pontual. Porém, existem outros estudos com maior duração. A goma do cajueiro foi testada quanto a exposição aguda e em seguida em doses repetidas e demonstrou-se segura para as dosagens testadas. Primeiramente, ratos foram divididos em 6 grupos que receberam via oral por gavagem 500, 1000, 2000, 3000 e 4000 mg/kg, além do grupo controle e foram observados durante 48 h quanto a ocorrência de sinais tóxicos e não foi registrado nenhum comportamento atípico. Em seguida, foi realizado também um estudo de doses repetidas em que ratos receberam 250 mg/kg via oral durante 30 dias. Os parâmetros analisados foram o perfil hematológico, antes e após exposição, e

alterações comportamentais. Ao final do experimento, nenhum achado clínico relevante foi encontrado. Demonstrando a segurança nas dosagens testadas da goma do cajueiro quanto a uma exposição repetida (KUMAR, *et al.*, 2009)

Um estudo de irritação cutânea da goma do cajueiro em porcos foi realizado para avaliar a compatibilidade da goma com a pele e a segurança da sua utilização por essa via. Assim, a goma do cajueiro foi administrada na pele de porcos 2 vezes ao dia durante 7 dias e nenhuma reação cutânea significativa foi observada (KUMAR, *et al.*, 2009).

Devido à questão ética animal, estudos *in vitro* vem sendo encorajados para substituir ou reduzir o número de animais utilizados em pesquisa. Estudos toxicológicos *in vitro* também são alternativas seguras para demonstrar a segurança de uma substância. A goma do cajueiro foi testada em cultura de queratinócitos e fibroblastos na concentração de até 1000 µg/mL e em VERO CELLS na concentração de 750 µg/mL não apresentando alteração na viabilidade celular em nenhuma concentração testada para as cepas utilizadas. Além disso, também foi estudada quanto à hemólise em sangue periférico humano, sendo observada baixa toxicidade na concentração de 1000 µg/mL. (KUMAR, *et al.*, 2012; QUELEMES, *et al.*, 2017).

Estudo realizado por Rodrigues Filho, 2017 avaliou a toxicidade aguda da goma do cajueiro *in vivo* segundo o protocolo da OECD nº 423. Grupos de animais receberam por via oral até 2000 mg/kg e foram observados quanto a sinais clínicos durante 14 dias. Os animais tiveram os parâmetros hematológicos e bioquímicos avaliados antes e depois do tratamento. Um estudo histopatológico foi conduzido ao final dos 14 dias com os principais órgãos vitais. O estudo revelou a segurança da goma do cajueiro na dose até 2000 mg/kg, não sendo observado nenhum achado clínico ou histopatológico que possa ser associado à goma do cajueiro.

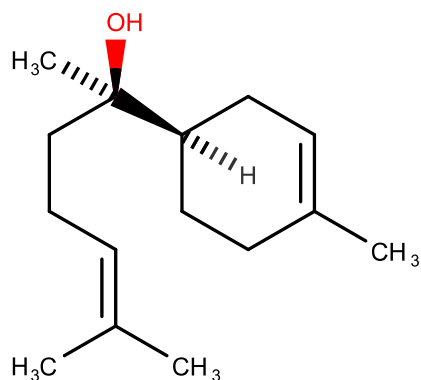
#### **4.1.10 $\alpha$ -Bisabolol**

O  $\alpha$ -bisabolol é um álcool sesquiterpeno monocíclico insaturado encontrado no óleo essencial da camomila, *Matricaria recutita*. O  $\alpha$ -bisabolol apresenta em sua estrutura química dois centros esteriogênicos, sendo o

enantiômero (-)- $\alpha$ -bisabolol mais facilmente encontrado (SCHWARTZ, *et al.*, 1978; BOSARTO, *et al.*, 2008).

O  $\alpha$ -bisabolol apresenta atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (LEE e HONG, 2009; FORRER, *et al.*, 2013). Demonstrou também atividade *in vitro* contra *Leishmania amazonenses* (ROTTINI, *et al.*, 2015) e efeito nefroprotetor *in vivo* e *in vitro* em lesões renais agudas (SAMPAIO, *et al.*, 2016). Além disso, é bastante empregado pelas indústrias cosméticas devido ao seu efeito anti-inflamatório tópico.

**Figura 04 – Estrutura Química do  $\alpha$ -Bisabolol.**



Nanocápsulas lipídicas contendo  $\alpha$ -bisabolol foram testadas em modelo animal de Síndrome do Desconforto Respiratório Aguda, condição inflamatória das vias aéreas que dificulta a respiração. As nanocápsulas apresentaram melhor eficácia de redução da inflamação quando comparada ao  $\alpha$ -bisabolol livre com maior redução da infiltração de neutrófilos, da atividade da mieloperoxidase, de quimiocinas e da lesão tecidual (D'ALMEIDA, *et al.*, 2017).

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS



### 5.1 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) registro: A1A2FB9. Além disso, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará sob o número: 8801010219.

### 5.2 Goma do Cajueiro

A goma do cajueiro foi extraída a partir do exsudato do caule de cajueiro-anão precoce do clone CCp-76 da Fazenda Experimental da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa) no Município de Pacajus-Ce.

A goma do cajueiro foi isolada do exsudato segundo metodologia adaptada de Rodrigues, 1993 e Rinaudo-Milas, 1991. O exsudato foi coletado, triturado e solubilizado em água permanecendo durante 24 h. Em seguida, filtrou-se para retirada dos contaminantes não hidrofílicos. Depois a goma do

cajueiro foi precipitada com etanol devido a sua baixa solubilidade em solventes orgânicos e, por fim, a goma foi então novamente filtrada e seca à temperatura ambiente.

### 5.3 $\alpha$ -Bisabolol

O (-)- $\alpha$ -Bisabolol foi adquirido da Sigma® com pureza  $\geq 93\%$ .

## 5.4 Caracterizações Químicas

### 5.4.1 *Prospecção Fitoquímica*

Foi realizado um estudo fitoquímico qualitativo para avaliar, segundo Simões, *et al.*, 2010, a presença de metabólitos secundários presentes na goma do cajueiro. Foram utilizados métodos clássicos baseados em reações químicas com os grupos funcionais de cada respectivo metabólito secundário. Pesquisou-se a presença das seguintes classes de metabólitos: alcaloides; flavonoides; antocianinas; saponinas; taninos; cumarinas; heterosídeos cardiotônicos e digitálicos.

### 5.4.2 *Ressonância Magnética Nuclear - RMN*

As análises foram realizadas no setor de Química de Produtos Naturais da Embrapa. Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento Agilent DD2 de 600 MHz (para núcleo de  $^1\text{H}$ ) e equipado com uma sonda One Probe de 5 mm de diâmetro interno (H-F/15N-31P) de detecção inversa e gradiente de campo no eixo "z". A amostra foi preparada dissolvendo-se aproximadamente 10 mg de goma em 600  $\mu\text{L}$  de  $\text{D}_2\text{O}$ . Em seguida, o espectro unidimensional de  $^1\text{H}$  foi realizado a  $70^\circ\text{C}$  com um tempo de espera entre cada aquisição de 2s, aquisição de 64 transientes em uma janela espectral de 16 ppm e 32 k de número de pontos. O espectro unidimensional de  $^{13}\text{C}$  foi obtido com um tempo de espera entre cada aquisição de 1s, aquisição de 6 k de transientes em uma janela espectral de 251,3 ppm e 32 k de número de pontos. Para auxiliar na atribuição dos sinais, foi realizado  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC com sensibilidade de fase com 30 transientes, tempo de espera em cada aquisição de 1 s, janela na dimensão do  $^{13}\text{C}$  de 200 ppm e na dimensão do  $^1\text{H}$  de 16 ppm, com números de pontos em  $^{13}\text{C}$  de 200 e em  $^1\text{H}$  de 1974.



### **5.4.3 Composição de Monossacarídeos**

As análises foram realizadas no setor de Química de Produtos Naturais da Embrapa. Primeiramente, pesou-se 10 mg da goma do cajueiro em um tubo rosqueado e, em seguida, adicionou-se 4 mL de ácido tricloroacético 4M para ocorrer a hidrólise ácida do polissacarídeo. Manteve-se o material em um banho à 100°C durante 6 horas. Após esse tempo, rotaevaporou-se até a secura a aproximadamente 50°C. Realizou-se três lavagens com metanol (5 mL) e rotaevaporou-se à 70 °C até a secura. Na última lavagem da etapa anterior adicionou-se, juntamente com o metanol, 22 mg de borohidreto de sódio para reduzir os açúcares. Após a ocorrência de borbulhamento na solução foram adicionadas duas gotas de ácido acético glacial para parar a reação. O material foi transferido para um balão de 25 mL para ser rotaevaporado até a secura. Em seguida foram realizadas três lavagens com 3 mL de metanol para remover o ácido bórico remanescente, sendo o material, então, seco em um banho à 100°C. Os alditóis secos resultantes foram acetilados com piridina e anidrido acético (1,5: 3 v/v) à 100 °C por 3 horas, seguida de rotaevaporação até a secura (85 °C). Em seguida, os acetatos de alditóis foram extraídos com clorofórmio (3 mL). Os acetatos de alditóis produzidos foram analisados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de chama (GC-FID) Shimadzu modelo CG 2010 Plus acoplado a um detector de Ionização de Chama FID-2010 Plus com coluna capilar (60 m x 0,25 mm x 0,39 mm) 5% de fenil e 95% de polimetilsiloxano. A temperatura do injetor de 280 °C e do detector (FID) foi de 300 °C. As injeções foram realizadas nas seguintes condições: 190 °C por 4 minutos; de 190 °C à 230 °C (4 °C/min); 230 °C por 8 minutos. O volume de injeção de 1 µL e o fluxo de 0,85 mL/min.

### **5.4.4 Umidade**

Avaliou-se o percentual de umidade da goma do cajueiro, pois por se tratar de um pó seco, deve apresentar umidade relativa de no máximo 5% para ser utilizados para fins farmacêuticos, prevenindo contaminações microbiológicas e alterações físicas do pó durante o armazenamento. A determinação da umidade foi realizada pela técnica gravimétrica de perda por

dessecação em estufa a 105°C por 8 h sendo a umidade da amostra calculada pelas diferenças entre os pesos da amostra antes e depois da dessecação.

#### **5.4.5 Atividade de Água**

A análise foi realizada no setor de Análise Físico-Química de Alimentos da Embrapa. A atividade de água em alimento representa a relação entre a pressão de vapor de água em equilíbrio sobre o alimento e a pressão de vapor da água pura, à mesma temperatura, que expressa o teor água livre no alimento que pode promover a proliferação de micro-organismos. A atividade de água da goma do cajueiro foi determinada em equipamento Aqualab 3TE. De acordo com protocolo constante no manual do fabricante.

#### **5.4.6 Doseamento de Fenóis Totais**

O teor de fenóis totais na goma do cajueiro foi avaliado utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu de acordo com Makkar, 2000 e Sousa, *et al.*, 2007 através da interpolação da amostra contra uma curva de calibração construída com ácido gálico, com intervalo de concentração de 1 a 6 µg/mL. Os resultados foram expressos em EAG (equivalentes de ácido gálico). Todas as determinações foram realizadas em triplicata.

##### **5.4.6.1 Preparo das amostras**

##### **5.4.6.2 Padrão**

O equivalente a 10 mg de ácido gálico foi solubilizado em 2 mL de etanol PA em balão volumétrico de 25 mL e foi completado o volume com água.

##### **5.4.6.3 Curva**

A partir da solução padrão foi realizada diluições seriadas nas concentrações 1, 2, 3, 4, 5, 6 µg/mL em balão de 10 mL.

##### **5.4.6.4 Amostras**

Preparou-se solução aquosa da goma do cajueiro nas concentrações de 10, 20, 30 e 40 mg/mL.

#### 5.2.6.5 Procedimento

100 µL das amostras foram adicionadas a um balão de 10 mL e adicionado 250 µL de reagente de Folin-Ciocalteu mais 4 mL de água, em seguida 3 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% esperou-se 15 minutos e procedeu a leitura em espectrofotômetro a 785 nm.

### 5.5 Caracterizações Nutricionais

A goma do cajueiro foi caracterizada quanto à composição centesimal dos macronutrientes segundo metodologia preconizada pelo Instituto Adolfo Lutz através de métodos físico-químicos para análise de alimentos (IAL, 2008). Foi avaliado o teor de proteínas, lipídeos, carboidratos, cinzas totais, umidade, fibras solúveis e insolúveis. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Análise Físico-química de Alimentos da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa).

#### 5.5.1 Proteína Bruta

O teor de proteínas total foi determinado a partir da quantificação de nitrogênio total segundo método de Macro-Kjeldhal em três etapas: digestão, destilação e titulação.

No processo de digestão, ocorre a decomposição da matéria orgânica a 400°C na presença de ácido sulfúrico concentrado (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e catalisadores como o sulfato de potássio e o sulfato de cobre, que aceleram a oxidação da matéria orgânica. Desta forma, o carbono presente na amostra é oxidado a dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e se desprende, juntamente com a água e o dióxido de enxofre. Além dos agrupamentos proteicos, o nitrogênio pode ocorrer sob a forma de amina (R-NH<sub>2</sub>), amida ((R-CO)NH<sub>2</sub>) e nitrila (R-CN), que são transformadas em amônia (NH<sub>3</sub>) depois de reagir com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> formando o sulfato de amônio. Este, ao esfriar, forma cristais.

Em seguida, o processo de destilação é realizado por arraste a vapor em destilador. O sal amoniacal ou sulfato de amônio é tratado com hidróxido de sódio, em excesso, ocorrendo a liberação da amônia que é coletada em uma

solução de ácido bórico, de coloração rósea. A reação da amônia com o ácido bórico forma o borato de amônio de coloração azulada.

Por fim, o excesso de borato de amônio é titulado com uma solução padrão de ácido clorídrico e, assim, determina-se a quantidade de nitrogênio total na amostra. A quantidade de proteína é estimada multiplicando o valor de nitrogênio total por um fator de conversão apropriado de acordo com a natureza da amostra.

### **5.5.2 Gordura Bruta**

O teor de lipídios na amostra foi determinado a partir da avaliação da quantidade de gordura bruta em sistema fechado de extração com solvente sob alta pressão e temperatura segundo método Am 5-04 da American Oil Chemists Society em equipamento extrator automático de gordura XT-15 Ankom. Este método baseia-se pela remoção completa, até o esgotamento da amostra, dos constituintes de natureza lipídica através de solvente apolar (hexano). Primeiramente, a amostra passa por uma secagem em estufa para eliminar toda a umidade presente. Em seguida, em extrator automático é feita o desengorduramento total da amostra com solvente. O teor de lipídeos é estimado pelas diferenças de peso da amostra inicial e ao final do processo.

### **5.5.3 Cinzas Totais**

Para determinar o teor de cinzas totais presente na amostra foi realizada a combustão completa da matéria orgânica em forno mufla a 450 °C durante 4 h, utilizando cadinhos de porcelana previamente tarados e dessecados nas mesmas condições do ensaio. O teor de cinzas foi calculado a partir da diferença de pesos das amostras antes da combustão e ao final do experimento.

### **5.5.4 Carboidratos**

O percentual de carboidratos na amostra foi estimado na composição centesimal subtraindo o teor de proteínas, lipídeos, umidade e cinzas da amostra e o percentual restante foi considerado como sendo carboidratos presentes na goma do cajueiro.

### **5.5.5 Composição Mineral**

A composição mineral da goma do cajueiro foi avaliada no Laboratório de Análise de Solos da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária a partir da quantificação dos seguintes elementos: P, K Ca, Mg, S, Na, Cu, Fe, Zn, Mn por espectrometria de absorção atômica.

## **5.6 Aplicações Tecnológicas**

### **5.6.1 Microencapsulamento do $\alpha$ -Bisabolol**

Foi feito o microencapsulamento do  $\alpha$ -bisabolol ( $\alpha$ B) com a goma do cajueiro (GC) e com a goma arábica (GA), esta última foi usada como padrão.

O microencapsulamento foi realizado no Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais da Universidade Federal do Ceará. O microencapsulamento do  $\alpha$ -bisabolol foi baseado em Paula, *et al.*, 2017 com modificações. Os polímeros naturais foram dissolvidos em água à temperatura ambiente para formar uma solução aquosa de GC 2% (p/v) e GA 2% (p/v). Foi adicionado à solução de GC tween 80 1 % (v/v) e  $\alpha$ B:GC (1:4). À solução de GA adicionou-se tween 80 1 % (v/v) e  $\alpha$ B:GA (1:4). As soluções foram agitadas em ultraturrax por 5 minutos a 18000 rpm para emulsionar. Em seguida, a emulsão foi atomizada em um mini spray-dryer Buchi B-290 com as seguintes condições: temperatura de entrada de 160°C; vazão de ar de 35m<sup>3</sup>/h; taxa de alimentação de 06 mL/min.

### **5.6.2 Morfologia**

Para avaliar a morfologia das partículas produzidas, bem como obter informações preliminares acerca do tamanho, dispersividade e encapsulamento as partículas foram analisadas em microscópio de varredura modelo INSPECT 50 pertencente a Central Analítica da Universidade Federal do Ceará.

### **5.6.3 Tamanho de Partícula**

As micropartículas foram diluídas em água ultrapura na proporção 1:1000 (m/m) a 25°C, em seguida o tamanho das partículas e o índice de

polidispersividade dos sistemas foram analisados num Zetasizer Nano ZS90 (Malvern®) pertencente ao Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais – LabPIM em ângulo de espalhamento fixo de 90° a 25°C. A avaliação da carga superficial (potencial zeta) foi realizada no mesmo equipamento. Foram realizadas dez análises, em triplicata, os resultados foram expressos como a média e desvio padrão.

#### **5.6.4 Infravermelho**

O  $\alpha$ -bisabolol microencapsulado pela goma do cajueiro e pela goma arábica foram analisados por espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier na faixa vibracional de 400  $\text{cm}^{-1}$  a 4000  $\text{cm}^{-1}$  em espectrômetro FT-IR Vertex 70 Bruker sob vácuo e à temperatura ambiente para analisar as bandas características dos grupos funcionais de cada componente e, assim, avaliar a interação química entre o material de parede e o ativo. A goma do cajueiro, a goma arábica e o  $\alpha$ -bisabolol também foram caracterizados isoladamente.

#### **5.6.5 Análise Térmica**

As análises térmicas são empregadas para se conhecer o comportamento de uma amostra em função da temperatura. A termogravimetria e a calorimetria diferencial exploratória são as principais técnicas calorimétricas utilizadas para caracterizar o perfil térmico de uma substância. A termogravimetria baseia-se na variação da massa medida em função do tempo ou da temperatura, sob uma faixa de temperatura e atmosfera controladas e fornece informações importantes sobre o perfil térmico como, por exemplo, temperatura de degradação, decomposição, evaporação, fusão, ebulição. A calorimetria exploratória diferencial é uma técnica calorimétrica, a diferença da taxa de fluxo de calor de uma substância em relação a uma referência é mensurada em função da temperatura e fornece informações calorimétricas quantitativas. A termogravimetria e a calorimetria exploratória diferencial fornecem informações complementares acerca do perfil térmico de uma substância (HATAKEYAMA e QUINN, 1999).

A estabilidade térmica das micropartículas produzidas, GC, GA e  $\alpha$ -bisabolol, foram realizadas em Analisador Térmico Simultâneo- STA Júpiter 449, que permite análise por termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial. As análises foram realizadas em uma atmosfera de N<sub>2</sub> e uma taxa de aquecimento de 5 K/min

#### **5.6.6 Dosagem de $\alpha$ -Bisabolol nas Micropartículas de Goma do Cajueiro por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)**

A quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência do  $\alpha$ -bisabolol a partir das micropartículas produzidas foi realizada de acordo com SÃO PEDRO, *et al.*, 2008, com modificações (tabela 03). A fase móvel foi acetonitrila 70% num tempo de corrida de 12 minutos. O eluente foi bombeado a uma vazão de 1 mL / min, o volume de injeção foi de 10  $\mu$ L e o comprimento de onda de detecção foi de 200 nm. Todas as análises foram realizadas à temperatura ambiente em CLAE Agilent Semi-Preparativo e a área total do pico foi usada para quantificar o  $\alpha$ -bisabolol. As curvas de calibração para soluções padrão de  $\alpha$ -bisabolol foram preparadas em concentrações de 20 a 80  $\mu$ g / mL.

As amostras foram preparadas a partir de uma solução-mãe preparada dissolvendo as micropartículas em água seguida de sonicação por 5 minutos. Em seguida, foi realizada uma diluição usando acetonitrila como solvente. As amostras foram centrifugadas e filtradas antes da injeção em CLAE.

**Tabela 03 – Condições de Análise do Doseamento (CLAE) do  $\alpha$ -Bisabolol nas Micropartículas**

<b>Parâmetros</b>	<b>Condições</b>
Fluxo	1mL/min
Fase Móvel	Acetonitrile 70%
Volume de Injeção	10 $\mu$ L
Coluna	Waters Spherisorb® ODS2 C18 80Å (250mm x 4,6 mm, 5 $\mu$ m)
Temperatura	22°C
Comprimento de Onda	200nm

## **5.7 Atividade Antioxidante Sequestradora de DPPH**

Empregou-se o método do DPPH para avaliar a capacidade da goma do cajueiro de sequestrar o radical DPPH. 50 µL da goma do cajueiro (1, 5, 1,5, 50, 100, 150, 200 µg/mL) foram encubadas em microplaca de 96 poços com 250 µL de DPPH durante 30 minutos e lidos a 520 nm, utilizando a vitamina C (50 mg/mL) como padrão. Para dissolver o DPPH, utilizou-se metanol/tampão acetado pH 5 na proporção 8:2. Os experimentos foram realizados em triplicata.

## **5.8 Atividade Cicatrizante em Modelo de Lesão por Pressão**

O protocolo adotado foi realizado de acordo com STADLER, *et al.* 2004. Dois ímãs foram colocados na pele do dorso de camundongos machos, gerando uma pressão de 50 mmHg. Os ciclos de isquemia / reperfusão (I / R) consistiram em um período de 12 horas para o posicionamento dos ímãs, seguido de um período de descanso de 12 horas. Para que as lesões apresentassem as características do tipo de lesão proposto para o estudo, foram necessários 04 ciclos. Foram utilizadas placas cerâmicas de ferrite magnética e ímã isotrópico (Imãtec Produtos Magnéticos, Pedreira, São Paulo, Brasil), com medidas de 12 mm de diâmetro e 5 mm de espessura, com peso médio de 2,4 g e 1 Gauss de campo magnético.

### **5.8.1 Indução das Lesões**

Os animais foram anestesiados todos os dias com 10% de cetamina e 2% de xilazina nas doses de 100 mg / kg e 10 mg / kg i.p., respectivamente. No primeiro dia, os dorsos dos animais foram tricotomizados e limpos com etanol 70%. Em seguida, a pele foi mobilizada e dois ímãs fixados pressionando a pele. Os animais foram mantidos separados em diferentes gaiolas durante o estudo para proteger as lesões formadas e manter o posicionamento dos ímãs.

### **5.8.2 Tratamento**

Após a indução, as lesões foram fotografadas e tratadas com 100 µL durante 07 dias de acordo com o grupo de tratamento (03 animais por grupo): NaCl 0,9% (grupo controle), goma de caju 300 mg/mL, micropartículas de



goma do cajueiro contendo alfa-bisabolol 300 mg/mL, hidrogel com alginato a 3% (padrão). Ao final do experimento, os animais foram anestesiados, eutanasiados e as lesões foram fotografadas para mensuração da área (ImageJ®) e coletadas para dosagem de TNF- $\alpha$  por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) através de kit comercial segundo metodologia do fabricante.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo foi planejado nas seguintes etapas: caracterização química e nutricional da GC; microencapsulamento do BISA utilizando a CG como biopolímero microencapsulante e caracterização das micropartículas GC/BISA; avaliação toxicológica em dose única em ratos da GC e investigação da atividade cicatrizante da GC e das micropartículas GC/BISA em modelo de lesão induzida por pressão em camundongos.

### 6.1 Caracterizações Químicas

#### 6.1.1 Prospecção Fitoquímica

A goma do cajueiro, embora seja um polissacarídeo, faz parte do metabolismo secundário e é produzida em resposta a alguma injúria física ou microbiológica ao caule da planta. Nesse sentido, outros metabólitos secundários poderiam estar presentes junto ao exsudato contribuindo para sua função. Uma prospecção fitoquímica preliminar com a goma do cajueiro foi realizada através de reações gerais de caracterização e cromatografia em camada delgada - CCD com o intuito de identificar as principais classes de metabólitos secundários. Porém, nenhuma classe de metabólitos pesquisada foi identificada na goma do cajueiro.

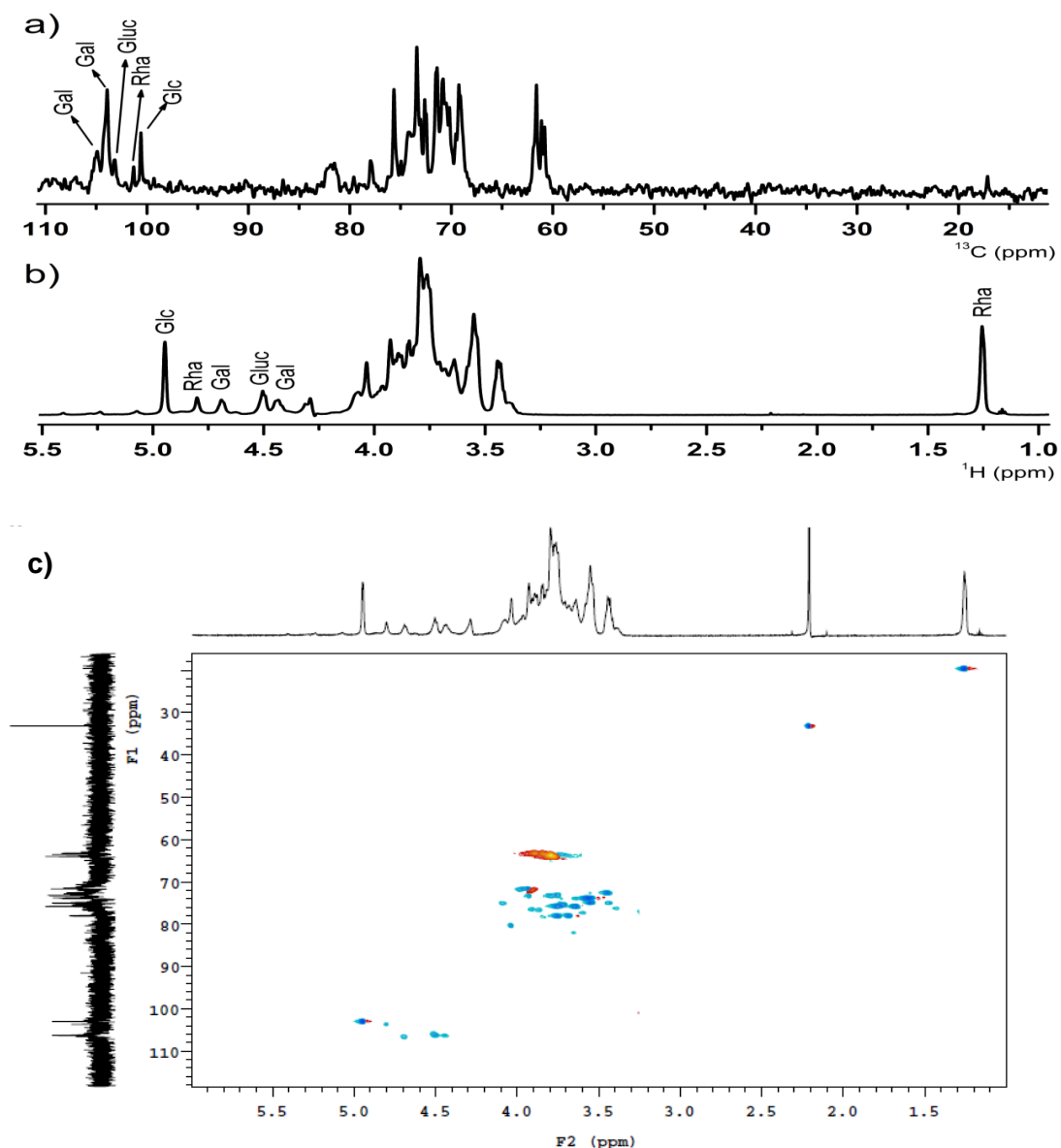
Dessa forma, com base no resultado obtido em achados da literatura que relatam que a GC é um polímero constituído por unidades de açúcares (de PAULA, *et al.* 1995), o estudo prosseguiu avaliando a GC como um polissacarídeo.

#### 6.1.2 Composição Monossacarídica

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 5a) da goma de caju exibiu sinais na faixa de  $\delta_{\text{C}}$  100,6 – 103,2, atribuídos a carbonos anoméricos e o espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Fig. 5b) mostrou sinais em  $\delta_{\text{H}}$  4,44 -  $\delta$  4,95, relativos aos prótons anoméricos. No espectro de HSQC (Figura 5c) foi possível correlacionar os hidrogênios aos seus respectivos carbonos:  $\alpha$ -D-glicose ( $\delta$  4,95/100,6),  $\alpha$ -L-ramnose ( $\delta$  4,80/101,3),  $\beta$ -D-galactose (1  $\rightarrow$  3) ( $\delta$  4,69/103,9 e  $\delta$  4,44/105,0),  $\beta$ -D-ácido glucurônico ( $\delta$  4,50/103,2) e  $\beta$ -D-galactose (1  $\rightarrow$  6) ( $\delta$  4,44/105,1).

Tais dados estão de acordo com dados já reportados para a goma do cajueiro brasileira por NETO, *et al.*, 2011.

**Figura 05 – Espectros de RMN (D<sub>2</sub>O) da goma de caju purificada: a) espectro de RMN <sup>13</sup>C; b) espectro de RMN <sup>1</sup>H; espectro de HSQC.**



**Legenda: Glc: glicose; Rha: ramnose; Gal: galactose; Gluc: ácido glucurônico.**

Os dados da composição monossacarídica da goma do cajueiro após análise em CG-FID, estão apresentados na Tabela 04. Os açúcares identificados foram ramnose, ácido glucurônico, glicose e galactose, corroborando com os dados obtidos por RMN. Além destes açúcares, também

foram detectados a arabinose, xilose e manose, sendo a galactose o monossacarídeo presente em maior quantidade com 71,4%).

**Tabela 04 – Composição Monossacarídica da Goma do Cajueiro.**

<b>Monossacarídeo</b>	<b>Percentual Relativo (%)</b>
<b>Ramnose</b>	3,7
<b>Arabinose</b>	4,9
<b>Xilose</b>	5,4
<b>Ácido glucurônico</b>	1,1
<b>Galactose</b>	71,4
<b>Manose</b>	4,7
<b>Glucose</b>	8,7
<b>Total</b>	99,9

Os resultados encontrados estão de acordo com Paula, *et al.*, 1995 que relata que a goma é constituída por galactose (73%), arabinose (5%), glucose (11%), ramnose (4%), manose (1%) e ácido glucurônico (6.3%), diferindo quanto a presença de xilose e quanto a proporção de alguns açúcares, especialmente manose e ácido glucurônico em nossos resultados. Tal presença pode ser devida a alteração do solo, do clima e da idade da planta. A constituição monossacarídica da goma do cajueiro é influenciada pela localização do cultivo da planta. O clima e o solo influenciam não só quantitativamente quanto qualitativamente na composição da goma. Assim, gomas originadas de diferentes locais diferem quimicamente quanto a sua constituição. Por esse motivo, a caracterização química dos polissacarídeos é uma etapa fundamental no conhecimento da constituição desses polímeros. (ARAÚJO, *et al.*, 2012).

### **6.1.3 Umidade**

O controle da umidade em matérias-primas de uso alimentício, cosmético e, em especial, farmacêutico é imprescindível para manter a estabilidade do produto final. Oliveira e Akisue, 2014 recomenda que para matérias-primas de origem vegetal o percentual de umidade deve ser de 8 a 14%. A goma do cajueiro apresentou  $14,11 \pm 0,53$  % de umidade (tabela 05).

Valor semelhante ao encontrado por Andrade, *et al.*, 2013 que encontrou 14,8%. O percentual de umidade encontrado pode ser considerado aceitável e indica boa estabilidade química e microbiológica.

**Tabela 05 – Percentual de Umidade da Goma do Cajueiro.**

<b>% RESIDUAL</b>	<b>% Umidade</b>
<b>86,34</b>	14,66
<b>86,89</b>	14,11
<b>87,41</b>	13,59
<b>Média</b>	14,66
<b>DP</b>	0,535

#### **6.1.4 Atividade de Água**

A goma do cajueiro apresentou atividade de água igual a  $0,61 \pm 0,004$ . A Farmacopeia Brasileira VI edição orienta que valores de atividade de água igual ou inferior a 0,75 a 25°C indica baixa susceptibilidade microbiológica. Assim, o valor de atividade de água encontrado pode ser considerado seguro quanto à disponibilidade de água para proliferação de micro-organismos e sugere baixa necessidade de proteção ou embalagem diferenciada para a preservação e estoque. Tal característica é importante para materiais de revestimento em processos de microencapsulamento, pois indica estabilidade microbiológica do material e, conseqüentemente, do ativo microencapsulado.

#### **6.1.5 Doseamento de Fenóis Totais**

A curva de calibração construída com o ácido gálico que é um composto fenólico tri-hidroxilado e que serviu de padrão para o doseamento de fenóis totais na goma do cajueiro forneceu a seguinte equação da reta e coeficiente de correlação ( $R^2$ ):  $y = 1,3429x^2 + 7,9014x - 0,1116$  e  $R^2 = 0,9946$ . É possível observar que o coeficiente de correlação é aceitável, pois, segundo a RDC da ANVISA nº 166/ 2017, para ser aceitável, o coeficiente de correlação (R) deve estar acima de 0,990.

Não foram identificadas substâncias fenólicas na goma do cajueiro nas concentrações estudadas (10, 20, 30 e 40 mg/mL). A goma do cajueiro é um polissacarídeo ramificado composto majoritariamente por galactose. Porém, estudos afirmam que resíduos de ácidos anacárdicos podem estar presentes na goma mesmo após o processo de purificação por precipitação com etanol ou acetona. Um estudo realizado por Da Silva, *et al.*, 2018 detectou a presença de ácidos anacárdicos na goma do cajueiro após um processo de extração com acetona. Porém, no presente estudo não foram detectados pela metodologia aplicada compostos fenólicos nas amostras de goma do cajueiro. Tal diferença pode ser devida ao fato que o estudo mencionado utilizou acetona como solvente extrator da goma do cajueiro e neste estudo foi utilizado água em todos os processos, já que o estudo farmacológico utilizará água como veículo. Os ácidos anacárdicos são compostos ácidos, fenólicos e apresentam um grupamento alquila, insaturado ou não, que dificulta sua solubilização em água (Da Silva, *et al.*, 2018)

## **6.2 Caracterizações Nutricionais**

Na Tabela 08 abaixo, podemos observar a composição centesimal da goma do cajueiro. 83,6% da goma é composta por carboidrato. Este resultado é esperado já que a goma do cajueiro é um polissacarídeo formado por unidade de açúcares. A goma apresenta baixos teores de proteínas (1,22%) e lipídios (0,64). O baixo conteúdo lipídico é condizente com o aspecto seco da goma do cajueiro. O baixo percentual de cinzas totais (0,56%) está de acordo com a composição química da goma que é formado majoritariamente por moléculas orgânicas, sendo o conteúdo inorgânico pouco representativo.

O resultado da análise da composição centesimal obteve valores semelhantes ao relatado na literatura como, por exemplo, por Andrade, *et al.*, em 2013, que obteve 14,8% de umidade, 1,21% de proteínas, 0,85% de cinzas totais, 1,27 de lipídios e 81,27% de carboidratos.

A composição centesimal da goma do cajueiro pode ser alterada devido à idade ou ao local de cultivo da planta. Em relação à idade da árvore, algumas propriedades físico-químicas alteram-se ao longo do tempo. Plantas mais jovens produzem goma com maior pH do que as mais velhas. Para a

concentração de cinzas, observa-se uma variação não só em decorrência da idade, mas também em relação ao local de cultivo. Já para as proteínas, cajueiros mais jovens produzem goma com maiores conteúdo de proteína. As árvores mais velhas produzem goma com maior umidade e conteúdo de açúcares do que as mais jovens (AKOTO, *et al.*, 2008).

**Tabela 06 – Composição Centesimal da Goma do Cajueiro**

	Umidade (%)	Cinzas totais (%)	Proteínas (%)	Lipídios (%)	Carboidratos (%)
Média	14,04	0,56	1,22	0,64	83,60
DP	0,14	0,06	0,55	0,11	0,72

Na tabela 07, podemos observar a composição mineral da goma do cajueiro. Embora apresente pouco conteúdo inorgânico (0,56%), na goma é possível encontrar uma diversidade de minerais como fósforo, potássio, cálcio, magnésio, enxofre, sódio, cobre, ferro, zinco e manganês.

**Tabela 07 – Composição Mineral da Goma do Cajueiro**

Mineral	Goma do Cajueiro (mg/Kg)
P	80
K	690
Ca	1500
Mg	1120
S	30
Na	120
Cu	01
Fe	10
Zn	22
Mn	86

Andrade, *et al.*, 2013, encontrou na goma do cajueiro 126,64 mg/kg de sódio, 25,80 mg/kg de fósforo, 396,02 mg/kg de potássio, 1246,52 mg/kg de cálcio, 1115,27 mg/kg de magnésio, 5,67 mg/kg de ferro. Esses valores são bem similares aos encontrados neste estudo.

O conteúdo mineral também sofre alteração em função da idade e do local de cultivo do cajueiro. Árvores mais velhas apresentam maior conteúdo inorgânico e conseqüentemente a concentração de cálcio, potássio, ferro e outros minerais presentes também são maiores como, por exemplo, a quantidade de cálcio (mg/kg) pode variar de 139 a 1397 em plantas mais velhas e de potássio de 114 a 400 (AKOTO *et al.*, 2008).

Com base no estudo dos constituintes químicos e nutricionais da goma do cajueiro empregados, foi possível observar que nenhum metabólito secundário nem compostos fenólicos foram identificados na amostra, a galactose foi o principal monossacarídeo encontrado (71%) e a xilose foi identificada, embora não seja comumente encontrada em amostras de goma extraídas do estado do Ceará e a goma demonstrou ser composta principalmente por carboidratos (83,6%), apresentando baixo teor proteico (1,22%), lipídico (0,64%) e mineral (0,56%), sendo o cálcio encontrado em maior proporção (1500 mg/kg). Além disso, a goma do cajueiro apresentou baixa umidade (14,11%) e atividade de água de 0,6 que indica baixa susceptibilidade microbiológica e química.

### **6.3 Aplicações Tecnológicas**

Com base nos resultados obtidos, a goma do cajueiro coletada da plantação de cajueiro-anão precoce na Fazenda Experimental da Embrapa em Pacajus-Ce mostrou características físico-químicas que a colocam como adjuvante no desenvolvimento de produtos farmacêuticos ou cosméticos. Nesse sentido, foi investigado o uso da goma no microencapsulamento do  $\alpha$ -bisabolol, um terpeno volátil de origem vegetal com propriedades anti-inflamatória e cicatrizante.



### **6.3.1 Microencapsulamento**

O microencapsulamento do  $\alpha$ -bisabolol objetivou obter microcápsulas estáveis para proteger o ativo encapsulado de possíveis degradações relacionadas ao ambiente como temperatura, luz e umidade, já que o  $\alpha$ -bisabolol é um sesquiterpeno e sofre naturalmente degradações quando exposto a essas condições. Foi empregada no microencapsulamento a técnica de atomização “spray-dryer” que é bastante utilizada para obtenção de partículas com tamanho reduzido. A goma arábica foi usada como padrão.

Após a secagem a 160°C da emulsão formada pela goma do cajueiro com  $\alpha$ -bisabolol em “spray-dryer”, recuperou-se um pó de aspecto seco de cor levemente amarelada, com rendimento de 45,57%. As micropartículas da goma arábica, utilizadas como referência, apresentaram cor esbranquiçadas e rendimento de 55,72%. Foi verificado perda de partículas no processo, pois quantidades consideráveis dos pós ficaram aderidas às paredes do equipamento, não escoando para o frasco coletor.

Bertolini, *et al.*, 2001, microencapsulou diferentes monoterpenos utilizando goma arábica como polímero de revestimento e obteve uma variação entre 44 e 91% de rendimento.

As micropartículas de GC/BISA apresentaram 3,19% de umidade após 24h do microencapsulamento (armazenamento ambiente) e o  $\alpha$ -bisabolol microencapsulado com a goma arábica apresentou 2,39% sob mesmas condições. O baixo percentual de umidade demonstra que o processo de secagem foi efetivo. Além disso, as umidades das micropartículas provenientes dos dois ensaios foram similares, reafirmando a similaridade entre as gomas.

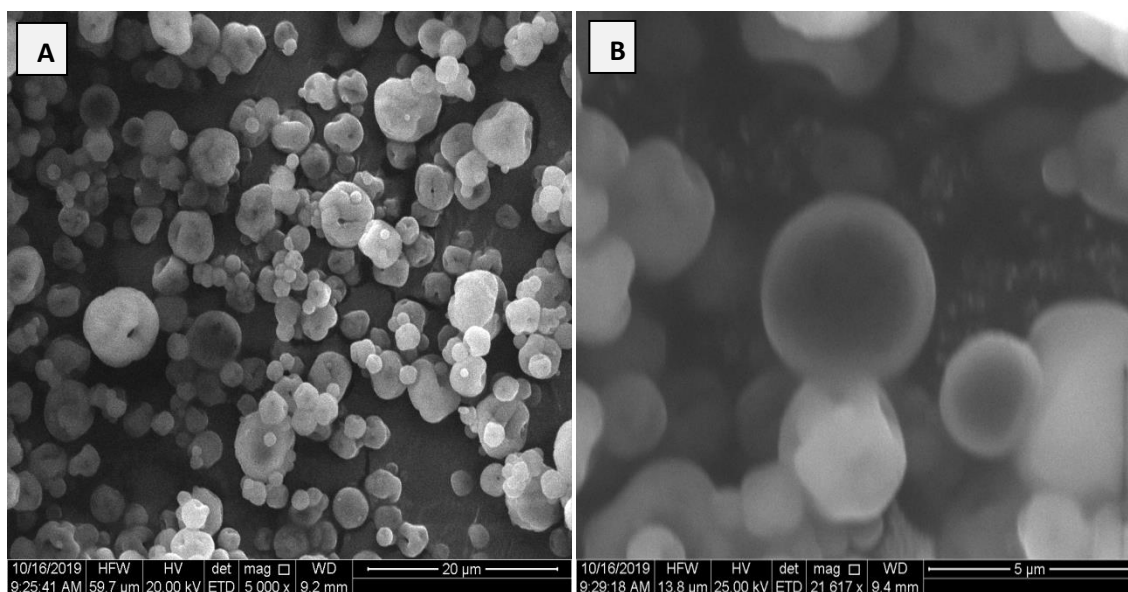
Os baixos valores de umidade encontrado, aliados ao valor de atividade de água encontrado para a goma do cajueiro, indicam estabilidade microbiológica para as micropartículas.

### **6.3.2 Morfologia**

As partículas formadas a partir do encapsulamento do  $\alpha$ -bisabolol utilizando a goma do cajueiro como polímero constituinte do material de parede

através da técnica de atomização foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura e apresentaram formato esférico (figura 06). As partículas apresentaram variedade no tamanho, uma característica típica de micropartículas obtidas por *spray drying*. Observaram-se também partículas complexadas em placas ou com partículas adsorvidas à superfície de outras partículas maiores. No centro de algumas partículas é visualizada uma região mais escura, atribuída ao  $\alpha$ -bisabolol aprisionado no interior do polímero, já que o ativo possui natureza líquida. As partículas geradas estão na escala submicrométrica. Porém, devido à baixa homogeneidade no tamanho das partículas e a complexação, não foi possível determinar o diâmetro médio das partículas através da técnica de microscopia eletrônica de varredura.

**Figura 06 – Microscopia Eletrônica de Varredura das Micropartículas de Goma do Cajueiro contendo  $\alpha$ -Bisabolol.**



**A.** Aumento 5.000x. **B.** Aumento 20.000x.

Botrel, *et al.*, 2017, obteve micropartículas esféricas de óleo de peixe empregando a goma do cajueiro ou goma arábica como material de parede através da técnica de atomização e observaram que a emulsão produzida pela goma do cajueiro e o óleo de peixe apresentou menor viscosidade e maiores tamanhos de partículas (em média aproximadamente 30  $\mu$ m) do que as encontradas com a goma arábica.

### 6.3.3 Tamanho de Partícula

O tamanho de partícula, o índice de polidispersividade e o potencial zeta das partículas de  $\alpha$ -bisabolol encapsulado por goma do cajueiro, foram analisados em Zetasizer Nano ZS90 que utiliza o espalhamento da luz para caracterizar as partículas. Os resultados foram agrupados na tabela 08 abaixo.

**Tabela 08 – Avaliação do tamanho de partícula, índice de polidispersividade (PDI) e potencial zeta das Micropartículas de Goma do cajueiro contendo  $\alpha$ -Bisabolol.**

Formulação	Tamanho de Partícula (nm)	PDI	Potencial Zeta (mV)
GC/BISA	779,9 $\pm$ 37,4	0,94 $\pm$ 0,06	-20,0 $\pm$ 2,3

A partir dos dados da Tabela 08 acima, podemos observar que as partículas geradas apresentam tamanho dentro da escala submicrométrica, podendo ser considerada como partículas micrométricas. O índice de polidispersividade indica o grau de heterogeneidade no tamanho das partículas, valores de IPD  $\leq$ 0,3 indicam uma distribuição homogênea do tamanho das partículas dispersas, quanto menor o índice mais homogêneo está a amostra e conseqüentemente, mais estável. O valor do IPD de 0,94 mostra que as micropartículas produzidas apresentam alta heterogeneidade, o que já tinha sido observado na microscopia eletrônica por varredura, essa variedade no tamanho das partículas é uma característica típica de micropartículas obtidas por *spray drying* e comum em micropartículas desenvolvidas a partir de polímeros naturais (Lemarchand, *et al.*, 2003).

A goma do cajueiro apresenta componentes eletricamente neutros à exceção do ácido glucurônico que é aniônico. Ao analisar o potencial zeta das partículas, observam-se valores negativos condizentes com o carácter aniônico da goma (de Paula, *et al.*, 1995; Araújo, *et al.*, 2012).

Na literatura, óleos essenciais, ricos em mono e sesquiterpenos, também foram encapsulados pela goma do cajueiro como, por exemplo, o óleo essencial do gengibre (*Zingiber officinale*) que foi microencapsulado por spray-

dryer como técnica de preparo, porém empregou uma mistura de Inulina e goma do cajueiro como polímeros, obtendo micropartículas esféricas, sem rachaduras e tamanho de partícula de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , sendo as partículas com maior concentração de goma as que apresentaram menor diâmetro de partícula (FERNANDES *et al.*, 2016). As micropartículas GC/BISA produzidas apresentaram menor diâmetro e a goma do cajueiro foi utilizada como único polímero microencapsulante.

#### **6.3.4 Infravermelho**

A Figura 07 mostra o espectro de absorção na região do infravermelho da GC, GA,  $\alpha$ -bisabolol, GC $\alpha$  e Ga $\alpha$ . A GC mostrou uma banda larga em 3323,9  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente à deformação axial O-H, caracterizando a presença de hidroxila, típica de polissacarídeos. Uma absorção em 2918,8  $\text{cm}^{-1}$ , referente à deformação axial dos grupos C-H; banda em 1620, 1  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente à deformação axial assimétrica do ânion carboxilato ( $\text{COO}^-$ ); uma banda larga e intensa de 1018,2  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas à deformação axial C-O das ligações glicosídicas dos açúcares (PINTO, *et al.*, 2018).

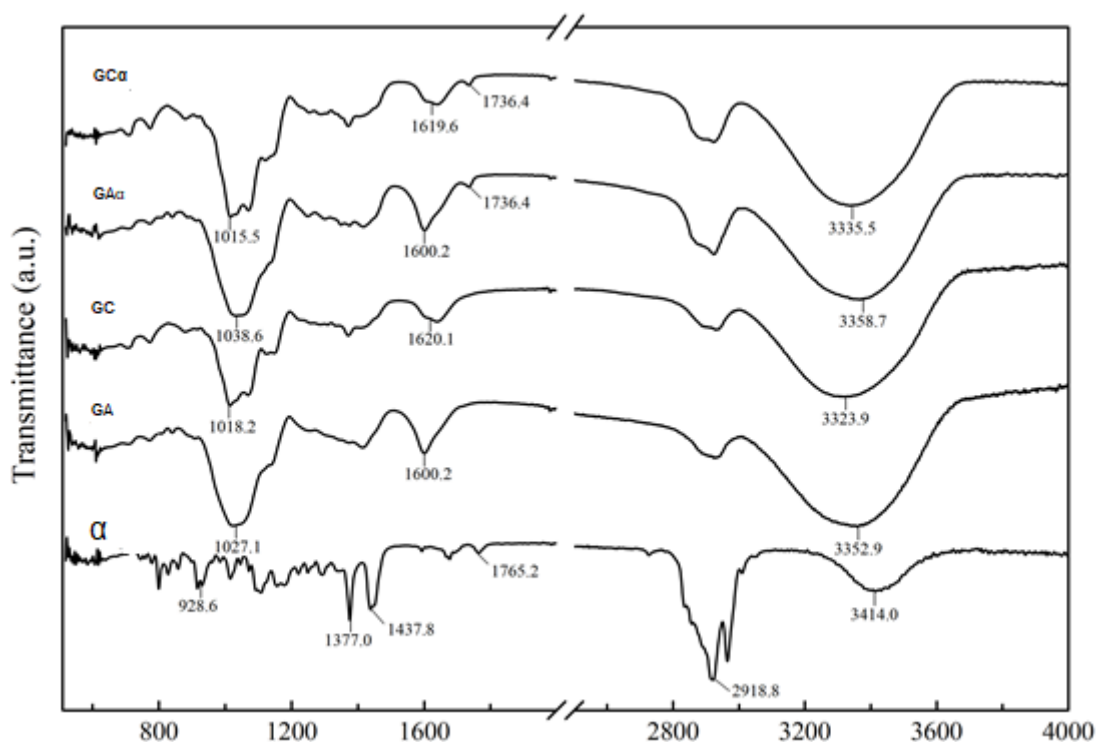
A goma arábica (GA) usada como padrão apresenta o espectro de infravermelho semelhante ao da goma de caju (GC). Apresentaram bandas em 3352,9, 2918,8 e 1018,2  $\text{cm}^{-1}$ , referentes à deformação axial das ligações O-H, C-H e C-O respectivamente (ESPINOSA-ANDREWS, *et al.*, 2010).

O espectro de IV do  $\alpha$ -bisabolol mostrou uma banda larga em 3414,0  $\text{cm}^{-1}$  e uma banda em 1027,1  $\text{cm}^{-1}$  relativa à deformação axial O-H e C-O respectivamente, caracterizando a presença de álcool. Absorção em 2918,8 referente à deformação axial de C-H; bandas em 1437,8 e 1377, 0  $\text{cm}^{-1}$  relacionadas à deformação angular dos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ . Observa-se também uma banda em 1765,0  $\text{cm}^{-1}$  relativo à deformação axial de C=C e bandas em 928.6  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas à deformação angular =C-H (OLIVEIRA, *et al.*, 2017).

No espectro infravermelho do  $\alpha$ -bisabolol microencapsulado é possível observar principalmente as bandas característica dos polissacarídeos utilizados como material de parede, porém um pico em 1736,4  $\text{cm}^{-1}$  característico da

deformação axial C=C de cicloalcano é observado. Esse pico não é observado nas gomas puras sendo assim atribuído ao  $\alpha$ -bisabolol microencapsulado. Não foram observadas alterações nas bandas vibracionais características das matérias-primas utilizadas na preparação das micropartículas, o que indica que não houve interação química entre o ativo e o material de parede, sendo as gomas consideradas inertes.

**Figura 07 – Espectros de Infravermelho com Transformada de Fourier do  $\alpha$ -Bisabolol, Goma do Cajueiro, Goma Arábica e Micropartículas GC/BISA e GA/BISA.**



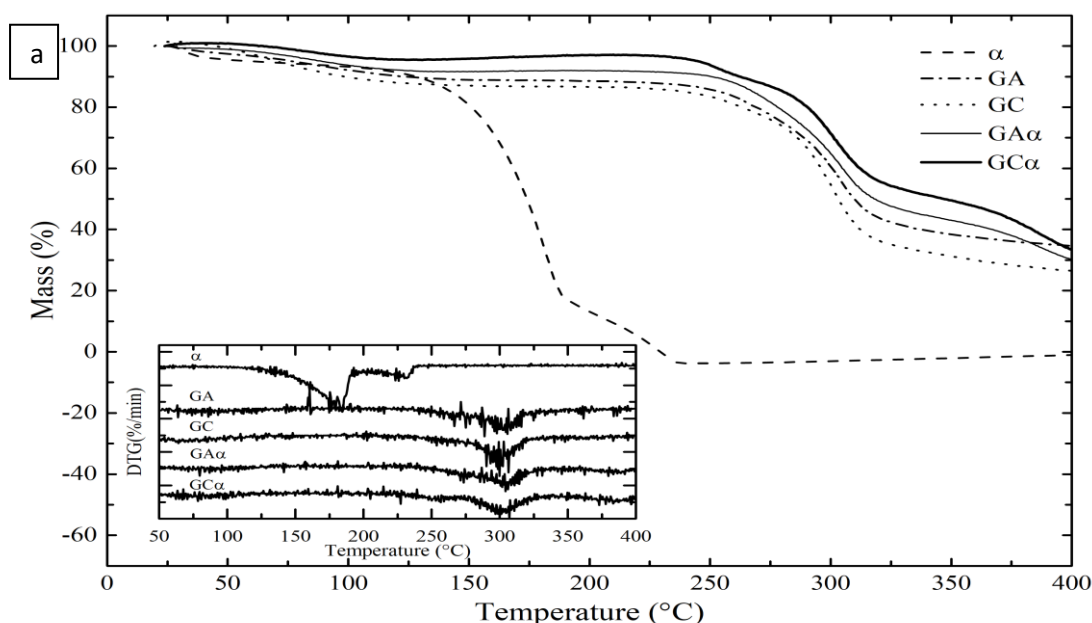
$\alpha$ :  $\alpha$ -bisabolol; GA: goma arábica; GC: goma do cajueiro; GA $\alpha$ : micropartículas de goma arábica contendo  $\alpha$ -bisabolol; GC $\alpha$ : micropartículas de goma do cajueiro contendo  $\alpha$ -bisabolol.

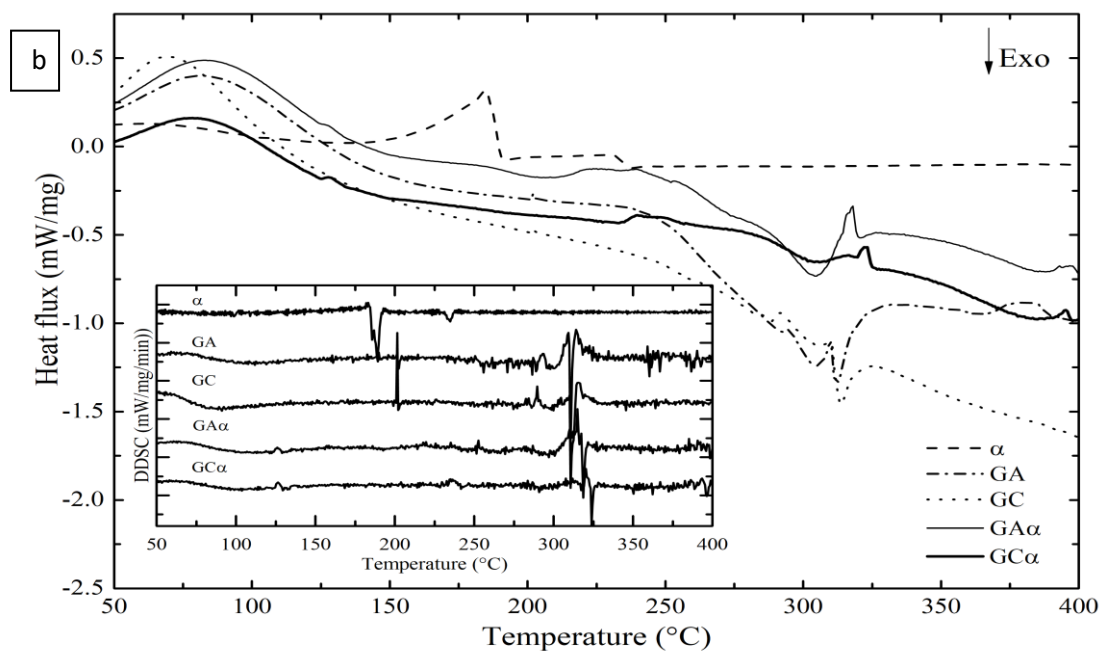
### 6.3.5 Análise Térmica

Na figura 08, é possível observar os resultados da termogravimetria (TG) e da calorimetria exploratória diferencial (DSC) das micropartículas GC $\alpha$ , GA $\alpha$ ,  $\alpha$ -bisabolol livre, goma do cajueiro e da goma arábica.

Na análise termogravimétrica é possível observar dois eventos térmicos principais para a goma do cajueiro livre, o primeiro com início a 43°C com perda de massa de 11,76% e o segundo com início a 222°C com perda de massa de 48,16%. A massa residual após aquecimento a 500°C foi de 22,18%. O primeiro evento pode ser atribuído à perda de umidade da amostra. O percentual de massa perdida no primeiro evento é próximo ao valor de umidade encontrado para a goma do cajueiro (aproximadamente 14%). O segundo evento pode ser relacionado à degradação da goma do cajueiro. Para a goma arábica, dois eventos térmicos principais também foram observados, o primeiro iniciando a 65°C com perda de massa de 7,89% e o segundo a 205°C com perda de massa de 43,05%. A massa residual encontrada foi de 30%. O primeiro evento também pode ser relacionado à perda de umidade e o segundo a degradação do polissacarídeo. Ao analisar os resultados do  $\alpha$ -bisabolol livre, é possível observar um único evento térmico principal de início a partir da temperatura inicial da análise (30°C) até aproximadamente 200°C. Nenhuma massa residual foi encontrada após aquecimento a 500°C. Esse evento pode ser relacionado à volatilização do  $\alpha$ -bisabolol, já que ele apresenta-se no estado líquido e trata-se de um sesquiterpeno que é termossensível.

**Figura 08 – Análise Térmica do  $\alpha$ -Bisabolol, Goma do Cajueiro, Goma Arábica e Micropartículas GC/BISA e GA/BISA**





a. Termogravimetria. b. Calorimetria Diferencial Exploratória.  $\alpha$ :  $\alpha$ -bisabolol; GA: goma arábica; GC: goma do cajueiro; GA $\alpha$ : micropartículas de goma arábica contendo  $\alpha$ -bisabolol; GC $\alpha$ : micropartículas de goma do cajueiro contendo  $\alpha$ -bisabolol.

Em todas as análises anteriormente descritas foram observados dois eventos térmicos principais. Já para o  $\alpha$ -bisabolol microencapsulado, observa-se o surgimento de um terceiro evento. As micropartículas de GC/BISA apresentaram um evento a 61°C com perda de massa de 7%, seguido por um evento a 196°C com perda de 44,5% de massa, um terceiro evento de início a 373°C com perda de 14,75% de massa e uma massa residual de 27,6%. As micropartículas de GA/BISA apresentaram um evento a 65°C com perda de massa de 7,69%, um segundo evento a 206°C com perda de massa de 44%, um terceiro evento a 370°C com perda de massa de 10,5% e massa residual de 24,44%. Os dois primeiros eventos podem ser atribuídos às gomas, pois os perfis térmicos foram similares aos das gomas livres e o terceiro ao  $\alpha$ -bisabolol. Acredita-se que o microencapsulamento foi capaz de proteger o  $\alpha$ -bisabolol na faixa de temperatura até a degradação dos polímeros sendo observado um novo evento térmico após a degradação que pode ser relacionado à degradação do  $\alpha$ -bisabolol.

Os polímeros naturais são comumente submetidos a elevadas temperaturas em processos industriais como, por exemplo, na atomização por *spray-dryer* que, embora seja um processo rápido, empregam-se elevadas temperaturas que podem degradar a estrutura macromolecular destes o que pode acarretar em perda das propriedades físico-químicas, reológicas e mecânicas. A goma do cajueiro vem sendo bastante estudada como polímero encapsulador de fármacos através de metodologias que demandam elevadas temperaturas. Além disso, a goma também é estudada para aplicação na área alimentícia que emprega processos de aquecimento. Assim, o estudo da estabilidade térmica desses materiais se faz extensamente necessário.

Dados da literatura mostram que a goma do cajueiro apresenta dois eventos térmicos característicos. O primeiro pode ser observado entre aproximadamente 100 e 150°C que é atribuído à umidade residual com baixa perda de massa e o segundo evento ocorre entre aproximadamente 250 e 350°C e corresponde à degradação da goma do cajueiro com grande variação de massa. Por fim, é observada uma massa residual a 800°C de aproximadamente 20%. O perfil térmico da goma do cajueiro em ar atmosférico é similar ao da goma submetida a ambiente rico em N<sub>2</sub>, sendo observada uma massa residual acima de 500°C menor quando em presença de ar ambiente. Quando comparada à goma arábica, as curvas termogravimétricas entre as duas gomas são similares, podendo ambas ser consideradas estáveis (MOTHÉ, et al., 2000; SILVA, et al., 2006; MOTHÉ e DE FREITAS, 2014).

Os achados termogravimétricos do  $\alpha$ -bisabolol condizem com Oliveira, *et al.*, 2017, que analisaram o  $\alpha$ -bisabolol por termogravimetria e encontraram um evento com perda de 99,71% de massa na faixa de temperatura entre 28 e 200°C correspondendo a sua volatilização.

As curvas DSC para todas as substâncias analisadas apresentaram picos correspondentes à curva TG. As gomas livres apresentaram dois eventos principais na curva DSC, um primeiro evento endotérmico e um segundo evento exotérmico. O evento endotérmico pode ser relacionado à volatilização da umidade da amostra e o evento exotérmico à degradação da amostra. O  $\alpha$ -bisabolol livre apresentou apenas um evento endotérmico principal, que pode



ser atribuído a sua volatilização. Já na curva DSC do  $\alpha$ -bisabolol microencapsulado é possível perceber dois eventos calorimétricos similares às gomas e o surgimento de um terceiro evento endotérmico, que pode ser relacionado à volatilização do  $\alpha$ -bisabolol. Os resultados da análise térmica em função da temperatura e da característica do evento observados no DSC e TG foram sumarizados na tabela 09 abaixo.

**Tabela 09 – Eventos Térmicos encontrados no DSC e TG do  $\alpha$ -Bisabolol, Goma do Cajueiro, Goma Arábica e Micropartículas GC/BISA e GA/BISA.**

<b>Substância</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Perda de Massa (%)</b>	<b>Tipo de Evento</b>	<b>Massa Residual (%)</b>
<b>Goma do Cajueiro</b>	43	11.76	Endotérmico	22.18
	222	48.16	Exotérmico	
<b>Goma Arábica</b>	65	7.89	Endotérmico	30
	205	43.05	Exotérmico	
<b><math>\alpha</math>-Bisabolol</b>	162	74.83	Endotérmico	0.0
<b>Micropartículas de Goma do</b>	61	07	Endotérmico	27.6
<b>Cajueiro contendo <math>\alpha</math>-</b>	196	44.5	Exotérmico	
<b>Bisabolol</b>	373	14.75	Endotérmico	
<b>Micropartículas de Goma</b>	65	7.69	Endotérmico	24.4
<b>Arábica contendo <math>\alpha</math>-</b>	206	42.4	Exotérmico	
<b>Bisabolol</b>	370	10.5	Endotérmico	

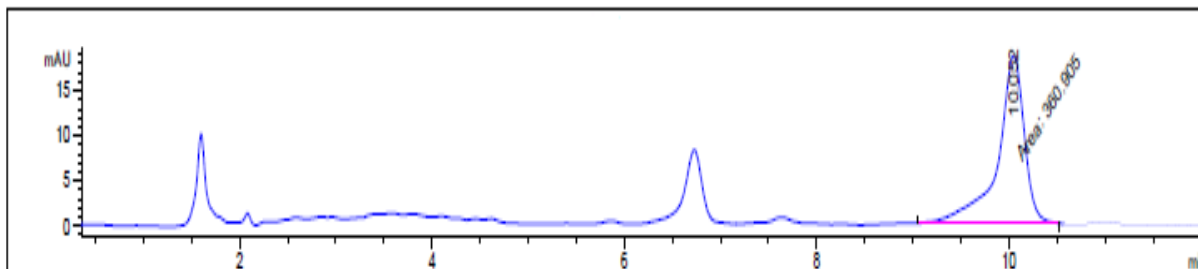
O perfil térmico das micropartículas sugere que a goma do cajueiro foi capaz de microencapsular o  $\alpha$ -bisabolol e retê-lo até aproximadamente 200°C, momento que se inicia a decomposição da estrutura do polímero e que coincide com o início da volatilização do  $\alpha$ -bisabolol. Tal característica significa uma vantagem, já que os terpenos são sensíveis a elevadas temperaturas.

O microencapsulamento do  $\alpha$ -bisabolol pela goma do cajueiro gerou micropartículas com boa estabilidade térmica, capaz de proteger o ativo de elevadas temperaturas. Além disso, os resultados de atividade de água e umidade sugerem boa estabilidade microbiológica para o material, significando vantagens tecnológicas.

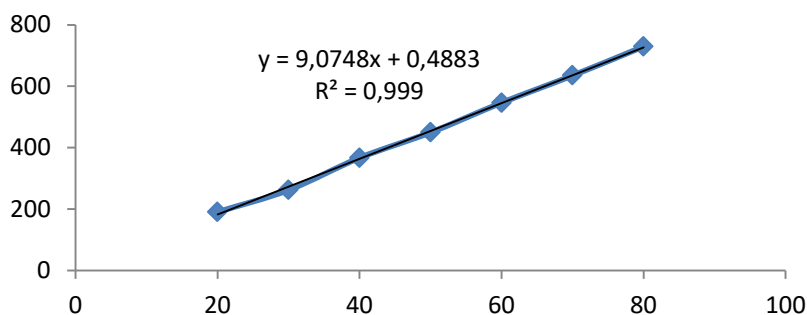
### 6.3.6 Dosagem de $\alpha$ -Bisabolol nas Micropartículas de Goma do Cajueiro por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Prosseguindo a caracterização das micropartículas de GC/BISA, foi analisado o teor de  $\alpha$ -bisabolol por CLAE–DAD. As micropartículas de GC/BISA apresentaram aproximadamente  $1,5\% \pm 0,004$  de  $\alpha$ -bisabolol (figura 09). Os valores foram interpolados através de curva de calibração construída com  $\alpha$ -bisabolol para obtenção do teor (figura 10). Inicialmente foram adicionados à formulação 25% (p/p) de  $\alpha$ -bisabolol em relação à goma do cajueiro, porém, devido às perdas no processo, ao final foram identificados apenas 1,5% de  $\alpha$ -bisabolol nas micropartículas. Contudo, esta concentração permite seu emprego em produtos cosméticos como em produtos para cuidados com a pele que utilizam  $\alpha$ -bisabolol na faixa de 0,1% a 1,0%, mais corriqueiramente entre 0,2% e 0,5% (ANDERSEN, *et al.*, 2006).

**Figura 09. Cromatograma da Análise em HPLC das Micropartículas de CG/BISA.**



**Figura 10 – Curva de Calibração do  $\alpha$ -Bisabolol**



Análise das micropartículas de GC/BISA por CLAE permitiu identificar a presença do  $\alpha$ -bisabolol (pico em 10 minutos na figura 09) no sistema e

determinar o teor deste que foi de  $1,5\% \pm 0,004$ .

## 6.4 Aplicações Farmacológicas

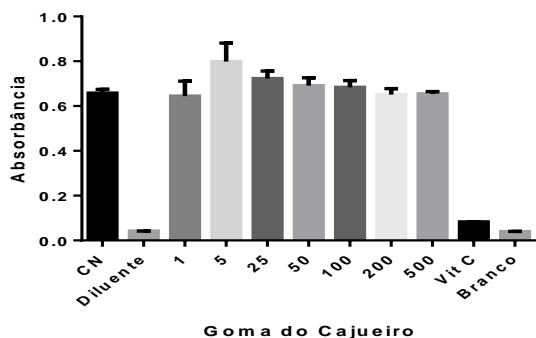
Após o preparo e caracterização das micropartículas de GC/BISA que apresentaram partículas de  $0,7\mu\text{m}$ , formato esférico e  $1,5\%$  de  $\alpha$ -bisabolol. Buscando avaliar se as micropartículas de GC/BISA mantiveram ou melhoraram a atividade farmacológica cicatrizante da goma do cajueiro, foi realizado estudo em modelo de lesão induzida por pressão em camundongos das micropartículas de CG/BISA, bem como da goma do cajueiro e  $\alpha$ -bisabolol livres.

### 6.4.1 Atividade Antioxidante sequestradora de DPPH

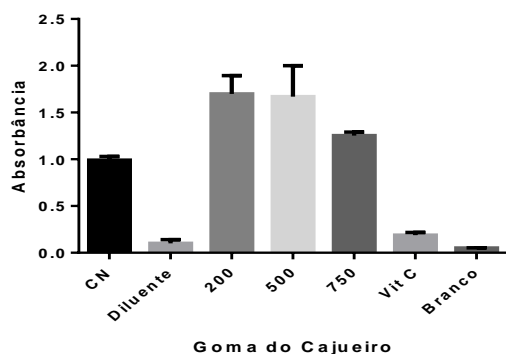
A goma do cajueiro vem sendo estudada quanto a sua atividade anti-inflamatória (CARVALHO, *et al.*, 2015; SOUZA FILHO, *et al.*, 2018). Devido ao envolvimento do estresse oxidativo na geração de processos inflamatórios e a participação dos antioxidantes no controle desses processos, a goma do cajueiro foi investigada quanto ao seu potencial antioxidante no modelo de sequestro do radical livre DPPH. Os resultados encontram-se na figura abaixo.

A goma do cajueiro não apresentou atividade sequestradora de radicais DPPH nas concentrações entre 01 até  $750\ \mu\text{g/mL}$ .

**Figura 11 – Avaliação da Atividade Sequestradora de DPPH da Goma do Cajueiro**



A.



B.

CN- Controle Negativo. Vit. C – Vitamina C. Atividade sequestradora de radical livre da goma do cajueiro na concentração de 01 a 500  $\mu\text{g/ml}$  (A) e de 200 a 750  $\mu\text{g/ml}$  (B). Valores expressos em média  $\pm$  EPM. Teste oneway ANOVA\*  $p < 0,005$  Vs CN.

#### 6.4.2 Avaliação do Efeito Cicatrizante das Micropartículas de GC/BISA em Modelo de Lesão Induzida por Pressão em Camundongos

A análise das lesões com auxílio do ImageJ não permitiram observar o efeito cicatrizante/ anti-inflamatório de GC e das micropartículas de GC/BISA (figura 13. a). Porém, o grupo controle tratado com hidrogel com alginato de sódio a 3% apresentou efeito cicatrizante com redução de aproximadamente 80% da área da lesão. Por outro lado, a avaliação bioquímica do homogenato dos tecidos das lesões realizada através da dosagem do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) (figura 13b), uma citocina pró-inflamatória, permitiu determinar o efeito anti-inflamatório de GC e das micropartículas GC/BISA. Tanto GC (107 pg/mg) quanto as micropartículas de GC/BISA (121 pg/mg), ambos a 300mg/mL, reduziram significativamente a concentração de TNF- $\alpha$  em relação ao grupo controle (395 pg/mg)

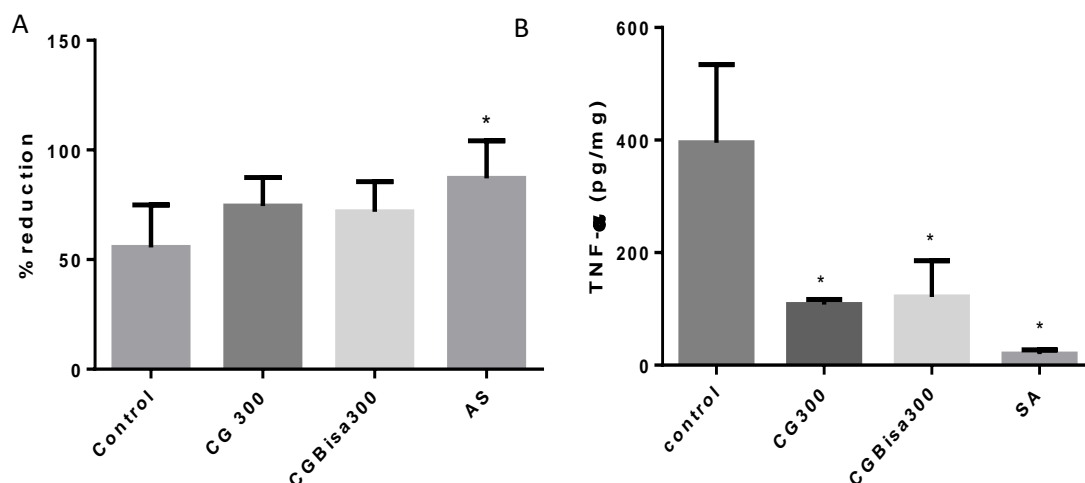
. O elevado valor de redução da área da lesão pelo grupo controle (sem tratamento) pode ser devido a fato que o processo cicatricial é formado por uma sequência de eventos moleculares e celulares inatos que visam à reestruturação do tecido lesado (MENDONÇA and NETO, 2009). Assim, mesmo o grupo controle não recebendo nenhum tratamento, foi observado uma redução de 55% da área da lesão.

Apesar de não ter sido observado efeito cicatrizante através da redução

da área de lesão para GC e micropartículas de GC/BISA, uma significativa melhora clínica foi observada com redução dos sinais inflamatórios das lesões. Este fato é esperado, já que, em estudos anteriores, foi relatado o efeito anti-inflamatório da goma do cajueiro (YAMASSAKI, *et al.*, 2015). Sendo assim, a goma do cajueiro pode interferir na fase inflamatória do processo cicatricial.

Apesar das micropartículas de GC/BISA conterem 1,5% de  $\alpha$ -bisabolol, não foram observadas diferenças entre GC e GC/BISA, sendo o efeito anti-inflamatório obtido resultante apenas da goma do cajueiro. Outros estudos são necessários para aumentar a concentração de  $\alpha$ -bisabolol nas micropartículas para se atingir a dose terapêutica. O  $\alpha$ -bisabolol apresenta efeito anti-inflamatório e imunomodulador com redução de TNF- $\alpha$  a partir da concentração de 10 $\mu$ g/mL (MAURYA, *et al.*, 2014). Para atingir esta concentração em nosso estudo, seria necessário um ajuste na concentração de  $\alpha$ -bisabolol presente nas micropartículas.

**Figure 13. Efeito Anti-inflamatório e Cicatrizante da Goma do Cajueiro e das Micropartículas contendo  $\alpha$ -Bisabolol.**



A: Percentagem de Redução da Área de Lesão. B: Dosagem de TNF- $\alpha$  nas Lesões. Controle: salina 0,9%; CG300: Goma do Cajueiro 300mg/mL; CG $\alpha$ 300: micropartículas de GC/BISA 300mg/mL; SA: Alginato de Sódio 3%.

## 7. CONCLUSÃO

O estudo de caracterização química mostrou que a goma do cajueiro é constituída majoritariamente por galactose e foi detectada a presença de xilose. Do ponto de vista nutricional, a GC é formada principalmente por carboidratos, possuindo baixo conteúdo proteico, lipídico e mineral.

O preparo e caracterização das micropartículas de GC/BISA mostrou que as partículas possuem formato esférico, carregadas negativamente e de aproximadamente  $0,7\mu\text{m}$ , contendo 1,5% de  $\alpha$ -bisabolol. Análises térmicas demonstraram que o microencapsulamento foi capaz de proteger primariamente o ativo quanto a sua sensibilidade térmica até a temperatura de aproximadamente  $200^{\circ}\text{C}$ , porém durante o processo de produção houve uma perda significativa do conteúdo do sistema observado pela análise por CLAE-DAD.

A avaliação preliminar do efeito cicatrizante da GC e das micropartículas de GC/BISA revelou que a GC atua na fase inflamatória do processo cicatricial, apresentando efeito anti-inflamatório com redução nos níveis de TNF- $\alpha$  no homogenato de tecidos. Não houve diferença entre GC e micropartículas de GC/BISA devido ao baixo conteúdo de  $\alpha$ -bisabolol no sistema.

Outros estudos são necessários para aumentar o conteúdo de  $\alpha$ -bisabolol nas micropartículas, bem como para avaliar o perfil imunomodulatório da goma do cajueiro livre ou em sistemas micropartículas através da dosagem de outros marcadores inflamatórios e cicatriciais.

## REFERÊNCIAS

AKOTO, E. G.; ODURO, I. N.; AMOAH, F. M.; OLDHAM, J. H.; ELLIS, W. O.; OPOKU, A. K.; HAKEEM, R. B. Physico-chemical properties of cashew tree gum. **African Journal of Food Science**, v. 2, p. 60-64, 2008.

AKOTO, E. G.; ODURO, I. N.; AMOAH, F. M.; OLDHAM, J. H.; ELLIS, W. O.; OPOKU, A. K.; ASANTE, F. A.; BEDIAKO, E. Quality estimation of cashew gum and its utilization in the production chocolate pebbles. **African Journal of Food Science**, v.6, 2008.

ANDERSEN, F., HEDEGAARD, K., PETERSEN, T. K., BINDSLEV-JENSEN, C., FULLERTON, A., ANDERSEN, K. E. Anti-irritants I: dose–response in acute irritation. **Contact Dermatitis**, v. 55, n. 3, p.148–154, 2006.

ANDERSON, D.M.W; BELL, P.C; MILLAR, J, R. Composition of gum exudates from *Anacardium occidentale*. **Phytochemistry**, v. 13, p. 2189-2193,1974.

ANDRADE, K. C. S.; KELITA, C. S.; CARVALHO, C. W. P.; TAKEITI, C. Y.; AZEREDO, H. M. C.; CORREIA, J. S.; CALDAS, C. M. Goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*): avaliação das modificações químicas e físicas por extrusão termoplástica. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol.23, n5, p.667-671, 2013.

ARAÚJO, I. M. S., ZAMPA, M. F., MOURA, J. B., DOS SANTOS, J. R., EATON, P., ZUCOLOTTI, V. EIRAS, C. Contribution of the cashew gum (*Anacardium occidentale* L.) for development of layer-by-layer films with potential application in nanobiomedical devices. **Materials Science and Engineering**. v. 32, n. 6, p.1588–1593, 2012.

ARAUJO, S.; SOUSA, I. J. O., GONÇALVES, R. L. G., FRANÇA, A. R. S., NEGREIROS, P. S., BRITO, A. K. S., OLIVEIRA, A. P., LIMA, E. B. S. Aplicações Farmacológicas e Tecnológicas da Goma do Cajueiro (*Anacardium Occidentale* L.) – Um Produto Obtido da Flora Brasileira. **Revista Geintec**, v. 8, n. 1, p. 4292-4305, 2018.

ARAÚJO, T. S. L., COSTA, D. S., SOUSA, N. A., SOUZA, L. K. M., DE ARAÚJO, S., OLIVEIRA, A. P., MEDEIROS, J. V. R. Antidiarrheal activity of cashew GUM, a complex heteropolysaccharide extracted from exudate of *Anacardium occidentale* L. in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v.174, p. 299–307, 2015.

BANDEIRA, C. T.; Métodos de preparação da goma de cajueiro. Folheto Embrapa, v. 6, 1991.

BERTOLINI, A. C., SIANI, A. C., GROSSO, C. R. F. Stability of Monoterpenes Encapsulated in Gum Arabic by Spray-Drying. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 2, p. 780–785, 2001.

BORSATO, AURÉLIO VINICIUS; DONI-FILHO, LUIZ; CÔCCO, LÍLIAN CRISTINA; PAGLIA, EDMILSON CEZAR Rendimento e composição química do óleo essencial da camomila [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert] extraído

por arraste de vapor d'água, em escala commercial. **Semina: Ciências Agrárias**, vol. 29, n. 1, p. 129-136, 2008.

BOTREL, D. A., BORGES, S. V., FERNANDES, R. V. DE B., ANTONIASSI, R., DE FARIA-MACHADO, A. F., FEITOSA, J. P. DE A., DE PAULA, R. C. M. Application of cashew tree gum on the production and stability of spray-dried fish oil. **Food Chemistry**, v. 221, p.1522–1529, 2017.

BRASIL. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de condutas para úlceras neurotrópicas e traumáticas. Brasília. Ministério da Saúde, 2002.

CAMPOS, D. A., RIBEIRO, A. C., COSTA, E. M., FERNANDES, J. C., TAVARIA, F. K., ARARUNA, F. B.; MANUELA PINTADO, M. Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy imaging of the action mechanism of cashew tree gum. **Carbohydrate Polymers**. v. 90, n. 1, p. 270–274, 2012.

CARESTIATO, T., AGUILA, M. B., MOTHÉ, C. G. The effects of cashew gum as anti-hypertensive agent. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 2, p.717–720, 2009.

CARVALHO DA SILVA, L., ALVES DO NASCIMENTO, M., GUABIRABA MENDES, L., FERRO FURTADO, R., CORREIA DA COSTA, J. M., LUIZ HERZOG CARDOSO, A. Optimization of cashew gum and chitosan for microencapsulation of pequi oil by complex coacervation. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 42, n. 3, 2017.

CARVALHO, N. S., SILVA, M. M., SILVA, R. O., NICOLAU, L. A. D., SOUSA, F. B. M., DAMASCENO, S. R. B., MEDEIROS, J. V. R. Gastroprotective Properties of Cashew Gum, a Complex Heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in Naproxen-Induced Gastrointestinal Damage in Rats. **Drug Development Research**, v. 76, n. 3, p. 143–15, 2015.

Cerqueira, G. S. et al. Cashew gum protects the intestinal mucosa from morphological changes promoted by the aggression of 5-Fluorouracil. **The FASEB Journal**, v. 33, n. 1, p. 767, 2019.

CUNHA, PABLYANA LEILA R. DA; PAULA, REGINA CÉLIA M. DE; FEITOSA, JUDITH P. A.. Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Quím. Nova**, v. 32, n. 3, p. 649-660, 2009.

D'ALMEIDA, A. P., PACHECO DE OLIVEIRA, M., DE SOUZA, É., DE SÁ COUTINHO, D., CIAMBARELLA, B., GOMES, C., BERNARDI, A.  $\alpha$ -bisabolol-loaded lipid-core nanocapsules reduce lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, n. 1, p. 4479–4491, 2017.

DA SILVA, D. P. B., FLORENTINO, I. F., DA SILVA MOREIRA, L. K., BRITO, A. F., CARVALHO, V. V., RODRIGUES, M. F. COSTA, E. A. Chemical characterization and pharmacological assessment of polysaccharide free,



standardized cashew gum extract (*Anacardium occidentale* L). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 213, p. 395–402, 2018.

DA SILVEIRA, N. LIMA, R., RABELO LIMA, J., RIBEIRO DE SALIS, C., DE AZEVEDO MOREIRA, R. Cashew-tree (*Anacardium occidentale* L.) exudate gum: a novel bioligand tool. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 35, n. 1, p. 45, 2002.

DE MIRANDA, J. A. L., BARRETO, J. E. F., MARTINS, D. S., DE SOUZA PIMENTEL, P. V., DA SILVA COSTA, D. V., E SILVA, R. R., CERQUEIRA, G. S. Protective Effect of Cashew Gum (*Anacardium occidentale* L.) on 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 2, p. 51, 2019.

DE PAULA, R. C. M., RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**. v. 26, n. 3, p. 177–181, 1995.

ESPINOSA-ANDREWS, H., SANDOVAL-CASTILLA, O., VÁZQUEZ-TORRES, H., VERNON-CARTER, E. J., LOBATO-CALLEROS, C. Determination of the gum Arabic–chitosan interactions by Fourier Transform Infrared Spectroscopy and characterization of the microstructure and rheological features of their coacervates. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 3, p. 541–546, 2010.

FERNANDES, R. V. DE B., BOTREL, D. A., SILVA, E. K., BORGES, S. V., OLIVEIRA, C. R. DE, YOSHIDA, M. I., DE PAULA, R. C. M. Cashew gum and inulin: New alternative for ginger essential oil microencapsulation. **Carbohydrate Polymers**, v. 153, n. 1, p.133–142, 2016.

FORRER, M., KULIK, E. M., FILIPPI, A., WALTIMO, T. The antimicrobial activity of alpha-bisabolol and tea tree oil against *Solobacterium moorei*, a Gram-positive bacterium associated with halitosis. **Archives of Oral Biology**, v. 58, n. 1, p. 10–16, 2013.

GOMEZ-ESTACA, J., COMUNIAN, T. A., MONTERO, P., FERRO-FURTADO, R., FAVARO-TRINDADE, C. S. Encapsulation of an astaxanthin-containing lipid extract from shrimp waste by complex coacervation using a novel gelatin–cashew gum complex. **Food Hydrocolloids**, v. 61, n.1, p. 155–162, 2016.

GOWTHAMARAJAN, K., JAWAHAR, N., WAKE, P., JAIN, K., SOOD, S. Development of buccal tablets for curcumin using *Anacardium occidentale* gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 4, p.1177–1183, 2012.

GOWTHAMARAJAN, K., KUMAR, G. K. P., GAIKWAD, N. B., SURESH, B. Preliminary study of *Anacardium occidentale* gum as binder in formulation of paracetamol tablets. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, n. 2, p. 506–511, 2011.

HATAKEYAMA, T. AND QUINN, F.X. Thermal Analysis: Fundamentals and Applications to Polymer Science. John Wiley & Sons, Ltd, 1999.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ (IAL). Métodos físico-químicos para análise de alimentos, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Levantamento Sistemático da Produção Agrícola, 2019.

KUBO, I., MUROI, H., KUBO, A. Structural functions of antimicrobial long-chain alcohols and phenols. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 7, p. 873–880, 1995.

KUMAR, A., MOIN, A., R, S., AHMED, A., G. SHIVAKUMAR, H. Cashew Gum A Versatile Hydrophyllic Polymer: A Review. **Current Drug Therapy**, v. 7, n.1, p. 2–12, 2012.

KUMAR, R.; PATIL, M. B.; PATIL, S. R.; PASCHAPUR, M. S Evaluation of Anacardium Occidentale Gum as Gelling Agent in Aceclofenac Gel. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 3, p. 695–704, 2009.

LEE JH, HONG SK. Comparative analysis of chemical compositions and antimicrobial activities of essential oils from *Abies holophylla* and *Abies koreana*. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 19, n. 4, p.372–377, 2009.

LEMARCHAND; P. COUVREUR; C. VAUTHIER; D. COSTANTINI; R. Study of emulsion stabilization by graft copolymers using the optical analyzer Turbiscan. **Gref International Journal of Pharmaceutics**, v. 254, p. 77, 2003.

LIMA, R. E. M., MAIA, L. K.R., LIMA, J. S. Produção de Goma a Partir do Cajueiro. **Centro Científico Conhecer**. v.9, n.17; p. 2089 – 2107, 2013.

MAGALHÃES, A. P. S. P.; CARMO, F. A.; MANSUR, C. R. E.. Pre-formulation Study for Preparation of Mucoadhesive Buccal Tablets Containing Nystatin and Cashew Gum by Direct Compression. **Journal of Physical Science and Application**. v.9, n.1, p.1-14, 2019.

MARQUES, M. R., ALBUQUERQUE, L. M. B., XAVIER-FILHO, J. Antimicrobial and insecticidal activities of cashew tree gum exudate. **Annals of Applied Biology**, v. 121, n. 2, p. 371–377, 1992.

MARTINS, A. B. G.; SILVA, A. C. C.; CHIAMOLERA, F. M. Cashew crop propagation. **Rev. Bras. Frutic**, v. 41, n. 4, p. 1-5, 2019.

MAURYA, A. K.; SINGH, M.;DUBEY, V.; SRIVASTAVA, S.;LUQMAN, S.; BAWANKULE, D.  $\alpha$ -(-)-bisabolol Reduces Pro-inflammatory Cytokine Production and Ameliorates Skin Inflammation. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v.15, p.173-181, 2014.

Mendonça, R. J., Netto, J. C. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 257–262, 2009.

MILAS, M. M. Rinaudo **Polieletrólitos**, ed. RAM.C. Groote eAAS. Curvelo, USP, São Carlos, 1991.

MOTHÉ, C. G. SOUZA, I. A.; CALAZANS, G. M.T. Antitumor activity of cashew gum from *Anacardium Occidentale* L. **AgroFOOD industry hi-tech**, v. 19, n. 6, 2008.

MOTHÉ, C. G., DE FREITAS, J. S. Thermal behavior of cashew gum by simultaneous TG/DTG/DSC-FT-IR and EDXRF. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 116, n. 3, p. 1509–1514, 2014.

Mothé, C.; Rao, M. Rheological behavior of aqueous dispersions of cashew gum and gum arabic: effect of concentration and blending. **Food Hydrocolloids**, v.13, n. 6, p. 501–506, 1999.

Mothé, C.; Rao, M. Thermal behavior of gum arabic in comparison with cashew gum. **Thermochimica Acta**, v. 9, n. 3, p.357-358, 2000.

NAYAK, M. T. A., Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications. Medicine & Health Science Books. p. 263-283. 2019.

NETO, E. M. Desenvolvimento de Novos Materiais à Base de Goma do Cajueiro (*Anacardium occidentale*): derivados e microesferas com gelatina. Programa de Pós-Graduação em Química Inorgânica. Fortaleza, 2008

NETO, F.C. V.; ROSSETI, A. G.; BARROS, L. M. CAVALCANTI, J. J. V.; MELO, D. S. Desempenho agrônômico de clones de cajueiro no litoral do Ceará. **Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento – Embrapa**, v. 163, n. 1, p. 4-25, 2018.

NETO, M. E.; MACIEL, J. S.; CUNHA, P. L. R.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Preparation and characterization of a chemically sulfated cashew gum polysaccharide. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 10, p. 1953-1960, 2011.

OFORI-KWAKYE, K., MFOAFO, K. A., KIPO, S. L., KUNTWORBE, N., BOAKYE-GYASI, M. E. Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities y direct compression. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 1, p.82–91, 2016.

OFORI-KWAKYE, K.; ASANTEWAA, Y.; KIPO, S. L. Physicochemical And Binding Properties Of Cashew Tree Gum In Metronidazole Tablet Formulations. **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 2, n.4, p.105-109, 2010.

OKOYE, E. I; ONYEKWELI, A. O.; FATOKI, O. O. Evaluation of LD50 of Cashew Gum and the Comparative Study of its Functionality in Cotrimoxazole Granule and Tablet Formulations. **British Journal of Pharmacology and Toxicology**, v. 3, n. 4, p.156-164, 2012.

OLIVEIRA, F. DE S., FREITAS, T. S. DE, CRUZ, R. P. DA, COSTA, M. DO S., PEREIRA, R. L. S., QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; COUTINHO, H. D. M. Evaluation of the antibacterial and modulatory potential of  $\alpha$ -bisabolol,  $\beta$ -cyclodextrin and  $\alpha$ -bisabolol/ $\beta$ -cyclodextrin complex. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.92, p. 1111–1118, 2017.

OLIVEIRA, F; AKISUE, G; AKISUE, M. K. Farmacognosia. São Paulo: Atheneu, 2007.

OLORUNSOLA, E. O.; BATHIA, P. G.; TYTLER, B. A.; ADEDOKUN, M. O.; ADIKWU, M. U.. Dissolution and permeation characteristics of artemeter tablets

formulated with two gums of different surfactant activity. **Trop J Pharm Res.** v.16, n.5, p. 981, 2017.

OWUSU, J.; ODURO, I. N.; ELLIS, W. O.; OLDHAM, J. H.; BARIMAH, J. Viscosity studies of cashew gum. **Trop. Sci**, v. 45, n.2, p. 86–89, 2005.

OZKAN, G., FRANCO, P., DE MARCO, I., XIAO, J., CAPANOGLU, E. A Review of Microencapsulation Methods for Food Antioxidants: Principles, Advantages, Drawbacks and Applications. **Food Chemistry**, v. 272, n. 1, p. 494-506, 2018.

PAULA, H. C. B., OLIVEIRA, E. F., CARNEIRO M. J. M., DE PAULA, R. C. M. Matrix Effect on the Spray Drying Nanoencapsulation of Lippia sidoides Essential Oil in Chitosan-Native Gum Blends. **Planta Medica**, v. 83, n. 5, p. 392-397, 2017.

PINTO, A. P. S.; SILVA, K. G. H.; MANSUR, C. R. E. Evaluation of the application of cashew gum as an excipient to produce tablets. **Polímeros**, v. 28, n. 4, p. 302-308, 2018.

QUELEMES, P. V., DE ARAÚJO, A. R., PLÁCIDO, A., DELERUE-MATOS, C., MACIEL, J. S., BESSA, L. J., LEITE, J. R. S. A. Quaternized cashew gum: An anti-staphylococcal and biocompatible cationic polymer for biotechnological applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 567–575, 2017.

## REFERÊNCIAS

Rodrigues Filho, J. M. S. Avaliação da Toxicidade Aguda da Goma do Cajueiro. Fortaleza, 2017.

RODRIGUES, J. F.; PAULA, R. C. M.; COSTA, S. M. O. Métodos de Isolamento de Gomas Naturais: Comparação Através da Goma do Cajueiro (*Anacardium occidentale* L). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. V. 3, n. 1, p. 1-31, 1993.

RODRIGUES, R. A. F., GROSSO, C. R. F. Cashew gum microencapsulation protects the aroma of coffee extracts. **Journal of Microencapsulation**, v. 25, n. 1, p. 13–20, 2008.

RODRIGUES, R. A. F.; GROSSO, C. R. F. Cashew gum microencapsulation protects the aroma of coffee extracts. **Journal of Microencapsulation**, v. 25, n. 1, p. 13–20, 2008.

ROTTINI, M. M., AMARAL, A. C. F., FERREIRA, J. L. P., SILVA, J. R. DE A., TANIWAKI, N. N., SOUZA, C. DA S. F.; CALABRESE, K. DA S. In vitro evaluation of (-)- $\alpha$ -bisabolol as a promising agent against *Leishmania amazonensis*. **Experimental Parasitology**, v. 148, n. 1, p.66–72, 2015.

SAMPAIO, T. L., MENEZES, R. R. P. P. B. DE, DA COSTA, M. F. B., MENESES, G. C., ARRIETA, M. C. V., CHAVES FILHO, A. J. M., MARTINS, A. M. C. Nephroprotective effects of (-)- $\alpha$ -bisabolol against ischemic-reperfusion acute kidney injury. **Phytomedicine**, v. 23, n. 14, p. 1843–1852, 2016.

SÃO PEDRO, A., DETONI, C., FERREIRA, D., ALBURQUERQUE, E. C., SARMENTO, B. Validation of a High-Performance Liquid Chromatography Method for the Determination of (-)- $\alpha$ -Bisabolol from Particulate Systems. **Biomed. Chromatogr**, v.23, p. 966–972, 2009.

SCHIRATO, G. V.; MONTEIRO, F. M. F.; SILVA, F. O.; FILHO, J. L. M.; LEÃO, A. M. A. C.; PORTO, A. L. F. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, n. 1, p. 149-154, 2006.

SCHWARTZ, M. A., SWANSON, G. C. Stereospecific syntheses of the diastereomeric (.+.-)- $\alpha$ -bisabolols. A caveat on the assignment of stereochemistry to natural  $\alpha$ -bisabolol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 953–958, 1979.

SILVA, B. D. S., ULHOA, C. J., BATISTA, K. A., DI MEDEIROS, M. C., FILHO, R. R. DA S., YAMASHITA, F., FERNANDES, K. F. Biodegradable and bioactive CGP/PVA film for fungal growth inhibition. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, n. 3, p. 964–970, 2012.

SILVA, D., FEITOSA, J., MACIEL, J., PAULA, H., DE PAULA, R. C. Characterization of crosslinked cashew gum derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 66, n. 1, p.16–26, 2006.

SILVA, F., TORRES, L., SILVA, L., FIGUEIREDO, R., GARRUTI, D., ARAÚJO, T., RICARDO, N. Cashew gum and maltrodextrin particles for green tea (*Camellia sinensis*) extract encapsulation. **Food Chemistry**, v. 261, n. 1, p. 169–175, 2018.

SIMÕES, C. et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora UFRGS, 2010.

SOUZA FILHO, M. D., MEDEIROS, J. V. R., VASCONCELOS, D. F. P., SILVA, D. A., LEÓDIDO, A. C. M., FERNANDES, H. F. PINTO, G. R. Orabase formulation with cashew gum polysaccharide decreases inflammatory and bone loss hallmarks in experimental periodontitis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, n. 1, p.1093–1101, 2018.

STADLER, I., ZHANG, R.-Y., OSKOUI, P., WHITTAKER, M. B. S., LANZAFAME, R. J. Development of a Simple, Noninvasive, Clinically Relevant Model of Pressure Ulcers in the Mouse. **Journal of Investigative Surgery**, v. 17, n. 4, p. 221–227, 2004.

TORQUATO, D. S., FERREIRA, M. L., SÁ, G. C., BRITO, E. S., PINTO, G. A. S., AZEVEDO, E. H. F. Evaluation of Antimicrobial Activity of Cashew Tree Gum. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 20, n. 5, p. 505–507, 2004.

YAMASSAKI, F. T., LENZI, R. M., CAMPESTRINI, L. H., BOVO, F., SEYFRIED, M., SOLDERA-SILVA, A., MAURER, J. B. B. Effect of the native polysaccharide of cashew-nut tree gum exudate on murine peritoneal macrophage modulatory activities. **Carbohydrate Polymers**, v. 125, n. 1, p. 241–248, 2015.

Zakaria, M. RAHMAN, Z. A. Rheological properties of cashew gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 29, n.1, p.25–27, 1996.