



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Obtenção e caracterização de biofilmes à base dos polímeros naturais: pectina e goma do cajueiro com perspectivas de uso em processos de cicatrização

ROSANA MÍRIAN BARROS MENDES

Teresina–Piauí

2013

ROSANA MÍRIAN BARROS MENDES

Obtenção e caracterização de biofilmes à base dos polímeros naturais: pectina e goma do cajueiro com perspectivas de uso em processos de cicatrização

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí, como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

Co-orientadora: Profa. Dra. Cleide Maria da Silva Leite

Teresina-Piauí

2013

ROSANA MÍRIAN BARROS MENDES**Obtenção e caracterização de biofilmes à base dos polímeros naturais: pectina e goma do cajueiro com perspectivas de uso em processos de cicatrização**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí, como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 11/09/2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas (Orientador)

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – CCS/UFPI

Prof^a. Dr^a. Cleide Maria da Silva Leite (Co-orientadora)

Departamento de Química - UFPI

Prof^a. Dr^a. Adriana da Rocha Tomé (Examinadora Externa)

Faculdade de Veterinária – UECE

Prof. Dr. Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida (Examinador externo)

Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF

Prof^a. Dr^a. Eilika Andréia Feitosa Vasconcelos (Examinadora externa)

Curso de Farmácia – CCS/UFPI

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

REITOR

Prof. Dr. José Arimatéia Dantas Lopes

VICE-REITOR

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

PRÓ-REITOR DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Helder Nunes da Cunha

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dra. Regina Ferraz Mendes

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

AGRADECIMENTOS

“*Deus* é o que me cinge de força e aperfeiçoa o meu caminho” (Salmos 18,32). A Ti minha eterna gratidão...

Aos meus pais, *Rosa Maria Barros Mendes e Augusto Mendes Neto*, por todo amor e dedicação, por sempre me direcionar no melhor caminho a seguir, compartilhando dos meus sonhos. Essa é mais uma conquista nossa!

Aos meus irmãos, *Rejane Emília Barros Mendes e Renato Augusto Barros Mendes*, espelhos da minha vida, obrigada por toda cumplicidade e carinho, vocês são exemplos de ser humano para mim.

Ao meu grande amor, *Mychel Keyson Freitas Rosa*, pessoa com quem amo partilhar a minha vida. Obrigada pelo amor, dedicação, paciência, e principalmente, por sempre agir e falar de uma forma singular, me trazendo paz nos momentos que mais preciso. A você grande parte dos créditos pelo alcance deste objetivo.

Ao meu orientador, *Rivelilson Mendes de Freitas*, exemplo a ser seguido pela comunidade científica, por todo seu amor, dedicação, e preocupação com a evolução ética e moral de seus alunos. Meus sinceros agradecimentos por todo direcionamento, conselhos, dicas, sempre preocupado com a minha progressão e condução deste trabalho. Sua preciosa ajuda, foi fundamental para realização do mesmo.

À minha co-orientadora, *Cleide Maria da Silva Leite*, pela orientação, confiança e me fazer acreditar que é possível! Obrigada pelas ideias e todo instrumento disponibilizado para produção e caracterização do material em estudo.

À *Itaciara Erliny Maria da S. Melo*, por sempre estar disponível e me auxiliar na produção do objeto de estudo deste trabalho, junto ao *Laboratório de Inorgânica e Físico-Química*, do Departamento de Química, UFPI.

Aos estimados colegas que fazem parte da família *LAPNEX – Laboratório em Pesquisa Neuroquímica Experimental*, em especial *Giselle, Thalita, Júnior, Kayo, Amanda*,

Rusbene..., obrigada pelas conversas, pela atenção, pelas dicas e conselhos, pela ajuda nos momentos de “aperreio”. Muito obrigada!

A todos os Professores e Instituições que me ajudaram na realização de procedimentos experimentais. Aos *Laboratório de Análises de Combustíveis (LAPETRO) – UFPI e Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) – UFPI*, pelas caracterizações do filme em estudo. Ao *Laboratório Carlos Chagas – UECE*, a quem agradeço a *Prof^a. Dra. Adriana da Rocha Tomé*, pelas análises histológicas realizadas. Ao *Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – UFC*, pelas análises bioquímicas e hematológicas realizadas e a *Prof^a. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros, do Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos*, pelos testes de atividade antimicrobiana.

À *CAPES* - Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro na forma de uma bolsa de estudos. Ao *CNPq, FAPEPI e CAPES*, obrigada pelo financiamento das pesquisas desenvolvidas neste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	x
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral.....	19
2.2 Objetivos Específicos.....	19
3. REVISÃO DELITERATURA	20
3.1 Polissacarídeos.....	20
3.2 Biomateriais.....	21
3.3 Polissacarídeos usados como biomaterial.....	22
3.4 Goma do cajueiro <i>Anacardium occidentale</i> L.....	22
3.5 Biofilmes.....	25
3.6 Técnicas de caracterização.....	27
3.6.1 Espectroscopia no Infravermelho.....	27
3.6.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	28
Referências.....	29
4. CAPÍTULO I: Desafios na permeação de fármacos incorporados em sistemas transdérmicos matriciais	34

Resumo.....	35
Abstract.....	36
Introdução.....	37
Material e Métodos.....	38
Resultados e Discussão.....	39
Conclusão.....	45
Referências.....	46
5. CAPÍTULO II: Uso de blendas poliméricas como sistema de vetorização de fármacos para cicatrização: Prospecção Tecnológica.....	51
Resumo.....	52
Abstract.....	53
Introdução.....	54
Metodologia.....	55
Resultados e Discussões.....	56
Conclusão.....	58
Referências.....	58
6. CAPÍTULO III: Obtenção, caracterização e avaliação toxicológica de biofilmes à base de goma do cajueiro <i>Anacardium occidentale</i> L.....	61
Resumo.....	62
Abstract.....	63
Introdução.....	63
Material e Métodos.....	65
Resultados.....	69
Discussão.....	78

Conclusão.....	84
Referências.....	84
7. CAPÍTULO IV:Estudo do efeito cicatrizante da belnda polimérica à base de goma do cajueiro (<i>Anacardium occidentale</i> L.) e pectina em lesões cutâneas de ratos.....	88
Resumo.....	89
Abstract.....	90
Introdução.....	90
Material e métodos.....	92
Resultados.....	95
Discussão.....	101
Conclusão.....	103
Referências.....	104
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
PRODUÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA.....	108
ANEXOS.....	110

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de Variância
AST	Aspartato aminotransferase
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EtOH	Etanol
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
E.P.M.	Erro Padrão da Média
FAL	Fosfatase Alcalina
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
GC	Goma do Cajueiro
HCM	Hemoglobina corpuscular média
i.p.	Via intraperitoneal
<i>K. pneumonia</i>	<i>Klebsiela pneumoniae</i>
MAN	Manitol
<i>P.aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PEC	Pectina
PEO	Poli (óxido de etileno)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SOR	Sorbitol

VCM	Volume corpuscular médio
v.o	Via oral
UFC	Unidade formadora de colônia
UFPI	Universidade Federal do Piauí
UECE	Universidade Estadual do Ceará
UFCE	Universidade Federal do Ceará
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UNIVASF	Universidade Federal do Vale do São Francisco

LISTA DE FIGURAS

Revisão de Literatura

Figura 1. Unidades monossacarídicas da composição da goma do cajueiro do Nordeste.....	25
---	----

Capítulo III

Figura 1. Unidades monossacarídicas da goma do cajueiro do Nordeste.....	64
Figura 2. Fluxograma das etapas de purificação da goma do cajueiro.....	66
Figura 3. FTIR da goma de caju (GC), pectina (PEC) e os aditivos, manitol (MAN), sorbitol (SOR), poli (óxido de etileno) (PEO) e dos filmes da com os diferentes aditivos (GC/PEC/Aditivos).....	69
Figura 4. Curvas DSC para goma de caju (GC), pectina (PEC) e para os aditivos: manitol (MAN), sorbitol (SOR), poli (óxido de etileno) (PEO) e filmes GC/PEC/Aditivos.....	71

Capítulo IV

Figura 1. Análise macroscópica das lesões cutâneas dos animais após 1, 3, 5 e 7 dias de tratamento diário.....	97
Figura 2. Diâmetro das lesões cutâneas nos animais após início, 3, 5 e 7 dias de tratamento diário.....	98
Figura 3. Análise histológica do 3º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.....	99
Figura 4. Análise histológica do 5º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.....	100
Figura 5. Análise histológica do 7º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.....	101

LISTA DE TABELAS

Revisão de Literatura

Tabela 1. Aplicações para a goma do cajueiro e derivados (CUNHA et al., 2009).....	24
---	----

Capítulo I

Tabela 1. Resultado de busca sistemática em base de dados	39
--	----

Tabela 2. Várias drogas incorporadas em sistemas de liberação transdérmica	40
---	----

Tabela 3. Explorando a eficiência dos promotores de permeação	41
--	----

Capítulo II

Tabela 1. Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases da INPI, EPO, USPTO e WIPO.....	56
---	----

Capítulo III

Tabela 1. Bandas características da goma do cajueiro	70
---	----

Tabela 2. Principais eventos FTIR para a pectina	70
---	----

Tabela 3. Resultados da toxicidade por via oral (vo) e intraperitoneal (ip) em camundongos Swiss, tratados com veículo e componentes - goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) - PEO da blenda polimérica	72
--	----

Tabela 4. Medida do peso dos principais órgãos de camundongos Swiss, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via oral	73
--	----

Tabela 5. Medida do peso dos principais órgãos de camundongos Swiss, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via intraperitoneal.....	74
--	----

Tabela 6. Resultados dos parâmetros bioquímicos de camundongos Swiss, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via oral	75
---	----

Tabela 7. Resultados dos parâmetros bioquímicos de camundongos Swiss, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via intraperitoneal.....76

Tabela 8. Resultados dos parâmetros hematológicos de camundongos Swiss, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via oral77

Tabela 9. Resultados dos parâmetros hematológicos de camundongos Swiss, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via intraperitoneal.....78

Capítulo IV

Tabela 1. Distribuição dos grupos experimentais para avaliação cicatricial em feridas cutâneas de ratos94

Tabela 2. Concentração inibitória mínima de goma caju, pectina, poli (óxido de etileno) e blenda goma de cajueiro GC/ pectina PEC/ poli (óxido de etileno (PEO).....96

Obtenção e caracterização de biofilmes à base dos polímeros naturais: pectina e goma do cajueiro com perspectivas de uso em processos de cicatrização. ROSANA MÍRIAN BARROS MENDES. Orientador: Rivelilson Mendes de Freitas. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Bioquímica e Farmacologia, UFPI, 2013.

RESUMO

Heteropolissacarídeo exsudado do caule do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), a goma do cajueiro tem apresentado resultados terapêuticos promissores no processo de cicatrização de feridas. Este estudo teve por objetivo obter e caracterizar filmes constituídos à base dos biopolímeros, goma do cajueiro e pectina cítrica, bem como avaliar seu efeito tópico como cicatrizante em lesões cutâneas experimentais induzidas em ratos. A fim de facilitar a apresentação e compreensão dos resultados, este trabalho de dissertação foi dividido em 3 capítulos. No primeiro capítulo foi realizada uma revisão sistemática abordando os principais desafios na permeação de fármacos incorporados em sistemas transdérmicos matriciais, tendo em vista perspectivas futuras do desenvolvimento de uma matriz transdérmica a partir do filme em estudo para incorporação de fármacos. A fim de obter uma melhor fundamentação deste estudo, no segundo capítulo foi realizada uma prospecção tecnológica sobre o uso de blendas poliméricas para cicatrização, fundamentada em uma busca nos pedidos de patente nos depósitos de patentes nacionais e internacionais. O terceiro capítulo aborda o processo de obtenção e caracterização de filmes constituídos à base de goma do caju (GC), pectina (PEC) e aditivos termoplásticos. A melhor formulação caracterizada através das técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), além da análise macroscópica de suas características organolépticas, foi submetida à avaliação da toxicidade *in vivo*. Os resultados do presente estudo apontam que os filmes produzidos com a GC foram estáveis com relação a contaminações ambientais e o FTIR e DSC sugerem a miscibilidade entre os polímeros, apresentando a formulação 50GC/50PEC/3PEO (poli óxido de etileno) um melhor resultado na análise macroscópica. O tratamento agudo com dose única de 5g.kg⁻¹ de GC e PEO, em camundongos *Swiss* avaliados durante 14 dias, não apresentou alterações significativas dos parâmetros bioquímicos e hematológicos analisados. O quarto capítulo apresenta a avaliação da ação cicatrizante da blenda polimérica composta por GC, PEC e PEO em feridas cutâneas de ratos através da análise comparativa da macroscopia e exames histológicos dos grupos em teste, além de correlacionar esse efeito com testes antimicrobianos *in vitro*, através da determinação da sua concentração inibitória mínima. Os resultados apontaram que a blenda composta por GC/ PEC/ PEO obteve o resultado mais expressivo na inibição da cepa de *E. coli*, inibindo até a concentração de 62,5 µg/µL. O uso tópico das blendas poliméricas demonstrou ser efetivo na cicatrização das lesões induzidas em ratos, sendo observado um melhor desempenho do grupo tratado com PEC/PEO sem, contudo apresentar diferença significativa quando comparado ao grupo GC/PEC/PEO. Ambos induzem uma dinâmica do processo de cicatrização com evidente proliferação de fibroblastos e nítida reepitelização dos grupos no 7º dia de tratamento. Dessa forma, o filme desenvolvido apresentou características físicas, químicas e biológicas que sugerem segurança e o estudo de sua ação terapêutica evidenciou possível atividade cicatrizante, possibilitando o desenvolvimento posterior de uma composição natural para tratamento de feridas.

Palavras-chave: Blendas poliméricas, Cicatrização, Caracterização, Goma do cajueiro.

Preparation and characterization of biofilms based natural polymers: pectin and cashew gum with prospects for use in wound healing. ROSANA MIRIAN BARROS MENDES. Advisor: Rivelilson Mendes de Freitas. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmaceutical Sciences. Center for Health Sciences. Department of Biochemistry and Pharmacology, UFPI, 2013.

ABSTRACT

Heteropolysaccharide exudate from the stem of the cashew (*Anacardium occidentale* L.), the cashew gum, has shown promising therapeutic results in the healing process of wounds. This study aimed to obtain and characterize films made with the biopolymers cashew gum and citric pectin as well as to evaluate its topical effect as healing of experimentally induced cutaneous lesions in rats. In order to facilitate the understanding and presentation of results, this dissertation was divided into three sections. In the first chapter, we performed a systematic review regarding to permeation of drugs incorporated in transdermal matrix to develop a transdermal matrix from the film under study to incorporate drugs. In order to get a better foundation of this study, in the second chapter was performed technology foresight on the use of polymer blends for healing, based on a search for patent applications in the deposits of domestic and international patents. The third chapter discusses the process of film obtaining and characterization constituted by cashew gum (GC), pectin (PEC) and thermoplastic additives. The best formulation characterized by the techniques of differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier Transform Infrared (FTIR), and macroscopic analysis of its organoleptic characteristics, it was assessed for *in vivo* toxicity. The results of this study indicate that the films produced with the GC were stable with respect to environmental contamination and FTIR and DSC suggest miscibility between the polymers, presenting the formulation 50GC/50PEC/3PEO (Poly Ethylene Oxide) a better test score macroscopic. Acute treatment with a single dose of 5g.kg⁻¹ GC and PEO in *Swiss* mice, evaluated for 14 days, no significant changes of biochemical and hematological parameters analyzed. The fourth chapter performed the assessment of the healing action of polymer blend constituted by GC, PEC and PEO in skin wounds in rats by comparative analysis of macroscopic and histological examination, and to correlate this effect with *in vitro* antimicrobial tests through the minimum inhibitory concentration quantification. The results showed that the blend composed of GC / PEC / PEO obtained the best outcome to inhibit *E. coli* strain until concentration of 62.5 mg / μ L. The topical use of polymer blend revealed to be effective to repair induced lesions in rats, and it was observed a better performance of the group treated with PEC / PEO, though it has not been occurred significant differences when compared to GC / PEC / PEO group. Both groups induce a dynamic healing process with obvious proliferation of fibroblasts and conspicuous re-epithelialization of the treated groups at 7th day of treatment. Thus, the designed film showed physical, chemical and biological characteristics that suggest safety and therapeutic action by healing activity, became possible to development in future a natural composition to treat wounds in the population.

Keywords: Polymeric blends, Healing, Characterization, Cashew gum.

1. INTRODUÇÃO

Polissacarídeos são polímeros naturais que vêm despertando interesse em diversas áreas científicas sejam elas médicas ou farmacêuticas, tendo como exemplo a sua aplicação como materiais de revestimento, no processo de formação de géis e em outras aplicações na tecnologia de liberação controlada de fármacos (GIL; FERREIRA, 2006).

Os biopolímeros são usados em diversas aplicações biomédicas, dentre estas, como materiais para a engenharia de tecidos. Entre os polímeros utilizados estão o poli (ácido láctico-co-glicólico), poli (etilenoglicol), poli (álcool vinílico), poliuretano e os polímeros naturais como o alginato, a gelatina, o colágeno, o amido, a celulose, a quitosana e os glicosaminoglicanos. Dentre estes, os polímeros naturais são de particular interesse, dado que, sendo componentes naturais de seres vivos, apresentam semelhança química e biológica aos tecidos naturais (NAIR; LAURENCIN, 2007; KIM et al., 2008).

Dentre as características que permitem o uso, já consagrado, de polissacarídeos na indústria alimentícia e farmacêutica, podem ser destacadas as propriedades coloidais. Estas fazem com que quando em contato com o solvente apropriado ou agente de intumescimento, os polissacarídeos produzem géis ou suspensões de elevada viscosidade mesmo em baixas concentrações, podendo atuar como agentes filmógenos, espessantes, emulsionantes, estabilizantes, formadores de matrizes hidrofílicas e hidrogéis, entre outras aplicações (BEMILLER, 2007).

Dentre os produtos naturais pode ser ressaltada a importância da goma do cajueiro. Essa goma é um polissacarídeo exsudado da árvore conhecida popularmente como cajueiro (*Anacardium occidentale*L.). O exsudado desta planta consiste em um heteropolissacarídeo ramificado (arabinogalactana ácida), de ocorrência natural ou por incisões no tronco e nos ramos da árvore como goma ou resina de coloração amarelada e solúvel em água (SARUBBO et al., 2007).

A goma do cajueiro possui características semelhantes à goma arábica, podendo substituí-la na indústria farmacêutica, em cosméticos, como aglutinante de cápsulas e comprimidos, na indústria alimentícia, como estabilizante de sucos, cervejas e sorvetes. Dessa forma, o polissacarídeo do cajueiro representa uso alternativo, não-convencional, podendo ser utilizado para diferentes finalidades (PAULA et al., 2011).

O heteropolissacarídeo proveniente de *A. occidentale*, vem sendo utilizado em diversas pesquisas e apresentado resultados terapêuticos satisfatórios, potencializando em estudos pré-liminares, o processo de cicatrização de lesões cutâneas em animais (PAIVA,

2003; SHIRATO et al., 2006), apresentando atividade antitumoral *in vitro* frente a células HeLa (tipo de célula em uma linhagem celular imortal, mantida em cultura utilizada para estudos científicos) (STEVAN et al., 2000) e inibindo o crescimento de sarcoma 180 (FLORÊNCIO et al., 2007).

A biocompatibilidade desses produtos naturais permite que essas substâncias e seus produtos sejam eliminados pelo organismo por meio das vias metabólicas, e ainda permite que ao haver exposição contínua a fluidos como sangue e líquido sinovial haja aceitação e tolerância pelo corpo sem produzir reações desfavoráveis. Neste contexto pode ser adicionado a goma do cajueiro a outros polímeros naturais como o colágeno e a pectina, produzindo filmes com características superiores que servem melhor ao propósito de utilização como um biomaterial (MENESTRINA et al., 1998).

Filmes compostos por proteínas e polissacarídeos têm grande resistência mecânica e permeabilidade seletiva a gases, embora sejam sensíveis à umidade. Assim, a combinação de materiais pode resultar em melhores propriedades funcionais dos filmes (MATTA-JUNIOR, 2009).

Nesse contexto o trabalho de dissertação intitulado “***Obtenção e caracterização de biofilmes à base dos polímeros naturais: pectina e goma do cajueiro com perspectivas de uso em processos de cicatrização***” foi organizado em capítulos compostos por artigos científicos, submetidos ou em fase conclusiva para submissão, a revistas nacionais e internacionais com ampla divulgação na comunidade científica. Foram desenvolvidos filmes à base de goma do cajueiro e pectina cítrica considerando a caracterização de sua composição, usando a espectroscopia de infravermelho (FTIR), e análise das propriedades térmicas através de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), para aplicação no tratamento de lesões cutâneas induzidas em ratos. Dessa forma, este trabalho pretende colaborar com a crescente preocupação em desenvolvimento de métodos cirúrgicos menos invasivos por meio da produção de procedimentos mais práticos e efetivos de cicatrização e regeneração, através de películas à base de agentes naturais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Obter e caracterizar filmes constituídos à base de goma do cajueiro e pectina cítrica, bem como avaliar seu efeito tópico como cicatrizante em lesões cutâneas experimentais induzidas em ratos.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar um material na forma de filmes, por método *casting*, tendo como base os biopolímeros: goma do cajueiro e pectina;
- Identificar a proporção em massa dos polímeros e adjuvantes que proporcione propriedades adequadas para uso tópico;
- Caracterizar os filmes obtidos usando as técnicas de análise térmica (DSC) e infravermelho (FTIR);
- Avaliar a segurança toxicológica dos componentes do filme, por meio da avaliação da toxicidade aguda *in vivo* em camundongos *Swiss*;
- Determinar a atividade antimicrobiana *in vitro*, por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM);
- Investigar a atividade cicatrizante dos filmes obtidos por meio da aplicação tópica sobre lesões cutâneas induzidas em ratos *Wistar*, com posterior avaliação dos parâmetros histopatológicos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Polissacarídeos

O Brasil apresenta a flora mais diversa do mundo, número superior a 55 mil espécies descritas (22% do total mundial), bem como alguns dos ecossistemas mais ricos em número de espécies vegetais (BRASIL, 2013). Nos últimos anos, numerosas pesquisas com plantas medicinais usadas como “remédio”, pela população, têm sido desenvolvidas no Brasil. Na medicina popular, estas espécies são fontes de biopolímeros que desempenham diversas funções em processos metabólicos, sendo que sua importância e atividade dependem da estrutura e do grupo funcional ligado a ela (LEHNINGER, 2006).

Os polissacarídeos são macromoléculas naturais encontradas em todos os organismos vivos, constituindo o grupo de compostos mais abundante e importante da biosfera. Além disso, são os principais constituintes químicos das plantas, isto porque, formam a parede celular que é o suporte estrutural das células vegetais (REID, 1997).

Os polissacarídeos podem ser classificados como homopolissacarídeos ou heteropolissacarídeos. Eles diferem entre si na identidade de suas unidades monossacarídicas, no tipo de ligação que une as cadeias e no comprimento e grau de ramificação de suas cadeias (WALTER, 1998).

As unidades de monossacarídeos que os constituem podem ser de natureza básica, neutra ou ácida, do que resulta que os polissacarídeos podem apresentar qualquer uma das características mencionadas ou a combinação de qualquer delas. Ocorre um grande interesse na aplicação de diversos polissacarídeos em algumas áreas médicas e mesmo farmacêuticas, podendo realçar o desenvolvimento de agentes de contraste para aplicação em imagiologia médica, sistemas de liberação controlada de fármacos, hidrogéis e mesmo bioadesivos (GIL; FERREIRA, 2006).

Somado a isso, muitos polissacarídeos derivados de plantas superiores vêm sendo largamente estudados e têm atraído a atenção dos biomédicos, por causa de seu amplo espectro de atividades frente a vários ensaios *in vitro* e *in vivo*. Além disso, apresentam uma toxicidade relativamente baixa, não causando significantes efeitos colaterais que são um dos maiores problemas associados com polissacarídeos isolados de bactérias e compostos sintéticos (OVODOV, 1998; INNGJERDINGEN et al., 2005).

Por conseguinte, polissacarídeos de plantas superiores são candidatos ideais com potencial terapêutico e fonte para a descoberta e desenvolvimento de novos compostos de valor medicinal.

3.2 Biomateriais

Biomaterial é qualquer substância ou combinações de substâncias, sintética ou natural, que possa ser usada por um período de tempo, completa ou parcialmente como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo. Existem quatro grupos principais de materiais que podem ser utilizados nesta área: polímeros, cerâmicos, metais e compósitos (GIL; FERREIRA, 2006).

O uso de biomateriais poliméricos para a regeneração de órgãos e tecidos tem sido bastante difundido, entretanto, estes possuem outras importantes aplicações como sistema de liberação de drogas, encapsulação de células, regeneração dos tecidos musculares estriados e cardíacos, regeneração de válvulas cardíacas e construção de tendões (SEAL;OTERO; PANITCH, 2001).

A escolha de um material para ser usado como biomaterial passa necessariamente pela análise de um conjunto de requisitos que devem ser encontrados. O efeito do ambiente orgânico no material (corrosão, degradação) e o efeito do material no organismo são fenômenos que devem ser estudados com extremo cuidado, já que a eles está associado a chamada “biocompatibilidade”(PEREIRA et al., 1999).

A biocompatibilidade é definida como a capacidade do material que, usado em aplicações específicas, desenvolve respostas teciduais adequadas aos sistemas hospedeiros, permitindo que as substâncias e seus produtos sejam eliminados pelo organismo vivo através das vias metabólicas, possibilitando que ao haver exposição contínua a fluidos como sangue e líquido sinovial haja aceitação e tolerância pelo corpo sem produzir reações desfavoráveis (MENESTRINA et al., 1998).

Em termos de materiais biodegradáveis, um dos grandes objetivos de bioengenheiros e cientistas é a produção de biomateriais capazes de substituir tecidos danificados por um certo período de tempo durante o qual o processo de reparo natural da área afetada estaria sendo promovido. O material ideal para esta função, além de biodegradável, estimularia a regeneração do tecido matriz e teria uma cinética de degradação das propriedades mecânicas compatível com a cinética de reparo do tecido. Dessa forma, o novo tecido iria progressivamente substituindo o implante nas funções requeridas (OLIVEIRA et al., 2010).

O uso de polissacarídeos como biomateriais é vantajoso, uma vez que essas substâncias apresentam livre administração, simplicidade de operação, evita o uso de antibióticos para animais e diminui os custos dos produtos (SHIGEMASA; MINAMI, 1995).

3.3 Polissacarídeos usados como biomaterial

A história dos polissacarídeos como biomateriais foi iniciada em 1959, quando um derivado de celulose encontrou a sua primeira aplicação biomédica. Outros polissacarídeos se seguiram e agora compostos como a quitina e o seu derivado quitosana, a inulina, e a dextrana, entre outros, encontram múltiplas aplicações médicas (GIL; FERREIRA, 2006).

Pesquisas têm sido realizadas no sentido de explorar as atividades inerentes aos biopolímeros com ação cicatrizante. Neste campo de pesquisa encontram-se os polissacarídeos neutros (glucanas, celulose, dextrana), básicos (quitina e quitosana) e de caráter ácido como a goma do cajueiro. Estes polímeros têm demonstrado influência em todos os estágios de lesões cutâneas (OKAMOTO, 1995; DIEGELMANN et al., 1996; LLOYD et al., 1998).

Popularmente conhecida como cajueiro, a planta *Anacardium occidentale* L. é originária do Brasil e dentre uma variedade de aplicações na medicina popular é também utilizada como cicatrizante de feridas (MAZZETTO; LOMONACO; MELE, 2009).

Produtos obtidos do cajueiro são bastante populares na medicina popular, sendo amplamente empregado no tratamento de doenças inflamatórias na Nigéria, causando redução da síntese de prostaglandinas (90%) na vesícula seminal em bovinos (OLAJIDE et al., 2004).

Polissacarídeos de exsudados são produzidos como mecanismo de defesa das plantas contra o estresse causado por injúrias físicas ou ataque microbiano. Esses polissacarídeos são heteropolissacarídeos complexos, ramificados e polidispersos. Heteropolissacarídeo exsudado do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), a goma do cajueiro, tem apresentado resultados terapêuticos promissores.

3.4 Goma do cajueiro *Anacardium occidentale* L.

O termo goma se baseia nas características físicas e na origem dos materiais em questão. Inicialmente, as gomas podem ser descritas como exsudados vegetais solúveis ou dispersíveis em água, incluindo os polissacarídeos microbianos e as gomas vegetais quimicamente modificadas, bem como os polissacarídeos de origem animal. Esta definição

exclui proteínas e polímeros sintéticos que podem ser utilizados como gomas em aplicações práticas. Consequentemente, as gomas podem ser entendidas como polissacarídeos de cadeia longa, que podem ser pouco, muito, ou nada ramificados, mas que devem interagir com a água (RODRIGUES; PAULA; COSTA, 1993).

Essas substâncias ocorrem em certos órgãos da planta, como caule e raízes e são resultantes de lesões sofridas pelo vegetal devido a traumatismos e ação de microrganismos. Em outros casos a formação de goma parece estar relacionada a um processo de adaptação do vegetal a certas condições climáticas, constituindo a chamada “gomose fisiológica”. Quimicamente são classificadas como heteropolissacarídeos, por sempre apresentarem ácidos urônicos, além de açúcares comuns em sua composição (POSER, 2007).

A goma do cajueiro é um polissacarídeo exsudado da árvore cajueiro (*Anacardium occidentale*), que é considerada uma planta de porte alto (6 a 12 metros). É originária da América Tropical e suas explorações comerciais restringiram-se à Índia, Brasil, Moçambique, Quênia e Tanzânia. O cultivo de caju apresenta-se de forma expressiva no Nordeste, abrangendo especialmente os estados do Ceará, Piauí e Rio Grande do Norte (MOURA-NETO, 2008).

A exsudação da goma é simples e muitas vezes espontânea. A produção média de goma/planta/ano é de 700 g. Tomando em consideração que o adensamento médio é de 100 plantas/hectare a possibilidade de produção da goma/ano seria de 50.000 toneladas, quantidade muito superior à importada de goma arábica, por exemplo, em 2008 (6.700 toneladas). Seria uma forma de agregar valor à cajucultura, desde que existisse mercado para a goma (CUNHA et al., 2009).

Esta goma, quando no estado sólido, apresenta coloração âmbar, é inodora, insípida, não tóxica, biodegradável e hidrofílica. Por ser um heteropolissacarídeo, pode ser precipitada a partir de soluções aquosas dos exsudados do caule da árvore na forma de sais de sódio. Quando solubilizada em água, possui caráter aniônico, além de ter propriedades coloidais e formar suspensões viscosas, também apresentando funções espessantes, gelificantes, emulsificantes, estabilizantes e aglutinantes, inerentes a outras gomas naturais (RODRIGUES; PAULA; COSTA, 1993; SILVA et al., 2010).

A atividade biológica da goma do cajueiro tem sido relatada na literatura, podendo ser destacado os resultados terapêuticos satisfatórios no processo de cicatrização de lesões cutâneas em camundongos, por Shirato e colaboradores (2006) e Paiva (2003). Algumas

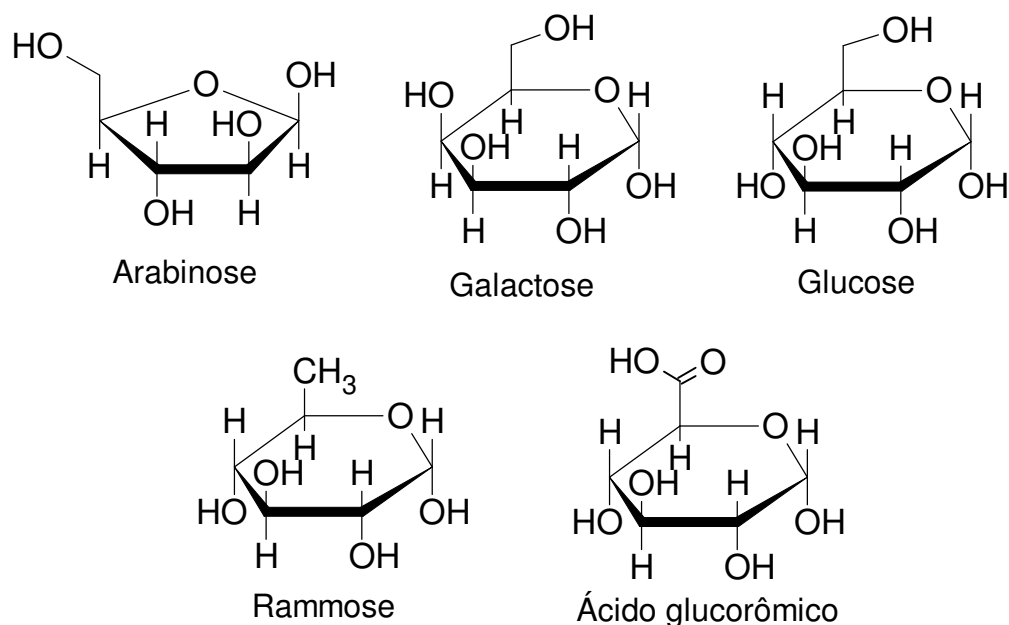
pesquisas reportam a possibilidade do uso da goma do cajueiro em vários setores, conforme descritos na **Tabela 1**:

Tabela 1. Aplicações para a goma do cajueiro e derivados (CUNHA et al., 2009).

Áreas	Aplicações
Alimentos	Microencapsulação de extrato de café
	Emulsão de saladas
	Estabilizante em suco de caju
	Fabricação de salsichas
Saúde	Atividade antimicrobiana
	Atividade antitumoral <i>in vitro</i> em camundongos
	Efeito no processo cicatricial de lesões cutâneas
	Géis e microesferas para liberação de fármacos
Mineral	Depressor na flotação de minerais fosfatados
Agricultura	Hidrogel superabsorvente
Biotecnologia	Encapsulação de droga de combate à dengue
Nanotecnologia	Emulsificante de nanotubos de carbono
	Nanopartícula com quitosana

A goma extraída de árvores do Nordeste brasileiro foi caracterizada como um heteropolissacarídeo contendo β -D-galactose (72-73%), α -D-glicose (11-14%), arabinose (4,6-5%), ramnose (3,2-4%) e ácido glucurônico (4,7-6,3%) em porcentagem de massa **Figura 1**. A goma é composta, sobretudo de uma cadeia principal de galactose ligada por C-1 e C-3, com ramificações de galactose ligada por C-1 e C-6 (DE PAULA; RODRIGUES, 1995; DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998).

Figura 1. Unidades monossacarídicas da composição da goma do cajueiro do Nordeste.



Fonte: Arquivo pessoal.

Sendo abundante no Brasil (especialmente no Nordeste), a goma do cajueiro poderia ser um importante concorrente da goma arábica no mercado internacional, levando o Brasil não só a livrar-se da dependência de importação de goma arábica, mas também de contar com um produto altamente competitivo em sua pauta de exportações. Entre as aplicações da goma arábica, para as quais a goma de cajueiro poderia ser usada como substituta, está a capacidade de formação de filmes (PAULA et al., 2011).

3.5 Biofilmes

A utilização de filmes produzidos a partir de proteínas ou polissacarídeos tem contribuído para que haja redução de processos de rejeição por parte do tecido em virtude da alta compatibilidade que estas substâncias apresentam com os tecidos animais. Dentre as proficuidades da utilização desses filmes podem ser destacadas ótimas propriedades mecânicas, resistência a solventes de baixa polaridade, hidrofiliçidade e baixatoxicidade (BARRETO, 2003; LOPEZ et al., 2006).

Os principais exemplos de polímeros utilizados em sistemas mucoadesivos são: poli (ácido acrílico) PAA, quitosana, poli (óxido de etileno) PEO, poli (etilenoglicol) PEG, poli (vinil pirrolidona) PVP, ésteres de poliglicerol de ácidos graxos (PEGF), poli(lisina), carbômeros, alginato de sódio, goma carragena, sulfato de condroitina, pectina, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e a carboximetilcelulose (CMC). Diferentes moléculas

ligantes são imobilizadas covalentemente em polímeros e copolímeros para explorar a bioadesão ou direcionar estas para regiões específicas (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

O processo de revestimento de uma matriz por um filme polimérico envolve forças de coesão, que atuam entre as cadeias do polímero formador do filme, e forças de adesão, que atuam entre o filme e o suporte. Entre os materiais que constituem os suportes são citados na literatura o acrílico (MALLET al., 2005; TAPIA-BLÁCIDO), o poliestireno (AUDIC; CHAUFER, 2005), o vidro (GODBILLOT et al., 2006), entre outros.

Filmes poliméricos livres podem ser obtidos através de técnicas simples, como o processo de nebulização (“spraying”) e o processo conhecido como evaporação do solvente (“solvent casting”) (REDESCHI, 2006).

Durante o processo de “spraying”, o filme é formado por deposição de gotículas atomizadas, formando camadas homogêneas de filmes (KFURI, 2003). Eles podem ser obtidos facilmente e sem aparelhagens complexas pela técnica em que os polímeros são dispostos em um solvente, normalmente a água, que evapora deixando uma fina película como corpo de fundo (*casting*). As películas resultantes podem agir como curativos porque se ligam a pele por meio de interações eletrostáticas (BARRETO, 2003; LOPEZ et al., 2006).

O processo de evaporação do solvente envolve a dispersão do polímero em um solvente ou mistura de solventes adequados, formando um sistema relativamente viscoso. A dispersão é então vertida sobre uma superfície não adesiva (suporte) e levada para uma estufa para que o solvente evapore. Depois que todo o solvente foi evaporado, o filme seco pode ser retirado do suporte facilmente (JONES; MEDLICOTT, 1995).

Alterações estruturais nos filmes podem ser obtidas se as dispersões de polímeros são preparadas com “solventes adequados ou não”, ou se são preparadas com uma mistura desses solventes. Pode ser verificado que um solvente é adequado para um polímero quando os valores dos parâmetros de solubilidade do solvente e do polímero forem semelhantes. Em “solventes adequados”, as moléculas poliméricas apresentam uma conformação em hélice de forma dilatada. Durante a evaporação do solvente, há um aumento da concentração da dispersão. Assim, as forças intermoleculares, entre os segmentos das cadeias de uma molécula polimérica e também entre os segmentos das cadeias das moléculas poliméricas da vizinhança, tornando cada vez mais eficazes e o filme resultante é formado por uma estrutura densa e forte devido ao entrelaçamento das cadeias. Outra situação ocorre se o polímero for colocado em uma solução diluída

contendo “solventes não adequados”. As hélices poliméricas são compactas e interagem somente superficialmente quando o solvente evapora. O filme resultante é heterogêneo, já que sua estrutura apresentará microporos. Se o polímero for preparado com uma mistura de solventes, devido às diferentes taxas de evaporação de cada componente da mistura, uma situação crítica ocorrerá durante a formação do filme, na qual a separação do polímero a partir da solução acontecerá a formação do gel (REDESCHI, 2006).

A estrutura do filme polimérico é dependente do estágio no qual ocorre a separação de fases. Se a separação ocorrer precocemente, por exemplo, antes da formação do gel, então será obtido um filme com poros abertos em sua estrutura. De outra forma, se a separação ocorrer em um estágio posterior da formação do filme, quando as moléculas do polímero já estiverem interagindo fortemente (após a formação do gel), então filmes contendo poros fechados em sua estrutura serão formados. E se nenhuma separação ocorrer, filmes com estrutura densa serão formados de maneira similar aos filmes preparados com solventes apropriados (JONES;MEDLICOTT, 1995).

Os plastificantes são substâncias frequentemente adicionadas aos filmes visando procurar mudanças nas suas propriedades físicas, químicas e mecânicas. Por interferir na associação das cadeias dos polímeros formadores de filmes os plastificantes conferem, principalmente, maior flexibilidade e facilidade ao manusear os filmes (MATTA-JUNIOR, 2009).

Os filmes podem ser caracterizados quanto às suas propriedades físico-químicas e mecânicas, as quais ajudam a prever a estabilidade e as características de liberação das formas farmacêuticas nas quais serão empregados, além de avaliar os efeitos produzidos por modificações implementadas, como por exemplo, a introdução de adjuvantes. Esse conhecimento deve contribuir para otimização das formulações, possibilitando uma abordagem racional no desenvolvimento da formulação (KFURI, 2003). Nesse contexto após preparação do filme, é de fundamental importância realizar a sua caracterização.

3.6 Técnicas de Caracterização

3.6.1 Espectroscopia no Infravermelho

A análise por espectroscopia no infravermelho permite observar e classificar algumas bandas relativas a vibrações características dos grupos funcionais presentes nos compostos.

Durante a produção e ou reformulação de um fármaco em forma farmacêutica sólida, certas operações unitárias como, aquecimento, mistura e exposição ao solvente, além de todas as qualidades atribuídas a um produto sólido, incluindo estabilidade, dissolução, biodisponibilidade, aparência, fabricação, densidade, dureza, podem ser influenciadas pela fase de transformação do cristal. Por isso, a possibilidade de alteração da forma do cristal durante a formulação e o processo de desenvolvimento devem ser considerados, pois a alteração da forma cristalina acaba por comprometer a dissolução e consequentemente, a biodisponibilidade do fármaco (GASPAROTTO; FROEHLICH, 2005).

Essas mudanças estruturais, ausência ou presença de estruturas cristalinas podem levar a mudanças nas ligações entre grupos funcionais que podem ser detectados por espectroscopia de infravermelho (LIMA, 2008).

3.6.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O conhecimento das características físico-químicas inerentes a um polímero é fundamental para a compreensão de seu desempenho termomecânico (CANEVAROLO JUNIOR, 2002).

O principal objetivo da técnica de análise por DSC é registrar temperaturas de transição, através da comparação de temperaturas da amostra e de uma referência que é totalmente inerte dentro da faixa de temperatura ensaiada. Observando como esta diferença de temperatura varia com o aquecimento a uma taxa constante, e possível registrar as transições importantes, como a temperatura de transição vítrea (T_g) e a temperatura de início de degradação, que resultam em picos endotérmicos ou exotérmicos no gráfico de quantidade de calor *versus* temperatura (MACHADO, 2004).

De um modo geral, os polímeros podem apresentar pelo menos três temperaturas de transição importantes: de transição vítrea, de fusão cristalina e de cristalização (CANEVAROLO JUNIOR, 2002).

As aplicações dos estudos de DSC no campo de polímeros podem ser estendidos para a verificação da T_g , do grau de cristalinidade, na determinação de T_g de copolímeros e blendas poliméricas, nos estudos de estabilidade através da determinação da temperatura de decomposição e numerosos outros parâmetros (BARRA et al., 2003).

A caracterização de filmes, com o propósito de utilização terapêutica, atuando como biomateriais, envolve sistemas interligados, nos quais se avaliam as propriedades intrínsecas do material em si e posteriores implicações biológicas decorrentes de seu uso.

O exposto nessa revisão reforça o interesse da presente dissertação de mestrado em delinear uma formulação à base de goma de cajueiro e pectina, com adição de agentes plastificantes, utilizando uma técnica simples para obtenção dos filmes, a fim de proporcionar melhores propriedades funcionais aos mesmos. No decorrer dos capítulos que se seguem será descrito a técnica utilizada na obtenção dos filmes para, em um segundo momento, caracterizá-los, bem como investigar a toxicidade aguda de seus componentes, com posterior avaliação do efeito cicatrizante da blenda que demonstrar melhores resultados durante os experimentos para caracterização, utilizando modelos animais para que no futuro possam ser exploradas propriedades com segurança e eficácia no tratamento clínico de feridas cutâneas na população.

REFERÊNCIAS

AUDIC, J.L.; CHAUFER, B. Influence of plasticizers and crosslinking on the properties of biodegradable films made from sodium caseinate. **European Polymer Journal**.v.41, p. 1934-1942, 2005.

BARRA, GUILHERME M. O.; ROEDER, J.; SOLDI, V.; PIRES, T.N.A. Blendas de poliamida 6/elastômero: propriedades e influência da adição de agente compatibilizante. **Polímeros**. v.13,p. 95-101, 2003.

BARRETO, P.L.M. **Propriedades Físico-químicas de soluções formadoras e de filmes de caseinato de sódio plastificados com sorbitol**. 2003. 101 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

BEMILLER, J. N. **Carbohydrate chemistry for food scientists**. American Association of Cereal Chemists, Inc (AACC), 2007.

BRASIL, Ministério do Meio Ambiente. **Plantas para o Futuro**. Disponível em: <<https://www.mma.gov.br/biodiversidade/conservação-e-promoção-do-uso-da-diversidade-genética/plantas-para-o-futuro>>. Acesso em 21 jun 2013.

CANEVAROLO JUNIOR, S.V. **Ciência dos polímeros**. São Paulo: Artliber Editora, 2002.

CUNHA, P. L. R.; PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 649-660, 2009.

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.

DE PAULA, R.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Characterization of *Anacardium occidentale* exudate polysaccharide. **Polymer International**, v. 45, n. 1, p. 27-35, 1998.

DIEGELMAN, R. F.; DUNN, J.D.; LINDBLAD, W.J.; COHEN, I.K.; Analysis of the effects of chitosan on inflammation, angiogenesis, fibroplasias and collagen deposition in polyvinyl alcohol sponge implements in rat wounds. **Wound Repair Regeneration**. v. 4,L p. 48-52, 1996.

FLORENCIO, A. P. S.; MELO, J.H.L.; MOTA, C.R.F.C.; MELO-JUNIOR, M.R.; ARAUJO, R.V.S. Estudo da atividade anti-tumoral do polissacarídeo (PJU) extraído de *Anacardium occidentale* frente a um modelo experimental do sarcoma 180. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 1, p. 61-65, 2007.

GASPAROTTO, F.S.; FROEHLICH, P.E. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 26, p. 205-210, 2005.

GIL, M. H.; FERREIRA, P. Polissacarídeos como biomateriais. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 100, p. 72-74, 2006.

GODBILLOT, L.; DOLE, P.; JOLY, C.; ROGÉ, B.; MATHLOUTHI, M. Analysis of water binding in starch plasticized films. **Food Chemistry**. v.96, n.3, p. 380-386, 2006.

INNGJERDINGEN, K. T.; DEBES, S. C.; INNGJERDINGEN, M.; HOKPUTSA, S.; HARDING, S. E.; ROLSTAD, B.; MICHAELSEN, T. E.; DIALLO, D.; PAULSEN, B. S. Bioactive pectic polysaccharides from *Glinus oppositifolius* (L.) Aug. DC., a Malian medicinal plant, isolation and partial characterization. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 101, n. 1-3, p. 204-214, 2005.

JONES, D. S.; MEDLICOTT, N. J. Casting solvent controlled release of chlorhexidine from ethylcellulose films prepared by solvent evaporation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 114, n. 2, p. 257-261, 1995.

KFURI, C. R. **Revestimento gastro-resistente em comprimidos de diclofenaco sódico pelo processo de leito de jorro fluidizado**. 2003. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

KIM, I.Y.; SEO, S.J.; MOON, H.S.; YOO, M.K.; PARK, I.Y., KIM, B.C.; CHO, C.S. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. **Biotechnology Advances**, v. 26, n. 1, p. 1-21, 2008.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica**. 4ª. ed. São Paulo: Sarvier, 2006, 1202 p.

LIMA, A. A. N. De. **Desenvolvimento de dispersões sólidas e complexos de inclusão para Benznidazol em formas farmacêuticas sólidas**. 2008. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

LLOYD, L.L.; KENNEDY, J.F.; METHACANON, P.; PATERSON, M.; KNILL, C. J. Carbohydrate polymers as wound management aids. **Carbohydrate Polymers**.v. 37, p. 315-322, 1998.

LOPEZ, F.; VENDITTI, F.; CINELLI, G.; CEGLIE, A. The novel hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) based organogel as reactor for ester synthesis by entrapped *Candida rugosa* lipase. **Process Biochemistry**. v. 41, p. 114-119,2006.

MACHADO, G. O. **Preparação e caracterização de eletrólitos sólidos poliméricos a partir dos derivados de celulose-hidroxietilcelulose e hidroxipropilcelulose**. 2004. 127 f. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade de São Paulo, São Carlos, 2004.

MALI, S.; SAKANAKA, L.S.; YAMASHITA, F.; GROSSMANN, M.V.E. Water sorption and mechanical properties of cassava starch films and their relation to plasticizing effect.**Carbohydrate Polymers**. v. 60, p.283-289, 2005.

MATTA-JUNIOR, M. D. **Caracterização de biofilmes obtidos a partir do amido de ervilha (*Pisum sativum*) associado à goma xantana e glicerol**. 2009.113 f.Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz. Piracicaba, 2009.

MAZZETTO, S.E.; LOMONACO, D.; MELE, G. Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial. **Química Nova**. v.32, p.732-41, 2009.

MENESTRINA, J.M.; IACOMINI, M.; JONES, C.; GORIN, P.A.J. Similarity of monosaccharide, oligosaccharide and polysaccharide structures in gum exsudate of *Anacardium occidentale*.**Phytochemistry**, v. 47, p. 715-721, 1998.

MOURA-NETO, E. **Desenvolvimento de novos materiais à base de Goma do Cajueiro (*Anacardium Occidentale*): Derivados e Microesferas com Gelatina**. 2008. 92f. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

NAIR, L.S.; LAURENCIN, C.T. Biodegradable polymers as biomaterials.**Progress in Polymer Science**, v.32, n.2.p. 762-798, 2007.

OKAMOTO, Y.; SHIBAZAKI, K.; MINAMI, S.; MATSUHASHI, A.; TANIUCA, S.; SHIGEMASA, Y. Evaluation of chitin and chitosan in open wound healing in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**.v. 57, p. 851-854, 1995.

OLAJIDE, O.A.; ADEROGBA, M.A.; ADEDAPO, A.D.A.; MAKINDE, J.M. Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on *in vivo* inflammatory models. **Journal of Ethnopharmacology**, v.95, p.139-142, 2004.

OLIVEIRA, L.S.A.F.; OLIVEIRA, C.S.; MACHADO, A.N.L.; ROSA, F.P. Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. v. 9, p. 37-44, 2010.

OVODOV, I. Polysaccharides of flower plants: structure and physiological activity. **Bioorganicheskaia Khimiia**, v. 24, n. 7, p. 483-501, 1998.

PAIVA, M.G. **Utilização do polissacarídeo da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) em cicatrização experimental**. 2003. 56 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.

PAULA, H. C. B.; SOMBRA, F. M.; CAVALCANTE, R. F.; ABREU, F. O. M. S.; PAULA, R. C. M. Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with *Lippia sidoides* essential oil. **Materials Science and Engineering C**, v. 31, p. 173-178, 2011.

PEREIRA, A. P. V.; VASCONCELOS, W. L.; ORÉFICE, R. L. Novos biomateriais: híbridos orgânico-Inorgânicos bioativos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 9, p. 104-109, 1999.

POSER, G. L. V. Polissacarídeos. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. p.497-504.

REDESCHI, M. C. M. **Preparação e caracterização de filmes a base de xiloglucana extraída de sementes de *Hymenaea courbaril* (Jatobá)**. 2006. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

REID, J. S. G. Carbohydrate metabolism: structural carbohydrates. In: DEY, P. M.; HARBORNE, J. B. **Plant Biochemistry**. Editora: Academic Press, p. 205-236, 1997.

RODRIGUES, J. F.; PAULA, R. C. M.; COSTA, S. M. Métodos de isolamento de gomas naturais: comparação através da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 1, p. 31-36, 1993.

SARUBBO, L. A.; TAKAKI, G. M. de C.; PORTO, A. L. F.; TAMBOURGI, E. B.; OLIVEIRA, L. A. A goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) como sistema inovador de extração líquido-líquido. **Exacta**, São Paulo, v.5, n.1, p. 145-154, 2007.

SEAL, B. L.; OTERO, T. C.; PANITCH, A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. **Materials Science & Engineering**. v. 34, p.147-230, 2001.

SHIGEMASA, Y., MINAMI, S. Applications of chitin and chitosan for biomaterials. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**. v. 13, p. 383-420, 1995.

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

SILVA, T.M.; SANTIAGO, P.O.; PURCENA, L.L.A.; FERNANDES, K.F. Study of the cashew gum polysaccharide for the horseradish peroxidase immobilization – Structural characteristics, stability and recovery. **Materials Science and Engineering C**. v. 30, p. 526-530, 2010.

STEVAN, F.R.; MENESTRINA, J.M.; ABUD, A. P.; IACOMINI, M.; OLIVEIRA, M.B.M. **Biological activities of polysaccharides from cashew gum and palm gum against HeLa cells**. In: XXIXa Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2000, Caxambu. Anais XXIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2000.

TAPIA-BLÁCIDO, D.; SOBRAL, P.J.; MENEGALLI, F.C. Development and characterization of biofilms based on *Amaranth flour*. **Journal of Food Engineering**. v.67, p.215-223, 2005.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

WALTER, R. H. **Polysaccharide association structures in food**. Marcel Dekker, Inc.: Geneva, New York, 1998.

**CAPÍTULO I: Desafios na permeação de fármacos incorporados em sistemas
transdérmicos matriciais**

(Artigo submetido à African Journal of Pharmacy and Pharmacology)

Desafios na permeação de fármacos incorporados em sistemas transdérmicos matriciais

MENDES, R.M.B^{1*}; FIGUEIREDO, K.A¹; LEITE, C.M.S¹; FREITAS, R.M¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Campus Ministro Petrônio Portela, Universidade Federal do Piauí, CEP:64049-550, Teresina, Piauí, Brazil

RESUMO

Sistemas de Liberação Transdérmica de Fármacos (SLTFs) utilizam a pele como via de administração, contudo a principal barreira à permeabilidade desses ativos é o estrato córneo, sendo esse uma limitação à utilização terapêutica desses sistemas. A utilização estratégica de polímeros compatíveis com a matriz, bem como a adição de promotores de permeação na formulação desses sistemas, a fim de incrementar a permeação cutânea de ativos através da barreira da pele, serão abordados nesta revisão. Tendo como base a utilização de palavras-chave, a pesquisa foi realizada nas seguintes bases: PubMed, BVS e Science Direct. Foram selecionadas 62 publicações, tendo como base os critérios prévios de inclusão e adequação ao tema proposto para esta revisão. Os principais desafios e estratégias utilizadas, na permeação de fármacos incorporados em sistemas matriciais, devem ser avaliados durante o desenvolvimento de uma forma que apresente biocompatibilidade, a fim de proporcionar uma adequada biodisponibilidade ao ativo incorporado.

PALAVRAS-CHAVE: Matriz adesiva, Permeação cutânea, Droga, Transdérmicos.

ABSTRACT: Challenges in drug permeation incorporated into matricial transdermal systems

Transdermal delivery systems for drugs (TDSDs) use the skin as a route of administration, though the main barrier to permeation of these actives is the corneum stratum, this being a limitation to the therapeutical use of these systems. The strategic use of polymers compatible with the matrix as well as the addition of permeation enhancers in the formulation of these systems in order to increase the skin permeation of actives through the skin barrier will be discussed in this review. Based on the use of key terms, the survey was conducted in the following databases: PubMed, Science Direct and BVS. 61 publications were selected, based on the previous criteria for inclusion and appropriateness to the theme proposed for this review. The main challenges and strategies used in the permeation of drugs incorporated into matricial systems must be evaluated during the development of a manner that presents biocompatibility, in order to promote adequate bioavailability to the incorporated active.

KEYWORDS: Adhesive Matrix, Cutaneous Permeation, Drug, Transdermal.

INTRODUÇÃO

O sistema transdérmico tem despertado grande interesse da medicina humana, uma vez que alguns fármacos foram desenvolvidos e administrados com sucesso por essa via, sejam esses destinados à absorção local ou sistêmica. Esses sistemas oferecem vantagens significativas sobre outras formas de administração em função da facilidade de aplicação, por não serem invasivos e proporcionarem liberação contínua de determinado fármaco por um período constante e prolongado (AMNUAIKIT et al., 2005).

O desenvolvimento de Sistemas de Liberação Transdérmicos de Fármacos (SLTFs) tem sido focado em formulações que possam atingir uma velocidade constante e desejável de penetração da droga para a circulação sistêmica, especialmente através do emprego de vários polímeros como matrizes ou membranas que controlam a liberação da droga. Por outro lado, a impermeabilidade da pele humana ainda é uma barreira fundamental a ser superada para o uso terapêutico de SLTFs. Embora muitas abordagens tenham sido propostas para superar a principal barreira à absorção transdérmica de drogas – o estrato córneo, as abordagens químicas como a utilização de promotores de permeação podem ser aplicáveis como estratégias na produção de matrizes transdérmicas (EL-LAITHY, 2009).

Os SLTFs incluem vários tipos, como microreservatório, reservatório e de matriz monolítica que controlam a liberação de fármacos. Dentre essas matrizes do tipo monolítica são as mais populares por causa da simplicidade de fabricação. Os sistemas transdérmicos de entrega de droga do tipo monolítico adesivos são constituídos por uma camada de adesivo polimérico, em que o fármaco é diretamente disperso ou carregado em uma forma solubilizada (ZHANG et al., 2009). A matriz adesiva tem várias funções, incluindo aderência à pele, armazenamento da droga, e controle sobre a taxa de liberação, sendo também responsável por direcionar o particionamento da droga no estrato córneo (RHEE et al., 2008). O principal problema relacionado com o desenho de uma matriz monolítica corresponde ao tempo de duração para a liberação do fármaco. Por outro lado, a impermeabilidade da pele humana pode ser o principal problema a ser superado para o uso terapêutico de SLTFs (ZHANG et al., 2009). O estrato córneo é a principal barreira para a absorção de drogas através de sistemas transdérmico (PADULA et al., 2007). Embora muitas abordagens físicas, como iontoforese, ultrassom, e eletroporação tenham sido propostas para superar essa barreira, as abordagens químicas, como a utilização de potenciadores, pode ser a forma mais fácil de preparações de adesivo com esse propósito. No entanto, a miscibilidade de promotores de penetração com a matriz adesiva é um fator

importante para a eficiência dos SLTFs, porque os potenciadores de permeação geralmente afetam a resistência mecânica e as propriedades adesivas da matriz (TRENOR, et al., 2007; TAGHIZADEH; LAHOOTIFARD, 2003). A liberação de um fármaco a partir de uma matriz monolítica segue cinética de primeira ordem, uma vez que é proporcional à concentração de droga dentro do adesivo. Na entrega passiva da droga por um sistema transdérmico, o fármaco pode ser difundido através da pele para a circulação sistêmica passivamente. O gradiente de concentração do fármaco através da pele e a diferença de solubilidade entre o adesivo e a pele são a força motriz para a entrega à superfície da pele (RHEE et al., 2008; ZHANG et al., 2009).

O objetivo deste artigo é apresentar uma revisão integrativa, sobre as principais dificuldades na obtenção de uma formulação farmacêutica tipo matriz adesiva, que visa à incorporação eficaz de fármacos para ação transdérmica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feita uma revisão sistemática realizando uma ampla pesquisa eletrônica da literatura científica utilizando as seguintes palavras-chave de forma conjunta: *Transdérmicos, Matriz adesiva, Permeação cutânea, Droga.*

As bases de dados pesquisadas foram: PubMed, BVS-Literatura Científico-Técnica e Science Direct. A busca por termos livres foi realizada sem o uso de vocabulário controlado (descritores). Com essa estratégia foi obtido um maior número de referências, ampliando a identificação de trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos. Foram inclusos artigos em inglês, espanhol e português publicados no período compreendido entre 2002 a 2012.

Os artigos duplicados foram eliminados, sendo os demais avaliados quanto à elegibilidade, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, pela leitura e análise do título e abstract e o tempo de publicação. Foram excluídos artigos de revisão, capítulos de livros, dissertações, teses, resumos publicados em anais e notícias divulgadas em sites. Artigos originais completos e disponíveis na internet, que de alguma forma contemplaram a resposta da seguinte pergunta “Quais as dificuldades na obtenção de uma formulação farmacêutica que visa à incorporação de fármacos para ação transdérmica?” foram inclusos nessa revisão. Dessa forma foi utilizada como tema geral de busca: as dificuldades na permeação de fármacos incorporados em matrizes transdérmicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de busca para as palavras-chave utilizadas, estão dispostos na **Tabela 1**. Foram resgatados 203 artigos, que após a eliminação dos documentos duplicados e reavaliação quanto aos critérios de inclusão foi reduzido ao número de 61 artigos como estudos elegíveis para a revisão sistemática.

Tabela 1. Resultado de busca sistemática em base de dados.

Bases de Busca	Palavras-chave	Artigos encontrados	Fora do Tema	Artigos repetidos	Não atende aos critérios de inclusão	Números de artigos selecionados
Pubmed	transdermal, adhesive matrix, cutaneous permeation and drug	35	1	-	10	24
BVS	transdermal, adhesive matrix, cutaneous permeation and drug	30	-	28	1	1
Science Direct	transdermal, adhesive matrix, cutaneous permeation and drug	138	67	2	33	36
Total		203	68	30	44	61

Fármacos incorporados em sistemas transdérmicos

O desenvolvimento de sistemas de administração transdérmica tem sido baseado na formulação que pode atingir um fluxo constante do fármaco através da pele, com uma membrana polimérica que controla a liberação da droga. Dessa forma, vários polímeros naturais e sintéticos são propostos na formulação de sistemas transdérmicos (**Tabela 2**).

Tabela 2. Várias drogas incorporadas em sistemas de liberação transdérmica.

N	Droga	Classe terapêutica	Polímero	Promotor	Inferências	Referências
1	Testosterona	Hormônio	Reação depoliol e isocianatodepoliuretano	N,N-dietil-m-toluamida (DEET)elimoneno(L)	O fluxo através de membranas biológicas com a formulação com maior concentração de DEET e menor concentração de L foi comparável à do produto comercial, Testopatch®	GANSEN; DITTTGEN, 2012
2	Ondansetrona	Antiemético	Acrilatos	Ácido oléico e dietanolamida de ácido láurico	Os promotores utilizados melhoraram significativamente os parâmetros de permeabilidade e constatou-se que a mistura destes é mais eficaz do que quando utilizados isoladamente	SWAIN, et al., 2010
3	Progesterona	Hormônio	Quitosana- ácido glicólico	-	Sistema apresentou melhores características adesivas e maior permeação da droga quando comparado com o sistema quitosana-EDTA e carragenina.	KÄHLIG, et al., 2009
4	Pentazocina	Opióide	Duro -Tak(87-9301, 87-2677, 87-201A, 87-2196, 87-2852)	Miristato de isopropilo (IPM)eglicerilmonocaprilato(GEFA-C (8)	A maior taxa de permeação na pele foi obtida quando 30% de fármaco foi incorporado em Duro-Tak 87-9301 IPM com 10% e 5% GEFA-C (8)	FURUSHI, et al., 2008
5	Formoterol	Antiasmático	Etileno-acetato de vinilo (EVA) e éster de glicerol	L-mentol	A administração percutânea foi eficaz no controle da asma em animais experimentais	KAKUBARI, et al., 2006
6	Lidocaína	Anestésico local	PVP, Plastoid E35H	-	Boa permeação através de membranas biológicas (pele de orelha de coelho)	PADULA, et al., 2007
7	Triclosan	Antisséptico e antiacne	Poliacrilato de sódio e Carboximetilcelulose sódica	Transcutol	Apresentou boa atividade antibacteriana (triclosan 0,05% p/p) sobre <i>Propionibacterium acnes</i> .	LEE, KIM, HWANG, 2003
8	Ibuprofeno	Anti-inflamatório	Polivinilpirrolidona e D,L – ácido láctico	-	Apresentou maior biodisponibilidade da droga em relação à matriz adesiva com adesivo de acrilato e borracha natural.	ZHANG, et al., 2009
9	Ácido ascórbico	Vitamina	Duro-Tak 87-2979	Poli (etileno-glicol)- α -ciclodextrina	Aumento da liberação do ácido ascórbico da matriz adesiva, além de aumentar sua estabilidade	DAVARAN, et al., 2006
10	Piroxicam	Antiinflamatório	Acrilatos	Vários	O piroxicam na forma de sal de trietanolamina apresentou maior fluxo quando utilizado o promotor Crovol® PK40	CHEONG, CHOI, 2003

Várias propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacológicas das drogas, podem ser consideradas para o desenvolvimento de sistemas de liberação transdérmica (ELSHAFEEY et al., 2012). Devido à permeabilidade limitada da pele, a droga tem que ser entregue transdermicamente por difusão passiva, o que é limitado por várias restrições substanciais. A administração transdérmica é limitada às drogas utilizadas em doses baixas, com lipofilicidade e solubilidade adequada no veículo (CSÓKA et al., 2007). A **Tabela 2** apresenta alguns fármacos utilizados em sistemas de liberação transdérmica.

Na **Tabela 3** estão dispostas algumas classes de promotores de permeação e o respectivo mecanismo pelo qual promovem incremento da permeabilidade cutânea de fármacos.

Tabela 3. Explorando a eficiência dos promotores de permeação.

N.	Promotor de permeação	Mecanismos	Inferências	Referências
1	Terpenos	Perturbação do domínio lipídico intercelular	Incremento da permeabilidade de cloridrato de verapamil em patches transdérmicos	GÜNGÖR et al., 2008
2	Ácidos graxos	Ruptura das camadas lipídicas	Aumento da liberação transdérmica de dopenezila	CHOI et al., 2011
3	Quitosana	Fluidização dos lipídios estruturais do EC ou aumento do teor de água na pele	Incremento da permeabilidade	HE et al., 2009
4	DMSO	Alteração de forma reversível da configuração da estrutura de proteínas do EC.	Facilitador de penetração na entrega de cloridrato de labetalol	ZAFAR et al., 2010
5	Ciclodextrinas	Aumentam a superfície da barreira biológica.	Aumento da permeabilidade. Testes <i>in vitro</i> .	LOFTSSON et al., 2007
6	DDAK ^a	Aumenta a atividade termodinâmica e o coeficiente de distribuição EC/veículo	Incremento da liberação transdérmica de adefovir	VÁVROVÁ et al., 2008
7	Padimato (PO) e propilenoglicol (PG)	Perturbações da organização lipídica intercelular dentro do EC	Aumento da biodisponibilidade de testosterona por efeito combinatório	NICOLAZZO et al., 2005

Legenda: a - 6-dimetil éster do ácido dodec

Promotores de permeação

São compostos que promovem a permeabilidade de um composto pretendido, ao alterar a resistente barreira da pele. Os promotores de permeação são incorporados numa formulação para melhorar a difusividade e a solubilidade de fármacos através da pele, ao reduzir reversivelmente a barreira da pele. Assim, permite que o fármaco penetre nos tecidos viáveis e entre na circulação sistêmica (SHIN et al., 2005).

Propriedades desejáveis para promotores de permeação que atuam dentro da pele devem ser: não-irritante, não-sensibilizante, não-fototóxica, e não-comedogênico. Idealmente devem ter um início de ação rápida com duração de efeito previsível e reprodutível; não ter atividade farmacológica no corpo, não devendo se ligar aos sítios-alvos. Devem ainda apresentar compatibilidade com formulação e componentes do sistema; ser inodoro, insípido, incolor e cosmeticamente aceitável, bem como apresentar um parâmetro de solubilidade semelhante ao apresentado pela pele (KARANDE;MITRAGOTRI, 2009).

Várias substâncias, naturais ou sintéticas, são utilizadas como promotores de permeação, dentre estas: Ácidos graxos, Terpenos, Quitosana, Ciclodextrinas, Transcutol, DMSO.

Influência dos promotores de permeação na estrutura do estrato córneo

A conhecida propriedade de resistência à difusão do estrato córneo (EC) reside em uma complexa interação de componentes lipídicos e protéicos em que vias bastante distintas de penetração, hidrofílicas e lipofílicas, são criadas. A compreensão da composição e a função do EC nos últimos anos têm resultado numa ampla gama de potenciadores a serem testados quanto à sua capacidade em facilitar a permeação melhorada da barreira da pele quando co-administrados com fármacos. A ordem bioquímica das matrizes lipídicas intercelulares do EC ou o ambiente queratinizado dos corneócitos é alterado para permitir a penetração de compostos a uma velocidade adequada para o local da ação desejada. Os três principais mecanismos de incremento são: a) interação com lípidos intercelulares, b) interações com a queratina intracelular e c) a penetração de grandes quantidades de intensificadores ou os chamados co-solventes para o EC com uma conseqüente melhoria da capacidade de dissolução da barreira para fármacos e ou co-promotores. Alguns dos exemplos de clássicos potenciadores utilizados envolvem várias classes que incluem água, alcoóis, hidrocarbonetos, amins ácidas, amidas, ésteres,

terpenos surfactantes, terpenóides e óleos essenciais, sulfóxidos, lipídios e derivados, ciclodextrinas e quitosana e seus derivados (KARANDE;MITRAGOTRI, 2009).

Terpenos

Os terpenos, especificamente mono e sesquiterpenos, são naturalmente encontrados na composição de óleos voláteis, sendo considerados como potenciadores de permeação clinicamente aceitos pela alta capacidade percutânea, efeito reversível sobre os lípidos do estrato córneo e baixa irritação cutânea quando em baixas concentrações (1-5%). Além disso, foi atribuído aos terpenos um aumento da permeabilidade da pele de um certo número de drogas, podendo, portanto, serem usados como potenciadores de penetração para o aumento da permeabilidade de diversos fármacos (KRISHNAIAH et al., 2002; KRISHNAIAH et al., 2003; KRISHNAIAH et al., 2005; GÜNGÖR et al., 2008).

Em um estudo clínico realizado, foi sugerido que o sistema transdérmico produzido com nerolidol 10% v/v, como promotor da permeação cutânea de nicorandil, resultou em flutuações mínimas das concentrações plasmáticas, durante o período de tempo predeterminado. O nerolidol parece melhorar a permeabilidade através da pele devido à sua estrutura anfifílica. O mecanismo de ação do nerolidol foi explicado por este aumentar a difusividade da droga no estrato córneo através de uma perturbação nas bicamadas lipídicas intercelulares. Experimentos utilizando técnicas de calorimetria diferencial exploratória no estrato córneo têm mostrado que terpenos perturbam as bicamadas lipídicas aumentando, assim, a sua permeabilidade (KRISHNAIAH et al., 2005). Dessa forma, através do referido mecanismo de ação, os promotores de permeação dessa classe auxiliam em uma das principais dificuldades na obtenção de uma formulação farmacêutica que visa à incorporação de fármacos para ação transdérmica, a barreira lipídica.

Quitosana

Poucos estudos têm reportado a respeito da potencial promoção de permeação cutânea em formulações transdérmicas para a quitosana e seus derivados. Embora a composição da quitosana seja muito diferente daquela de células epiteliais, que é composta por células queratinizadas mortas, o estrato córneo também tem cargas negativas fixas na junção entre as células, que são semelhantes aos encontrados em células epiteliais (THANOU et al., 2000). Portanto, é razoável especular que a quitosana e seus derivados podem ser potenciais promotores de penetração transdérmica eficazes em sistemas de liberação transdérmica de drogas.

Estudos, realizados *in vitro* e *in vivo*, sobre os mecanismos de quitosana e seus derivados utilizados como potenciadores de permeação transdérmica, revelaram que a quitosana e seus derivados podem alterar significativamente a estrutura secundária da queratina, aumentar o teor de água estrato córneo, diminuir o potencial da membrana da célula e aumentar a fluidez da membrana celular em vários graus (HE et al., 2009). No mesmo ano um estudo relatou que a quitosana parece interagir com cargas negativas na pele para melhorar a difusão da droga para as camadas mais profundas da pele (TAVEIRA et al., 2009).

Dimetil sulfóxido (DMSO)

Em estudo no qual a eficácia dos potenciadores da permeação utilizados, foi atestada por meio da determinação do fator de melhoria de cada potenciador, o DMSO apresentou o melhor fator encontrado quando comparado com óleo de terebintina, óleo de pinho, 2-pirrolidona, e mentol. O aumento do coeficiente de permeabilidade, com 5% de DMSO foi aproximadamente 17% e foi certificado como o mais eficaz promotor de penetração. Ainda segundo tal estudo, o DMSO aumentou a permeabilidade do cloridrato de labetalol na pele, por uma das seguintes abordagens: alteração de forma reversível da configuração da estrutura de proteínas do estrato córneo ou através do aumento da atividade termodinâmica do fármaco (ZAFAR et al., 2010).

Ciclodextrinas

Acredita-se que as ciclodextrinas (CDs) atuem como carreadores de substâncias lipofílicas complexadas em solução, por torná-las mais disponíveis na superfície cutânea, uma vez que a dissolução de substâncias insolúveis é um pré-requisito para sua penetração e/ou absorção. Ao agir como carreadores acabam por incrementar a penetração de diversos fármacos lipofílicos. Além disso, outra hipótese levantada é que as CDs sejam capazes de complexar o colesterol presente nas membranas biológicas, já que são capazes de interagir com alguns componentes lipofílicos da pele (XAVIER, 2006).

Alguns investigadores têm mostrado que as ciclodextrinas podem aumentar a permeabilidade das drogas através da pele, quer permeando através da barreira ou pela extração de algum componente lipofílico da barreira, como colesterol e fosfolípidios. No entanto, uma vez que o fluxo de fármaco através da pele é reduzido quando há excesso nas concentrações de ciclodextrina, não é provável que o principal mecanismo da ciclodextrina na entrega transdérmica de drogas seja o rompimento da barreira da pele. As ciclodextrinas

funcionam como verdadeiros carreadores, transportando a droga da fase doadora através da barreira aquosa na qual ela sofre partição dentro da porção lipofílica da pele. O incremento de permeação de fármacos pela ciclodextrina pode ser aumentado pela adição de polímeros solúveis em água ou potenciadores de adsorção (LOFTSSON et al., 2007).

Em estudo sobre o efeito promotor de beta-ciclodextrinas modificadas na permeação *in vitro* do estradiol, os resultados sugerem que o efeito promotor das ciclodextrinas no fluxo de estradiol pode ser descrito principalmente como aumento da disponibilidade de fármaco na superfície da pele devido à complexação. Além disso, a formação de um significativo reservatório do hormônio no estrato córneo torna a complexação com a hidroxipropil-b-ciclodextrina (HP-b-CD) uma estratégia interessante para liberação transdérmica do estradiol (DE PAULA et al., 2007).

CONCLUSÃO

A fim de superar os problemas associados com a tradicional via de administração (oral), os sistemas transdérmicos de entrega de drogas surgem com uma via alternativa, focando principalmente na facilidade de acesso e adesão do paciente. No entanto, a entrega eficiente de drogas a partir dos sistemas matriciais, depende, dentre outros fatores, da função de cada um dos componentes desse sistema - camada de suporte, revestimento de liberação, polímeros utilizados e promotores de permeação. Dependendo das características da droga a ser incorporada, estratégias de compatibilidade entre os polímeros da matriz e as substâncias utilizadas para a promoção da permeação cutânea, são necessárias ao desenvolvimento de uma forma que apresente biocompatibilidade e ausência de irritabilidade ao meio aplicado.

Novos produtos já aprovados pelos órgãos regulatórios, com bioativos destinados ao tratamento de hipertensão, distúrbios hormonais, dor intensa, dependência de nicotina, entre outros, estão ganhando cada vez mais popularidade no mundo todo, e, portanto, são considerados como uma tecnologia promissora. Dessa forma, é necessário o amadurecimento de estratégias tecnológicas aplicadas ao desenvolvimento desses sistemas, a fim de ultrapassar as barreiras da pele na entrega de fármacos que atinjam uma liberação adequada e níveis plasmáticos constantes. Com vista a proporcionar uma reunião das principais dificuldades e desafios na permeação de fármacos, nossa revisão demonstra as

principais classes e mecanismos de compostos que podem ser adicionados aos sistemas matriciais, como estratégia na superação desses desafios.

REFERÊNCIAS

AMNUAIKIT, C.; IKEUCHI, I.; OGAWARA, K.; HIGAKI, K.; KIMURA, T. Skin permeation of propranolol from polymeric film containing terpene enhancers for transdermal use. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 289, p. 167-178, 2005.

CHEONG, H.A.; CHOI, H.K. Effect of ethanolamine salts and enhancers on the percutaneous absorption of piroxicam from a pressure sensitive adhesive matrix, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 18, p. 149-153, 2003.

CHOI, J.; CHOI, M.; CHONG, S.; CHUNG, S.; SHIM, C.; KIM, D. Effect of fatty acids on the transdermal delivery of donepezil: *in vitro* and *in vivo* evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 422, p. 83-90, 2011.

CSÓKA G, MARTON S, ZELKO R, OTOMO N, ANTAL I. Application of sucrose fatty acid esters in transdermal therapeutic systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 65, p. 233-237, 2007.

DAVARAN, S.; HANAEE, J.; RASHIDI, M.R.; VALIOLAH, F.; HASHEMI, M. Influence of poly (ethylene glycol)- α -cyclodextrin complexes on stabilization and transdermal permeation of ascorbic acid. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**. v. 78, p. 590-594, 2006.

DE PAULA, D.; OLIVEIRA, D.C.R.; TEDESCO, A.C.; BENTLEY, M.V.L.B. Efeito promotor de beta-ciclodextrinas modificadas na permeação *in vitro* do estradiol. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 43, p. 111-120, 2007.

EL-LAITHY, H. M. Novel transdermal delivery of Timolol maleate using sugar esters: preclinical and clinical studies. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics**. v. 72, p. 239-245, 2009.

ELSHAFEEY, A.H.; HAMZA, Y.E.; AMIN, S.Y.; ZIA, H. *In vitro* transdermal permeation of fenoterol hydrobromide. **Journal of Advanced Research**. v. 3, p. 125-132, 2012.

FURUISHI, T.; IO, T.; FUKAMI, T.; SUZUKI, T.; TOMONO, K. Formulation and *in vitro* evaluation of pentazocine transdermal delivery system. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. v 31, p. 1439-1443, 2008.

GANSEN, P.; DITTGEN, M. Polyurethanes as self adhesive matrix for the transdermal drug delivery of testosterone. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 38 p. 597-602, 2012.

GÜNGÖR, S.; BEKTAS, A.; ALP, F.I.; UYDES-DOGAN, S.; OZDEMIR, O.; ARAMAN, A.; OZSOY, Y. Matrix-Type Transdermal Patches of Verapamil Hydrochloride: *In Vitro* Permeation Studies Through Excised Rat Skin and Pharmacodynamic Evaluation in Rats. **Pharmaceutical Development and Technology**. v. 13, p. 283-289, 2008.

HE, W.; GUO, X.; XIAO, L.; FENG, M. Study on the mechanisms of chitosan and its derivatives used as transdermal penetration enhancers. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 382, p. 234-243, 2009.

KÄHLIG, H.; HASANOVIC, A.; BIRUSS, B.; HÖLLER, S.; GRIM, J.; VALENTA, C. Chitosan-glycolic acid: a possible matrix for progesterone delivery into skin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 35, p. 997-1002, 2009.

KAKUBARI, I.; SHINKAI, N.; KAWAKAMI, J.; URUNO, A.; TAKAYASU, T.; YAMAUCHI, H.; TAKAYAMA, S.; TAKAYAMA, K. Formulation and evaluation of ethylene-vinyl acetate copolymer matrix patches containing formoterol fumarate. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. v. 29, p. 513-516, 2006.

KARANDE, P.; MITRAGOTRI, S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**. v. 1788, p. 2362-2373, 2009.

KRISHNAIAH, Y.S.R.; AL-SAIDAN, S.M.; CHANDRASEKHAR, D.V.; SATYANARAYANA, V. Bioavailability of nerodilol-based transdermal therapeutic system of nicorandil in human volunteers. **Journal of Controlled Release**. v. 106, p. 111-122, 2005.

KRISHNAIAH, Y.S.R.; SATYANARAYANA, V.; BHASKAR, P. Influence of limonene on the bioavailability of nicardipine hydrochloride from membrane-moderated transdermal therapeutic systems in human volunteers. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 247, p. 91-102, 2002.

KRISHNAIAH, Y.S.R.; SATYANARAYANA, V.; BHASKAR, P. Influence of menthol and pressure-sensitive adhesives on the *in vivo* performance of membrane-moderated transdermal therapeutic system of nicardipine hydrochloride in human volunteers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 55, p. 329-337, 2003.

KRISHNAIAH, Y.S.R.; SATYANARAYANA, V.; KARTHIKEYAN, R.S. Penetration enhancing effect of menthol on the percutaneous flux of nicardipine hydrochloride through excised rat epidermis from hydroxypropyl cellulose gels. **Pharmaceutical Development and Technology**. v. 7, p. 305-315, 2002.

LEE, T.W.; KIM, J.C., HWANG, S.J. Hydrogel patches containing Triclosan for acne treatment. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 56, p. 407-412, 2003.

LOFTSSON, T.; VOGENSEN, S.B.; BREWSTER, M.E.; KONRÁÐSDÓTTIR, F. Effects of cyclodextrins on drug delivery through biological membranes. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 96, p. 2532-2546, 2007.

NICOLAZZO, J.A.; MORGAN, T.M.; REED, B.L.; FINNIN, B.C. Synergistic enhancement of testosterone transdermal delivery. **Journal of Controlled Release**. v. 103, p. 577-585, 2005.

PADULA, C.; NICOLI, S.; COLOMBO, P.; SANTI, P. Single-layer transdermal film containing lidocaine: modulation of drug release. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics**. v. 66, p. 422-428, 2007.

RHEE, Y.S.; KWON, S.Y.; PARK, C.W.; CHOI, N.Y.; BYUN, W.J.; CHI, S.C.; PARK, E.S. Characterization of monolithic matrix patch system containing tulobuterol. **Archives Pharmacol Research**. v. 31, p. 1029-1034, 2008.

SHIN, S.C.; KIM, H.J.; OH, I.J.; CHO, C.W.; YANG, K.H. Development of tretinoin gels for enhanced transdermal delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 60, p. 67-71, 2005.

SWAIN, K.; PATTNAIK, S.; SAHU, S.C.; PATNAIK, K.K.; MALLICK, S. Drug in adhesive type transdermal matrix systems of ondansetron hydrochloride: optimization of permeation pattern using response surface methodology. **Journal of Drug Targeting**. v. 18, p. 106-114, 2010.

TAGHIZADEH, S.M.; LAHOOTIFARD, F. Effect of different skin permeation enhancers on peel strength of an acrylic PSA. **Journal of Applied Polymer Science**. v. 90, p. 2987-2991, 2003.

TAVEIRA, S.F.; NOMIZO, A.; LOPEZ, R.F.V. Effect of the iontophoresis of a chitosan gel on doxorubicin skin penetration and cytotoxicity. **Journal of Controlled Release**. v. 134, p. 35-40, 2009.

THANOU, M.M.; KOTZÉ, A.F.; SCHARRINGHAUSEN, S.; LUEBEN, H.L.; DE BOER, A.G.; VERHOEF, J.C.; JUNGINGER, H.E. Effect of degree of quaternization of N-trimethyl chitosan chloride for enhanced transport of hydrophilic compounds across intestinal Caco-2 cell monolayers. **Journal of Controlled Release**. v. 64, p. 15-25, 2000.

TRENOR, S.R.; SUGGS, A.E.; LOVE, B.J. Influence of penetration enhancers on the thermomechanical properties and peel strength of a poly (isobutylene) pressure sensitive adhesive. **Journal of Materials Science Letters**. v. 21, p. 1321-1323, 2002.

VÁVROVÁ, K.; LORENKOVÁ, K.; NOVOTNÝ, J.; HOLÝ, A.; HRABÁLEK, A. Permeation enhancer dodecyl 6-(dimethylamino) hexanoate increases transdermal and topical delivery of adefovir: Influence of pH, ion-pairing and skin species. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 70, p. 901-907, 2008.

XAVIER, C.R. **Associação da isoflavona genisteína com β -ciclodextrina: avaliação da penetração cutânea.** 2006. 149 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

ZAFAR, S.; ASGAR, A.; MOHAMMED, A.; ABDUL, A. Transdermal drug delivery of labetalol hydrochloride: Feasibility and effect of penetration enhancers. **Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences.** v. 2, p. 321-324, 2010.

ZHANG, J.; LIU, Z.; DU, H.; ZENG, Y.; DENG, L.; XING, J.; DONG, A. A novel hydrophilic adhesive matrix with self-enhancement for drug percutaneous permeation through rat skin. **Pharmaceutical Research.** v. 26, p. 1398-1406, 2009.

CAPÍTULO II: Uso de blendas poliméricas como sistema de vetorização de fármacos para cicatrização: Prospecção Tecnológica

(Artigo submetido à Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias)

Uso de blendas poliméricas como sistema de vetorização de fármacos para cicatrização: Prospecção Tecnológica

Rosana Mírian Barros Mendes¹, Keylla da Conceição Machado¹, Kátia da Conceição Machado¹, Rivelilson Mendes de Freitas¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

*rosanamyryan@hotmail.com

RESUMO

Os biopolímeros, materiais poliméricos de origem natural ou sintética, são usados para aplicações biomédicas. Dentre o universo de aplicabilidades referentes a biomateriais poliméricos, a engenharia tecidual está apresentada como grande investidora de pesquisas que venham a desenvolver meios que estimulem a regeneração de lesões cutâneas. O objetivo dessa pesquisa foi realizar uma prospecção tecnológica sobre o uso de blendas poliméricas para cicatrização, realizando uma busca nos pedidos de patente nos depósitos de pedidos de patentes nacionais e internacionais. A prospecção foi realizada tendo como base os pedidos de patente depositados no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, no European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization (WIPO). Após a prospecção foi constatado apenas uma patente de 2014 com a seção C08 (Química; Metalurgia) e a A61K (Necessidades Humanas). Até o presente momento existe um número inexpressivo de patentes associados a blendas poliméricas e cicatrização, nos bancos de dados analisados, porém quando separados esses termos assumem uma quantidade significativa. Assim, foi possível concluir que existe carência de patentes e estudos científicos sobre esta associação, sendo necessário mais pesquisas sobre o tema.

PALAVRAS-CHAVE: Blendas Poliméricas; Prospecção Tecnológica; Cicatrização.

**ABSTRACT: Use of polymer blends as vectoring system drugs for healing:
Technological Forecasting**

The biopolymers, polymeric materials of natural origin or synthetic, are used for biomedical applications. Among the universe of applicability relating to polymeric biomaterials, tissue engineering is presented as a major investor in research that will develop ways to stimulate the regeneration of skin lesions. The objective of this research was to conduct a survey on the use of technology polymer blends for healing, performing a search for patent applications in the filings of domestic and international patents. Prospecting was carried out based on the patent applications filed in the database of the National Institute of Industrial Property (INPI) of Brazil, the European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) and the World Intellectual Property Organization (WIPO). After prospecting was found only in 2014 with the rank of section C08 (Chemical, Metallurgy) and A61K (Human Needs). To date there are a number of patents associated with deadpan polymer blends and healing, we analyzed databases, but when separated these terms take on a significant amount. Thus, it was concluded that there is a lack of patents and scientific studies on this association, requiring more research on the topic.

KEYWORDS: Polymer Blends; Technological Forecasting; healing.

INTRODUÇÃO

As feridas resultam de uma ruptura da integridade cutânea. A cicatrização de feridas é um processo dinâmico que inclui vários níveis de organização temporal ou sequencial e funcional, envolvendo as interações entre as células e sistemas mensageiros (LAUREANO; RODRIGUES, 2011). A reestruturação do tecido constitui um mecanismo complexo, provocando intensas pesquisas nos últimos anos para produtos que auxiliem na cicatrização (COELHO et al., 2010).

A cicatrização de feridas consiste na substituição de tecido destruído por um revitalizado, sendo geralmente o tecido de colágeno. Assim, a cicatrização não é um fenômeno isolado, único, mas o produto da resposta integrada de vários tipos de células à lesão (PRABHU; SUBBA RAO; RAO, 2013). O produto de escolha para o tratamento de feridas deve apresentar atividade antimicrobiana contra o agente infectante, e contribuir para a cicatrização da lesão. Nesse sentido, deve ser considerado que esses tecidos fornecem nutrientes para multiplicação bacteriana, favorecendo a instalação da infecção e retardo da cicatrização (BAJAY, 2001).

Um importante aspecto é a tendência mundial pela busca de produtos que não causem impacto negativo ao meio ambiente. Neste sentido, esforços têm sido investidos no estudo de dispersões poliméricas aquosas em substituição às orgânicas, para uso farmacêutico. Formulações poliméricas à base de água e polímeros sólidos redispersíveis em água vêm ganhando espaço no mercado de excipientes (RIOS, 2005).

Os biopolímeros, materiais poliméricos de origem natural ou sintética, são usados para aplicações biomédicas. Em sua maioria, eles são biodegradáveis, o que os tornam mais atrativos do que os biomateriais tradicionais, os quais apresentam problemas de biocompatibilidade e biodegradabilidade, quando implantados por longos períodos de tempo (NAIR; LAURENCIN, 2007).

Dentre o universo de aplicabilidades referentes a biomateriais poliméricos, a engenharia tecidual é apresentada como grande investidora de pesquisas que venham a desenvolver meios que estimulem a regeneração de lesões cutâneas (KIM et al., 2000). Apesar de existir grande número de produtos disponíveis para o tratamento, ainda buscam-se substâncias tópicas com este propósito, tanto pela necessidade de ampliação do arsenal terapêutico, quanto pela existência de controvérsias sobre o tratamento (FERREIRA et al., 2003).

Quando se mistura um polímero com outro polímero é observado a produção de uma película que combina suas diferentes características. Esta membrana denominada blenda polimérica detém propriedades intermediárias superiores aos compostos de partida (MIURA et al., 1999; GRIFFITH, 2000). Blendas de dois ou mais polissacarídeos têm sido utilizadas em novos sistemas inovadores baseados em polímeros sintéticos ou naturais, em hidrogéis, em polímeros biodegradáveis ou não, em polímeros bioadesivos, entre outros, visando à liberação de fármacos (GUSE et al., 2006; HOFFMAN, 2008).

Esses biopolímeros, ao fazerem parte de uma blenda como matriz para contato com o tecido natural, desempenham papel ativo na cura de feridas, propiciando a formação de um novo tecido (PLEWA, 2011). Suas propriedades de biocompatibilidade e biodegradabilidade, tornam esses materiais interessantes para a produção de hidrocolóides, géis e membranas para cicatrização de afecções na pele, dentre elas, as queimaduras e ulcerações dérmicas (DANTAS et al., 2011).

Nesse contexto, o objetivo central dessa pesquisa foi realizar uma prospecção tecnológica sobre o uso de blendas poliméricas para cicatrização, realizando uma busca nos pedidos de patente em nível nacional e internacional.

METODOLOGIA

A prospecção foi realizada tendo como base os pedidos de patente depositados no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil, no *European Patent Office* (EPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO). O foco da pesquisa foi o uso de blendas poliméricas para cicatrização. Foram utilizadas como palavras chaves os termos *Polymer Blends* ou Blendas Poliméricas, *Healing* ou Cicatrização e *Polymer blends and healing* ou Blendas poliméricas e cicatrização. Os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, enquanto que os termos em português foram utilizados para a busca de documentos em base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no “título” e “resumo”.

A pesquisa foi realizada no mês de junho de 2013 e foram analisados todos os pedidos de patente existentes sobre o tema proposto até o presente momento considerando a Classificação Internacional de Patentes (CIP) quanto a classe, o ano e país de depósito.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prospecção tecnológica é utilizada como ferramenta para a verificação das tendências tecnológicas, revelando as potencialidades, evolução e características do setor. Por meio do monitoramento é possível descrever um panorama da produção tecnológica no segmento, evitando dispêndios desnecessários das entidades investidoras bem como apontando os caminhos promissores para a pesquisa (COATES et al., 2001).

Inicialmente, foi realizada a análise das palavras-chaves e suas associações, considerando o número de pedidos de patentes depositados por base de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 1).

Tabela 1. Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases da INPI, EPO, USPTO e WIPO.

<i>Palavras-chave</i>	<i>INPI</i>	<i>EPO</i>	<i>USPTO</i>	<i>WIPO</i>
<i>Polymer Blends ou Blendas Poliméricas</i>	17	3.495	554	2.454
<i>Healing ou Cicatrização</i>	221	24.757	3.456	192.582
<i>Polymer blends and healing ou Blendas poliméricas e cicatrização</i>	0	1	0	0

Na base de dados INPI, foi verificado nos campos de título e resumo apenas 17 patentes referente ao termo *Polymer Blends* ou *Blendas Poliméricas*, quando relacionado ao termo *Healing* ou *Cicatrização* foram observadas 221 patentes, ao associar os termos em associado *Polymer blends and healing* ou *Blendas poliméricas e cicatrização* não foi encontrada nenhuma patente. Foi observado que esta base de dados teve um menor número de patentes com relação as palavras chaves separadas em comparação com os outros bancos de dados analisados, comprovando que no Brasil não há um grande número de patentes relacionadas ao assunto proposto.

Na base de dados EPO, no campo resumo, foram detectadas 3.495 patentes com o termo *Polymer Blends* ou *Blendas Poliméricas*, quando utilizado o termo *Healing* ou *Cicatrização* foram encontradas 24.757, entretanto quando conectados os ambos termos (*Polymer blends and healing* ou *Blendas poliméricas e cicatrização*) foi identificado

apenas 01 patente. Esta base de dados foi a que mais apresentou quantidade de patentes relacionadas a blendas poliméricas ou *Polymer Blends*.

Foram encontradas nos campos de título e resumo 554 com o termo *Polymer Blends* ou Blendas Poliméricas na base de dados USPTO na busca com o termo *Healing* ou Cicatrização foram identificadas 3456 patentes e quando confrontados esses dois termos não foi detectada nenhuma patente.

Na base de dados WIPO no campo resumo foram verificadas 2454 patentes relacionadas ao termo *Polymer Blends* ou Blendas Poliméricas, no termo *Healing* ou Cicatrização foram encontradas 192.582 patentes. Entretanto quando associados *Polymer blends and healing* ou Blendas poliméricas e cicatrização não foi detectada nenhuma patente. Constatando que a base de dados Mundial teve o maior número de patentes relacionado a Cicatrização ou *Healing*, comprovando ser um tema de grande relevância em todo mundo.

Depósitos de patente na base do EPO

De acordo com a análise dos resultados da Tabela 1 foi encontrada apenas uma patente quando associado os dois termos *Polymer blends and healing* ou blendas poliméricas e cicatrização depositadas no banco de patentes europeu (EPO) sendo o ano de depósito 2004, tendo como país de origem os Estados Unidos.

A classificação representa todo o conhecimento que possa ser considerado apropriado ao campo de patentes de invenção. Na consulta da Classificação Internacional de Patentes (CIP) foi constatado que a única patente referente ao tema proposto pertence a duas classes, sendo estas a C08 e A61K.

A seção C08 (Química; Metalurgia) é a que abrange compostos macromoleculares orgânicos, sua preparação ou seu processamento químico e composições baseadas nos mesmo. A seção A61K (Necessidades Humanas) também encontrada, envolve patentes relacionadas a finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

É possível perceber que há uma escassez de pesquisas que descrevem o uso de blendas poliméricas na cicatrização, sendo comprovado pela quantidade de patentes registradas. Todavia, estudos científicos sobre esse tema são fundamentais, tendo em vista a promissora utilização de polímeros naturais como biomateriais (GIL; FERREIRA, 2006).

CONCLUSÃO

Levando em consideração os resultados alcançados, foi possível constatar que até o presente momento existe um número inexpressivo de patentes associados a blendas poliméricas e cicatrização, nos bancos de dados analisados. Porém, quando separados esses termos há uma quantidade significativa de patentes registradas.

Através da análise dos dados apresentados nesta prospecção foi possível concluir que há uma carência de patentes e estudos científicos sobre o tema. Desta forma são necessárias pesquisas relacionadas com esta associação, visto que o uso de blendas poliméricas têm se mostrado uma excelente alternativa, uma vez que detém propriedades intermediárias que podem ser moldadas, possibilitando a obtenção de materiais poliméricos para aplicação na engenharia tecidual, principalmente na cicatrização de lesões cutâneas, comuns na população.

REFERÊNCIAS

BAJAY, H.M. **Registro da evolução de feridas: elaboração e aplicabilidade de um instrumento**. 2001. 110 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Campinas, São Paulo, 2001.

COATES, V.; FAROOQUE, M.; KLAVANS, R.; LAPID, K.; LINSTONE, H. A; PISTORIUS, C.; PORTER, A. L. On the future of technological foresight. **Journal of Technological Forecasting and Social Change**, v. 67, p. 1-17, 2001.

COELHO, J.M; ANTONIOLLI, A.B; SILVA, D.N; CARVALHO, T.M.M.B; PONTES, E.R.J.C.P; ODASHIRO, A.N. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 37, p. 45-51, 2010.

DANTAS, M. D. M.; CAVALCANTE, D. R. R.; ARAUJO, F. E. N.; BARRETTO, S. R.; ACIOLE, G. T. S.; PINEHIRO, A. L. B.; RIBEIRO, M. A. G.; LIMA-VERDE, I. B. MELO, C. M.; CARDOSO, J. C.; ALBUQUERQUE-JUNIOR, R. L. C. Improvement of dermal burn healing by combining sodium alginate/chitosan-based films and low level

laser therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 105, p. 51–59, 2011.

FERREIRA, E.; LUCAS, R.; ROSSI, L.A.; ANDRADE, D. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 37, p. 44-51, 2003.

GIL, M. H.; FERREIRA, P. Polissacarídeos como biomateriais. **Boletim Sociedade Portuguesa de Química**, v. 100, p. 72-74, 2006.

GRIFFITH, L.G. Polymeric biomaterials. **Acta Materialia**, v. 48, p. 263–277, 2000.

GUSE, C.; KOENNINGS, S.; BLUNK, T.; SIEPMANN, J.; GOEPFERICH, A. Implantes programáveis pulsátil para liberação controlada. **International Journal of Farmacêutica**, v. 314, p. 161-169, 2006.

HOFFMAN, A. S. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 132, p. 153-163, 2008.

KIM, B.S.; BAEZ, C.E.; ATALA, A. Biomaterials for tissue engineering. **World Journal Urology**. v. 18, p. 2-9, 2000.

LAUREANO, A.; RODRIGUES, A.M. Cicatrização de feridas. **Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 69, p. 355-377, 2011.

MIURA, K.; KIMURA, N.; SUZUKI, H.; MIYASHITA, Y.; NISHIO, Y. Thermal and viscoelastic properties of alginate/poly (vinyl alcohol) blends cross-linked with calcium tetraborate. **Carbohydrate Polymers**, v. 39, p. 139-144, 1999.

NAIR, L.S.; LAURENCIN, C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in Polymer Science**, v. 32, n. 2, p. 762-798, 2007.

PLEWA, A.; NIEMIEC, W.; FILIPOWSKA, J.; OSYCZKA, A. M.; LACH, R.; SZCZUBIAŁKA, K.; NOWAKOWSKA, M. Photo crosslink ablediazoresin/pectin films – Synthesis and application as cell culture supports. **European Polymer Journal**. v. 47, p. 1503-1513, 2011.

PRABHU, K.; SUBBA RAO, B.G.; RAO, Y.A. Comparative Study of Wound Healing within Wooden and Metallic Pyramid Models. **International Journal of Health Sciences & Research**. v. 3, p. 86-91, 2013.

RIOS, M. Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function. **Pharmaceutical Technology**, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

CAPÍTULO III:Obtenção, caracterização e avaliação toxicológica de biofilmes à base de goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) e pectina.

Obtenção, caracterização e avaliação toxicológica de biofilmes à base de goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) e pectina

MENDES, R.M.B.^{1,*}; MELO, I.E.M.S.²; SOUZA, G.F.³; FREITAS, R.M.¹; LEITE, C.M.S.²

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI; ²Departamento de Química – UFPI; ³Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – UFC.*rosanamyryan@hotmail.com

RESUMO

A goma do cajueiro é um heteropolissacarídeo exsudado da árvore cajueiro (*Anacardium occidentale* L.). Este trabalho teve por objetivo a obtenção e caracterização de filmes constituídos pelos biopolímeros goma do cajueiro (GC), pectina (PEC) e aditivos termoplásticos poli(óxido de etileno) (PEO), sorbitol (SOR) e manitol (MAN), com posterior avaliação da toxicidade *in vivo*, para a composição com melhores perspectivas de uso tópico em processos de cicatrização. Foram preparadas soluções aquosas dos constituintes, nas seguintes proporções em massa: 100GC, 100PEC, 50GC/50PEC/3MAN, 50GC/50PEC/3PEO, 50GC/50PEC/3SOR. As soluções foram submetidas à técnica “casting” para obtenção dos filmes. A caracterização foi realizada usando Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Espectroscopia de Infravermelho (FTIR). Os filmes obtidos são transparentes e homogêneos, no entanto o filme 100PEC apresentou após 24 hs aspectos de contaminação por fungos. Os resultados apontam que os filmes produzidos com a GC podem ser estáveis com relação a contaminações ambientais e o FTIR e DSC sugerem a miscibilidade entre os polímeros. Os filmes apresentam processos de fusão com temperaturas próximas a 219°C, 214°C e 213°C, respectivamente, para 50GC/50PEC/3MAN, 50GC/50PEC/3PEO e 50GC/50PEC/3SOR. O tratamento agudo com dose única de 5g.kg⁻¹ de GC e PEO, em camundongos *Swiss* avaliados durante 14 dias, não apresentou alterações significativas dos parâmetros bioquímicos e hematológicos analisados. Dessa forma a caracterização física, química e toxicológica de filmes compostos por 50GC/50PEC/3PEO, permitem perspectivas futuras de seu uso em processos de cicatrização.

PALAVRAS-CHAVE: Filmes, Goma do cajueiro, Caracterização, Toxicidade aguda.

ABSTRACT: Obtaining, characterization and toxicological evaluation of biofilms based cashew gum *Anacardium occidentale* L.

The cashew gum is a heteropolysaccharide exudate cashew tree (*Anacardium occidentale* L.). This work aimed at obtaining and characterization of biopolymers films constituted by cashew gum (CG), pectin (PEC) and additives thermoplastic poly (ethylene oxide) (PEO), sorbitol (SOR) and mannitol (MAN), with subsequent evaluation of in vivo toxicity, for the composition with better prospects for topical wound healing. We prepared aqueous solutions of the constituents in the following proportions by weight: 100GC, 100PEC, 50GC/50PEC/3MAN, 50GC/50PEC/3PEO, 50GC/50PEC/3SOR. The solutions were subjected to the technique "casting" for obtaining the films. The characterization was carried out using Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Infrared Spectroscopy (FTIR). The films obtained are transparent and homogeneous, however the film 100PEC presented after 24 hours aspects of fungal contamination. The results show that the films produced with the CG may be stable with respect to environmental contamination and FTIR and DSC suggest miscibility between the polymers. The films exhibit melting processes at temperatures near 219 ° C, 214 ° C and 213 ° C, respectively, for 50GC/50PEC/3MAN, and 50GC/50PEC/3PEO 50GC/50PEC/3SOR. Acute treatment with a single dose of 5g.kg⁻¹ GC and PEO in *Swiss* mice, evaluated for 14 days, no significant changes of biochemical and hematological parameters analyzed. Thus the physical, chemical and toxicological films composed 50GC/50PEC/3PEO allow future prospects of its use in wound healing.

KEYWORDS: Blends, Cashew gum, Characterization, Acute toxicity.

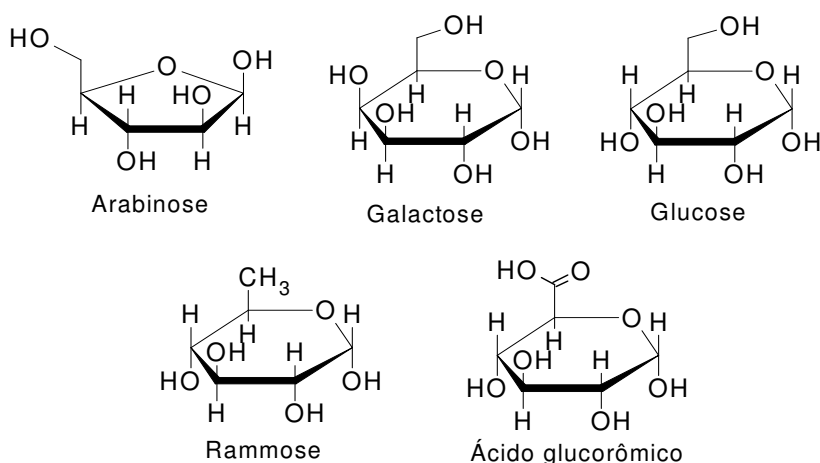
INTRODUÇÃO

Há muito tempo a ciência vislumbra o potencial tecnológico da biodiversidade brasileira, os segredos que antes ela comportava agora se revelam através da ciência cujo atestado valida a prospectiva. É importante salientar que o conhecimento contido em espécimes vegetais de certas regiões surge como alternativa irrefutável à substituição de compostos agressivos à natureza. Dentre o universo de aplicabilidades referentes à

biomateriais poliméricos, a engenharia tecidual apresenta-se como grande investidora de pesquisas que venham a desenvolver meios que estimulem a regeneração de lesões cutâneas (KIM, et. al. 2000).

O cajueiro, *Anacardium Occidentale*L., expele em seu tronco um heteropolissacarídeo ramificado de caráter ácido em solução aquosa, constituído de galactose, arabinose, glucose, ramnose, manose e ácido glucurônico, com propriedades físico-químicas e mecânicas pertinentes ao uso farmacológico (**Figura1**) (GOWTHAMARAJAN et al., 2011; LIMA et. al. 2001). Este exsudado pode ser caracterizado como uma goma natural, polimérica de origem renovável, definida pela alta capacidade em formar soluções viscosas quando em contato com um agente de intumescimento como a água (ZUCOLOTTO et. al., 2007).

Figura 1. Unidades monossacarídicas da goma do cajueiro do Nordeste.



Fonte: Arquivo pessoal

Biopolímeros podem ser distribuídos em diversas áreas, sendo que o realce de sua importância está na busca em atender eficientemente às exigências impostas pelo vasto campo de atuação a que se propõem, ao passo que agregam baixo valor de mercado. Quando se mistura um polímero com outro polímero não se observa a ocorrência de uma reação química, mas sim a produção de uma película que combina suas diferentes características, sendo denominada blenda polimérica, que detém propriedades intermediárias superiores aos compostos de partida (GRIFFITH, 2000; MIURA, et. al. 1999).

Este estudo tem por objetivo a obtenção de filmes constituídos pelos biopolímeros goma de caju (GC), pectina (PEC) e os aditivos termoplásticos poli(óxido de etileno)

(PEO), sorbitol (SOR) e manitol (MAN), e caracterização utilizando as técnicas de Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), com posterior avaliação toxicológica, a fim de contemplar perspectivas de uso como curativos em processos de cicatrização.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais

Goma do cajueiro – a seiva bruta foi coletada em junho de 2012 de exsudados naturais de cajueiros do tipo comum de fruto cor laranja, situados no entorno do Campus Universitário Ministro Petrônio Portella na cidade de Teresina, estado do Piauí. O isolamento e a purificação foram realizados conforme o processo determinado por Rodrigues e colaboradores (1993).

Foi utilizada uma *pectina cítrica* comercial na forma de pó finamente dividido, do fabricante Yantal Andre Pectin, China; *poli (óxido de etileno)* ($M_v = 400.000$), álcool etílico (C_2H_5OH), 99,8%, acetona ($(CH_3)_2CO$), 99,5% e cloreto de Sódio (NaCl), 99%, do fabricante Aldrich.

Animais

A pesquisa foi procedida de acordo com a Legislação Brasileira de Animais de Experimentação, Lei Federal nº 11.794 (2008), sendo submetida à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Experimentação com Animais da Universidade Federal do Piauí sob protocolo nº 0102/12.

Foram utilizados camundongos adultos machos e fêmeas albinos (*Mus musculus*) variedade *Swiss* com dois meses de idade, com peso variando de 25-30g. Os animais foram provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Agrárias (CCA) da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

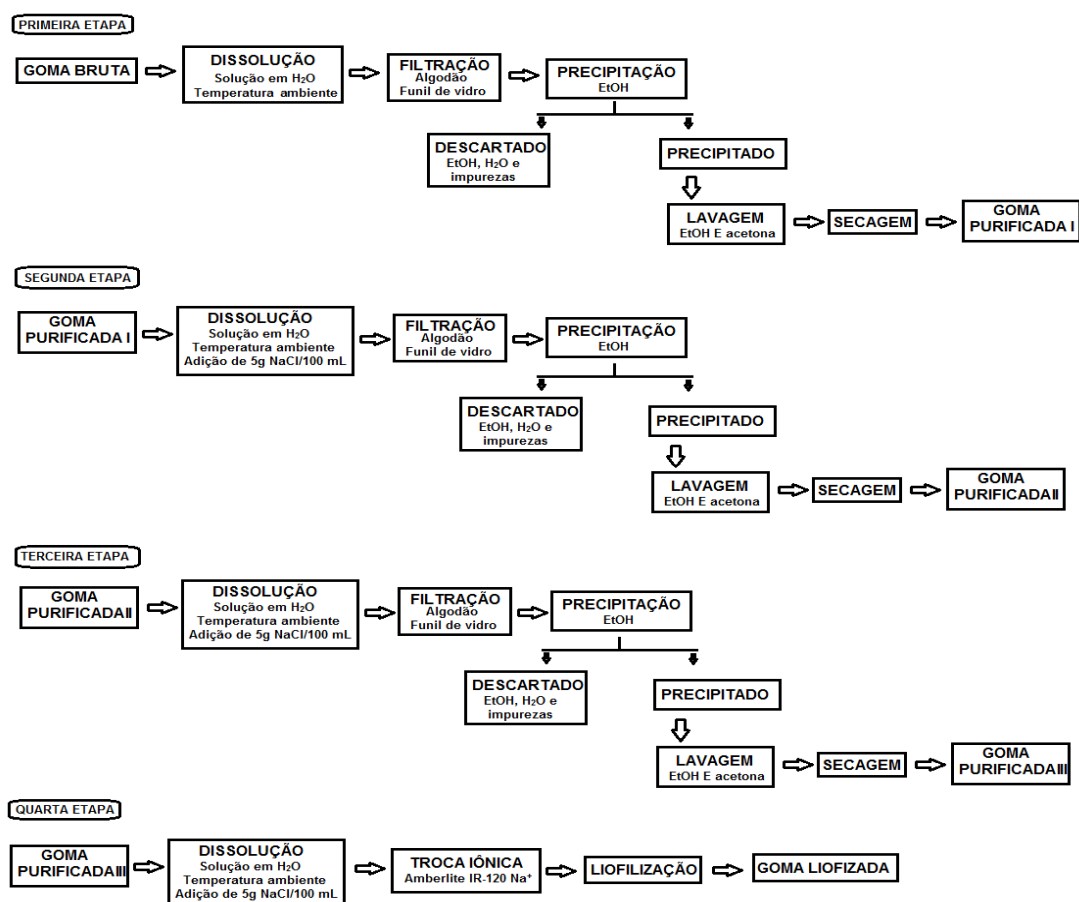
Processo de purificação da goma do cajueiro

A goma bruta foi coletada por exsudação e separada das suas impurezas e compostos ácidos neutralizantes pelo método de Rodrigues e colaboradores (1993). Conforme apresentado na **Figura 2**, na primeira etapa, cerca de 20g de goma foram dissolvidas em água destilada numa razão de 4% com o auxílio de agitadores magnéticos

em temperatura ambiente. Foi filtrada a solução com auxílio de funil de vidro e algodão, em seguida foi adicionado ao filtrado etanol (EtOH) para a precipitação da goma. Foi descartado o filtrado e foi feita a lavagem do precipitado com acetona deixando secar em placa de Petri.

Na segunda etapa foi traçado o objetivo de substituição dos íons K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} e Fe^{3+} por íons Na^+ . Para isto foi preparada uma solução de NaCl em água na proporção de 5g para cada 100mL de água. A goma foi então dissolvida, filtrada, precipitada, lavada em acetona e seca naturalmente de acordo com a primeira fase. O procedimento da primeira etapa foi repetido para que o substrato estivesse inteiramente na forma do sal de sódio. Na quarta etapa foi feita uma eluição em uma coluna de troca iônica tipo amberlite IR-120H⁺ onde, primeiramente adicionou-se uma solução de NaCl 1 mol.L⁻¹. A solução de goma foi então levada a um liofilizador modelo Micromodelyo, obtendo um substrato seco. Este processo foi repetido até que toda a goma coletada fosse purificada.

Figura 2. Fluxograma das etapas de purificação da goma do cajueiro.



Fonte: Arquivo pessoal

Preparação dos filmes por evaporação de solvente

Para a preparação dos filmes foi utilizada a técnica “*casting*”, em que os biopolímeros foram dissolvidos em um solvente comum, no caso a água, e então misturados em um recipiente. A mistura foi submetida à evaporação do solvente em temperatura igual a 50 °C. Após a evaporação do solvente uma fina película foi produzida.

Os filmes goma de caju/pectina/aditivos termoplásticos (poli óxido de etileno, sorbitol e manitol) foram produzidos nas proporções, 100/0/0, 0/100/0, 50/50/0, 50/50/3 e armazenados em dessecador para posteriores análises.

Caracterização

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas em equipamento da TA Instrument, modelo 2920, no Laboratório de Análises de Combustíveis (LAPETRO) da Universidade Federal do Piauí. Os experimentos foram realizados em razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, com massa de amostra de aproximadamente 10mg. A faixa da temperatura avaliada foi de 30 a 600 °C, em atmosfera de nitrogênio a um de fluxo de 50 mL.min⁻¹, obtendo as curvas de variação do fluxo de calor (mW) em função da temperatura (°C).

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção foram obtidos utilizando-se pastilhas de KBr no Espectrômetro de Infravermelho Varian 660-IR FT – IR Spectrometer do Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) da Universidade Federal do Piauí, na faixa de 400 a 4000cm⁻¹.

Avaliação da toxicidade aguda em parâmetros bioquímicos e hematológicos

O ensaio de avaliação da toxicidade aguda foi realizado para os componentes da blenda polimérica, goma do cajueiro e PEO, tendo em vista que a incorporação do terceiro componente do filme, a pectina, não possibilita a formação de uma solução aquosa. A solução obtida foi administrada pelas vias intraperitoneal e oral (0,3 mL 10 g⁻¹ de peso corpóreo) na dose máxima de 5g.kg⁻¹ de peso corpóreo. Os animais foram divididos em quatro grupos, 6 animais/grupo, obedecendo a seguinte distribuição: (1) machos tratados com a solução aquosa via oral - MVO; (2) machos tratados com a solução aquosa via

intraperitoneal - MVI; (3) fêmeas tratadas com a solução aquosa via oral - FVO; (4) fêmeas tratadas com a solução aquosa via intraperitoneal - FVI. Por sua vez, o grupo controle foi tratado com veículo (NaCl 0,9%), sendo administrado também por ambas as vias.

Após 14 dias do tratamento agudo, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg.kg^{-1} , i.p.) e em seguida foi feita a coleta de sangue por rompimento do plexo retro-orbital com auxílio de capilar de vidro (WAYNFORTH, 1980), e dissecação dos órgãos para medida de seus pesos relativos. O sangue foi acondicionado em dois tipos de tubo, um com anticoagulante HB (Laborlab[®]) para determinação dos parâmetros hematológicos e o outro, sem anticoagulante, para obtenção do soro para avaliação dos parâmetros bioquímicos. Para análise bioquímica, o material foi centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos e, em seguida, determinados os parâmetros glicose, albumina, creatinina, ureia, triglicerídeos, amilase, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FAL), bilirrubinas total e direta, fósforo, magnésio e gama glutamil transferase (GGT). Os ensaios foram realizados em aparelho automático Labmax 240 com sistemas comerciais da LABTEST[®].

Os valores para hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, linfócitos, segmentados, eosinófilos, monócitos e os índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) foram determinados imediatamente após a coleta por meio do analisador automático de células hematológicas Advia 120/hematology (Siemens). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em extensões coradas com *May-Grünwald-Giemsa*. Em cada ensaio, 100 células foram analisadas e contadas (MALONE, 1977; AL-HABORI et al., 2002).

Análises estatísticas

Os valores foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.). As diferenças entre os grupos foram determinadas por meio da Análise de Variância (ANOVA), seguida do teste *t*-Student-Newman-Keuls como *post hoc* teste. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Na **Figura 3** são apresentados os espectros de infravermelho FTIR, para os filmes compostos por: goma do cajueiro, pectinae aditivos: manitol, poli (óxido de etileno), isoladamente, e para os filmes GC/PEC/Aditivos nas proporções de 50/50/3.

Figura 3. FTIR para goma de caju (GC), pectina (PEC) e os aditivos, manitol (MAN), sorbitol (SOR), poli (óxido de etileno) (PEO) e filmes GC/PEC/Aditivos.

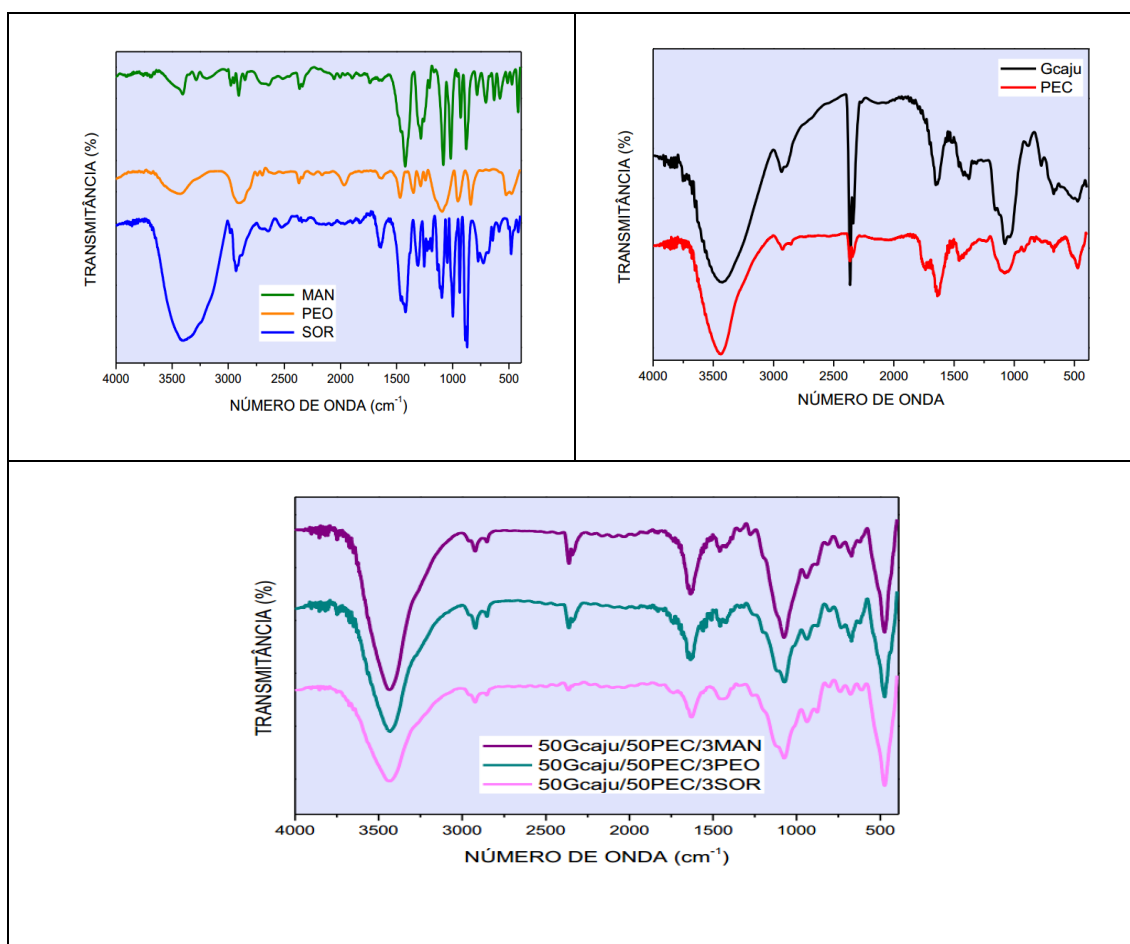


Tabela 1. Bandas características da goma do cajueiro

NUMERO DE ONDA (cm^{-1})	ATRIBUIÇÃO
3758	Estiramento –OH; Grupos –OH livre
3447	Estiramento –OH devido a ligações de hidrogênio intermoleculares de álcool
2938	Deformação axial assimétrica da ligação C-H
772	Deformação axial assimétrica do anel na ligação COC

A **Tabela 2** apresenta, de forma sucinta, as principais bandas de absorção no espectro de infravermelho para a pectina, de acordo com a **Figura 3**, e suas possíveis atribuições.

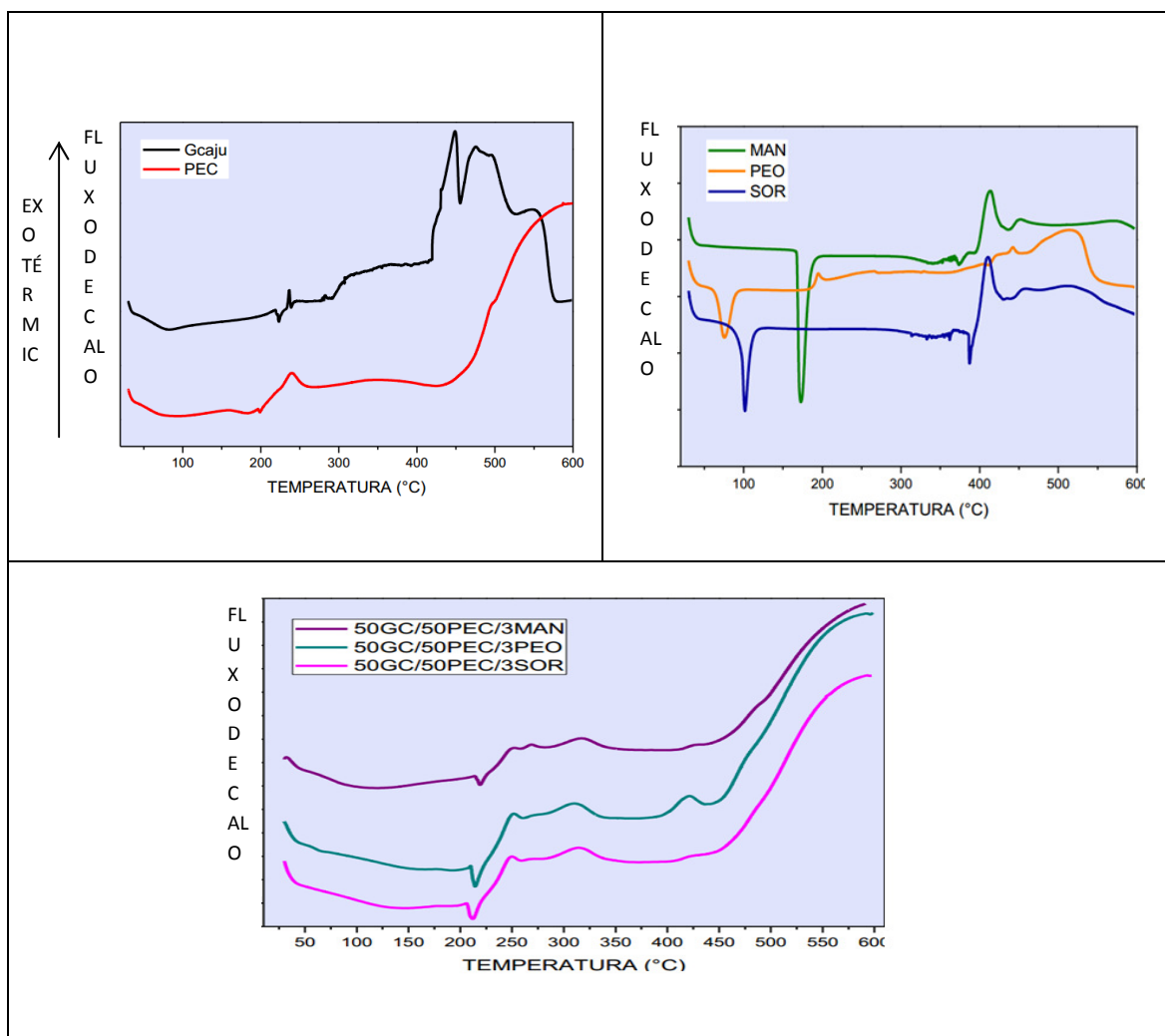
Tabela 2. Principais eventos FTIR para a pectina.

NÚMERO DE ONDA cm^{-1}	ATRIBUIÇÃO
3600	Estiramento –OH
2927	Estiramento CH de CH_2 e CH_3
1635	Estiramento CO
1075	Estiramento de grupos C-O-C

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A curva DSC para a GC mostra um pico endotérmico largo com mínimo em 100 °C. Picos associados de baixa intensidade aparecem entre 220 e 250 °C (Figura 4).

Figura 4. Curvas DSC para goma de caju (GC), pectina (PEC) e para os aditivos: manitol (MAN), sorbitol (SOR), poli (óxido de etileno) (PEO) e filmes GC/PEC/Aditivos.



A curva DSC para PEC mostrou dois eventos importantes, o primeiro endotérmico a 50 °C e o outro exotérmico em a 241 °C (Figura 4).

As amostras de PEO e MAN, isoladamente, apontam eventos relativos à fusão em 76 °C e 169 °C, respectivamente. A curva do SOR apresenta um pico endotérmico intenso em torno de 100 °C que sugere a liberação de moléculas de água (Figura 4). As blendas

mostram os processos de fusão com temperaturas próximas, para 50GC/50PEC/3MAN, pico em 219 °C, para 50GC/50PEC/3PEO (em 214 °C) e para 50GC/50PEC/3SOR o pico aparece em 213 °C (**Figura 4**).

Avaliação da toxicidade aguda

Os componentes do biofilme em estudo, goma do cajueiro - GC e poli (óxido de etileno) - PEO não alteraram de forma significativa a massa corpórea dos animais. Durante o tratamento, com dose aguda de 5g kg⁻¹, não foram observados sinais clínicos de toxicidade, ocorrendo registro de uma (01) morte, aproximadamente 30 segundos após administração pela via intraperitoneal (**Tabela 3**). Não houve alteração no consumo de água e ração dos animais.

Tabela 3. Resultados da toxicidade por via oral (vo) e intraperitoneal (ip) em camundongos *Swiss*, tratados com veículo e componentes - goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) - PEO da blenda polimérica.

Grupos	Dose (g.kg⁻¹)	Número de animais por grupos	Número de mortes
Veículo	0	6 machos	0
(vo)	0	6 fêmeas	0
(GC e PEO)	5	6 machos	0
(vo)	5	6 fêmeas	0
Veículo	0	6 machos	0
(ip)	0	6 fêmeas	0
(GC e PEO)	5	6 machos	1
(ip)	5	6 fêmeas	0

Legenda: Determinação da taxa de mortalidade em camundongos machos e fêmeas *Swiss*, tratados por via oral e intraperitoneal de forma aguda com veículo (Controle, n = 6 por sexo) e com componentes (GC e PEO) da blenda polimérica na dose 5 g.kg⁻¹ observado durante 14 dias (n = 6 por sexo).

Os resultados mostram que a administração oral e intraperitoneal de solução aquosa de GC e PEO, de forma geral, não produz efeitos tóxicos no comportamento de camundongos *Swiss* adultos, uma vez que durante o tratamento, nenhum sinal clínico

visível de toxicidade comportamental foi observado. Após o tratamento com a dose máxima para estudos de avaliação da toxicidade aguda (ANVISA, 2010), não foi verificado a presença de alterações na resposta ao toque e ambulação. Além disso, a atividade geral dos camundongos não foi alterada.

As **Tabelas 4 e 5** apresentam os resultados das medidas dos pesos relativos dos órgãos dos animais tratados. Não houve alteração macroscópica dos órgãos e nem diferença significativa no peso dos órgãos induzido pelo tratamento, em comparação com o grupo controle, conforme pode ser observado.

Tabela 4. Medida do peso dos principais órgãos de camundongos *Swiss*, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via oral.

Peso órgãos (g)	Veículo Machos (n=6)	GC e PEO Machos (n=5)	Veículo Fêmeas (n=6)	GC e PEO Fêmeas (n=6)
Rins	0,47 ± 0,03	0,49 ± 0,02	0,43 ± 0,01	0,41 ± 0,03
Fígado	1,23 ± 0,12	1,28 ± 0,12	1,24 ± 0,11	1,27 ± 0,06
Coração	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,02
Pulmão	0,24 ± 0,07	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,05	0,22 ± 0,02
Pâncreas	0,37 ± 0,03	0,39 ± 0,02	0,23 ± 0,08	0,22 ± 0,02
Cérebro	0,46 ± 0,01	0,47 ± 0,02	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,03
Estômago	0,85 ± 0,04	0,84 ± 0,03	0,80 ± 0,04	0,79 ± 0,04

Peso médio em gramas (g) ± E.P.M. (erro padrão da média) dos principais órgãos de camundongos machos e fêmeas *Swiss*, tratados de forma aguda por via oral com veículo (Controle, n = 6) e com componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica na dose 5 g kg⁻¹. Os valores representam a média ± E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n - representa o número de animais que sobreviveu aos 14 dias de observação em cada grupo.

Tabela 5. Medida do peso dos principais órgãos de camundongos *Swiss*, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via intraperitoneal.

Peso órgãos (g)	Veículo Machos (n=6)	GC e PEO Machos (n=5)	Veículo Fêmeas (n=6)	GC e PEO Fêmeas (n=6)
Rins	0,49 ± 0,03	0,48 ± 0,07	0,41 ± 0,01	0,43 ± 0,02
Fígado	1,28 ± 0,02	1,28 ± 0,05	1,27 ± 0,02	1,29 ± 0,11
Coração	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,17 ± 0,02
Pulmão	0,25 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,26 ± 0,02	0,27 ± 0,06
Pâncreas	0,33 ± 0,08	0,36 ± 0,01	0,27 ± 0,08	0,25 ± 0,03
Cérebro	0,47 ± 0,06	0,49 ± 0,02	0,41 ± 0,07	0,43 ± 0,01
Estômago	0,85 ± 0,08	0,81 ± 0,04	0,84 ± 0,04	0,82 ± 0,10

Peso médio em gramas (g) ± E.P.M. (erro padrão da média) dos principais órgãos de camundongos machos e fêmeas *Swiss*, tratados de forma aguda por via intraperitoneal com veículo (Controle, n = 6) e com componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica na dose 5 g kg⁻¹. Os valores representam a média ± E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n - representa o número de animais que sobreviveu aos 14 dias de observação em cada grupo.

Análise dos parâmetros hematológicos e bioquímicos

A **Tabela 6** apresenta os valores obtidos da avaliação dos parâmetros bioquímicos em camundongos submetidos aos ensaios toxicológicos pré-clínicos, por via oral e a **Tabela 7**, apresenta os valores referentes à via intraperitoneal.

Houve algumas alterações nos parâmetros analisados. Os valores de albumina, creatinina, bilirrubina direta, fósforo e magnésio diminuíram em relação ao controle para os animais que receberam tratamento por via oral, contudo redução significativa (p<0,05) foi constatada apenas para a albumina do grupo experimental tratado pela via oral (**Tabela 6**).

Tabela 6. Resultados dos parâmetros bioquímicos de camundongos *Swiss*, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via oral.

Parâmetros	Veículo Machos (n=6)	GC e PEO Machos (n=6)	Veículo Fêmeas (n=6)	GC e PEO Fêmeas (n=6)
Glicose (mg dL ⁻¹)	98,67 ± 1,33	91,00 ± 3,84	99,33 ± 1,33	92,83 ± 3,17
Albumina (mg dL ⁻¹)	4,16 ± 0,47	3,66 ± 0,21	5,16 ± 0,47	2,50 ± 0,22***
Creatinina (mg dL ⁻¹)	3,06 ± 0,04	3,33 ± 0,21	4,06 ± 0,04	3,57 ± 0,16
Ureia (mg dL ⁻¹)	22,00 ± 1,21	24,67 ± 0,76	23,00 ± 1,21	23,17 ± 0,98
Triglicerídeos (mg L ⁻¹)	74,67 ± 2,57	72,33 ± 2,01	75,67 ± 2,57	73,17 ± 1,86
Amilase (U mL ⁻¹)	543,10 ± 23,59	561,0 ± 8,85	544,00 ± 23,59	547,2 ± 18,87
AST (U mL ⁻¹)	84,67 ± 2,66	82,17 ± 2,40	85,67 ± 2,66	84,17 ± 3,13
ALT (U mL ⁻¹)	53,00 ± 2,51	56,67 ± 3,27	54,00 ± 2,51	56,33 ± 2,69
FAL (U L ⁻¹)	115,20 ± 5,82	111,0 ± 4,21	116,2 ± 5,82	104,7 ± 4,53
Bilirrubina total(mgdL ⁻¹)	2,30 ± 0,03	2,83 ± 0,16	3,30 ± 0,03	2,33 ± 0,21
Bilirrubina direta(mg dL ⁻¹)	2,15 ± 0,009	2,66 ± 0,21	3,15 ± 0,009	3,00 ± 0,25
Fósforo (mg dL ⁻¹)	6,33 ± 0,61	6,33 ± 0,33	7,33 ± 0,61	6,67 ± 0,36
Magnésio (mg dL ⁻¹)	4,00 ± 0,36	3,83 ± 0,40	5,00 ± 0,36	4,87 ± 0,36
GGT (U mL ⁻¹)	6,83 ± 0,60	6,00 ± 0,36	7,83 ± 0,60	6,83 ± 1,04

Parâmetros bioquímicos obtidos do soro de camundongos machos e fêmeas *Swiss*, tratados de forma aguda por via oral com veículo (Controle) e com componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica na dose 5 g kg⁻¹. Os valores representam a média ± E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n - representa o número de animais que sobreviveram aos 14 dias de observação em cada grupo. Abreviaturas: **GGT** - Gama Glutamil Transferase; **AST** – Aspartato Amino Transferase; **ALT** – Alanina Amino Transferase. ***p<0,001 quando comparado ao grupo controle (ANOVA e teste t-Student-Newman-Keuls como *post hoc* teste).

Tabela 7. Resultados dos parâmetros bioquímicos de camundongos *Swiss*, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via intraperitoneal.

Parâmetros	Veículo Machos (n=6)	GC e PEO Machos (n=5)	Veículo Fêmeas (n=6)	GC e PEO Fêmeas (n=6)
Glicose (mg dL ⁻¹)	95,60 ± 3,51	91,00 ± 3,84	94,83 ± 2,88	90,00 ± 3,84
Albumina (mg dL ⁻¹)	5,60 ± 0,40	4,50 ± 0,22	5,00 ± 0,51	4,66 ± 0,21
Creatinina (mg dL ⁻¹)	3,80 ± 0,37	3,33 ± 0,21	3,16 ± 0,47	2,33 ± 0,21
Ureia (mg dL ⁻¹)	24,80 ± 1,35	24,67 ± 0,76	22,83 ± 1,47	23,67 ± 0,76
Triglicerídeos (mg dL ⁻¹)	75,60 ± 1,32	72,33 ± 2,01	73,17 ± 1,79	71,33 ± 2,01
Amilase (U mL ⁻¹)	526,2 ± 24,35	561,0 ± 8,85	537,30 ± 23,29	560,00 ± 8,85
AST (U mL ⁻¹)	87,80 ± 3,96	81,33 ± 2,20	86,17 ± 3,30	80,33 ± 2,20
ALT (U mL ⁻¹)	59,60 ± 2,67	56,67 ± 3,27	56,83 ± 2,81	55,67 ± 3,27
Fosfatase alcalina (U L ⁻¹)	113,60 ± 8,65	112,7 ± 3,63	111,8 ± 7,11	110,0 ± 4,21
Bilirrubina total (mg dL ⁻¹)	2,80 ± 0,37	3,00 ± 0,25	2,00 ± 0,36	2,0 ± 0,25
Bilirrubina direta (mg dL ⁻¹)	2,00 ± 0,44	2,50 ± 0,22	1,0 ± 0,36	1,66 ± 0,21
Fósforo (mg dL ⁻¹)	6,80 ± 0,66	6,00 ± 0,36	6,00 ± 0,57	5,00 ± 0,36
Magnésio (mg dL ⁻¹)	4,20 ± 0,20	3,83 ± 0,30	3,16 ± 0,16	2,83 ± 0,30
GGT (U mL ⁻¹)	0,15 ± 0,02	0,19 ± 0,05	0,17 ± 0,01	0,18 ± 0,02

Parâmetros bioquímicos obtidos do soro de camundongos machos e fêmeas *Swiss*, tratados de forma aguda por via oral com veículo (Controle) e com componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica na dose 5 g.kg⁻¹. Os valores representam a média ± E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n - representa o número de animais que sobreviveram aos 14 dias de observação em cada grupo. Abreviaturas: **GGT** - Gama Glutamil Transferase; **AST** – Aspartato Amino Transferase; **ALT** – Alanina Amino Transferase.

A análise dos parâmetros hematológicos revelou alterações nos níveis de hemoglobina, CHCM e leucócitos, para os animais submetidos à administração pela via oral, e alterações nos níveis de hemoglobina, HCM, CHCM, leucócitos e eosinófilos para os grupos submetidos à administração pela via intraperitoneal, porém sem significância estatística, p<0,05 (**Tabela 8 e Tabela 9**).

Tabela 8. Resultados dos parâmetros hematológicos de camundongos *Swiss*, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via oral.

Parâmetros	Veículo Machos (n=6)	GC e PEO Machos (n=5)	Veículo Fêmeas (n=6)	GC e PEO Fêmeas (n=6)
Hemácias (mm ³)	8,41 ± 0,21	7,83 ± 0,56	8,36 ± 0,17	8,07 ± 0,27
Hemoglobina (g dL ⁻¹)	16,94 ± 0,02	15,47 ± 0,58	17,94 ± 0,02	16,77 ± 0,20
Hematócrito (%)	43,80 ± 0,21	45,87 ± 3,12	44,80 ± 0,21	45,23 ± 0,76
VCM (fL)	48,78 ± 0,27	53,00 ± 1,52	53,50 ± 2,5	53,00 ± 2,00
HCM (pg)	53,33 ± 1,38	52,87 ± 1,12	54,33 ± 1,38	51,73 ± 0,68
CHCM (g dL ⁻³)	36,67 ± 0,71	35,50 ± 0,76	37,67 ± 0,71	36,10 ± 0,03
Plaquetas (mm ³)	533,5 ± 20,40	494,5 ± 27,16	534,5 ± 20,40	474,7 ± 7,59
Linfócitos (%)	82,00 ± 1,98	77,67 ± 3,65	83,00 ± 1,98	78,33 ± 2,01
Leucócitos (mm ³)	6,83 ± 0,60	5,96 ± 0,55	7,83 ± 0,60	6,33 ± 0,36
Neutrófilos (%)	8,50 ± 0,76	6,16 ± 0,47	9,50 ± 0,76	9,00 ± 1,41
Eosinófilos (%)	2,00 ± 0,00	1,83 ± 0,16	3,00 ± 0,00	2,00 ± 0,36
Monócitos (%)	5,35 ± 0,42	6,00 ± 3,00	6,33 ± 0,42	7,73 ± 2,23

Parâmetros hematológicos obtidos soro de camundongos machos e fêmeas *Swiss*, tratados de forma aguda por via oral com veículo (Controle, $n = 6$) e com componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica na dose 5 g.kg⁻¹. Os valores representam a média ± E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n - representa o número de animais que sobreviveram aos 14 dias de observação em cada grupo.

Tabela 9. Resultados dos parâmetros hematológicos de camundongos *Swiss*, tratados com veículo e componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica por via intraperitoneal.

Parâmetros	Veículo Machos (n=6)	GC e PEO Machos (n=5)	Veículo Fêmeas (n=6)	GC e PEO Fêmeas (n=6)
Hemácias (mm ³)	8,16 ± 0,07	8,69 ± 0,43	8,35 ± 0,14	8,11 ± 0,32
Hemoglobina(g dL ⁻¹)	14,00 ± 0,15	13,77 ± 0,73	15,83 ± 0,54	14,43 ± 0,27
Hematócrito(%)	43,33 ± 0,28	42,33 ± 2,83	42,83 ± 0,83	46,12 ± 0,76
VCM(fL)	50,60 ± 1,20	53,9 ± 0,50	51,33 ± 1,99	51,57 ± 1,60
HCM(pg)	15,80 ± 0,14	16,50 ± 0,66	15,56 ± 0,34	15,55 ± 1,15
CHCM(g dL ⁻³)	34,22 ± 0,62	28,57 ± 0,22	33,00 ± 0,57	29,3 ± 1,2
Plaquetas(mm ³)	535,4 ± 18,29	544,7 ± 22,04	524,5 ± 17,92	614,0 ± 38,62
Linfócitos(%)	85,60 ± 3,45	80,00 ± 0,73	84,67 ± 2,82	80,67 ± 1,47
Leucócitos(mm ³)	8,60 ± 0,50	8,13 ± 0,26	7,66 ± 0,42	8,36 ± 0,40
Neutrófilos(%)	8,80 ± 0,66	7,16 ± 1,04	8,33 ± 0,76	7,33 ± 1,05
Eosinófilos(%)	3,40 ± 0,24	3,00 ± 0,44	2,66 ± 0,33	2,33 ± 0,21
Monócitos(%)	6,60 ± 0,24	7,83 ± 0,74	5,83 ± 0,30	6,50 ± 0,50

Parâmetros hematológicos obtidos soro de camundongos machos e fêmeas *Swiss*, tratados de forma aguda por via oral com veículo (Controle) e com componentes (goma do cajueiro (GC) e poli (óxido de etileno) – PEO) da blenda polimérica na dose 5 g kg⁻¹. Os valores representam a média ± E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n - representa o número de animais que sobreviveram aos 14 dias de observação em cada grupo.

DISCUSSÃO

A caracterização física, química e biológica de filmes, com o propósito de serem utilizados em processos de cicatrização de pele, portanto, atuando como biomateriais, envolve sistemas interligados de técnicas progressivas, no qual se avaliam as propriedades intrínsecas do material em si e implicações biológicas decorrentes de seu uso. De uma maneira geral, estas análises são consideradas imprescindíveis para um biomaterial ao tempo que fornecem informações mais detalhadas sobre as suas propriedades (LYMAN, ROWLAND, 1989).

Os filmes obtidos são transparentes e homogêneos, no entanto o filme contendo somente pectina - 100PEC apresentou após 24 horas aspectos de contaminação por fungos. A goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) é um exsudado natural com atividade antimicrobiana e antifúngica (TORQUATO et al., 2004). Essa propriedade pode ser responsável pela não ocorrência de contaminação microbiana nos filmes que continham a goma como constituinte.

O espectro de FTIR revelou as bandas características dos polissacarídeos da goma do caju (GC) (**Figura 3**), tais como absorção em 772 cm^{-1} , esta pode ser atribuída à deformação axial assimétrica do anel na ligação C–O–C (MAHNER et al., 2001). As absorções em torno de 1650 e 1400 cm^{-1} são atribuídas, respectivamente, ao estiramento assimétrico e simétrico de grupamento carboxilatos (MACIEL et al., 2007). Absorções em 2938 cm^{-1} , 3447 cm^{-1} e 3758 cm^{-1} , são características da deformação axial assimétrica do anel na ligação COC, da fração glucosídica da goma, de ligação C-H, dos grupos hidroxila, devido às ligações de hidrogênio intermoleculares de álcool, e de grupos hidroxila livres, respectivamente (**Tabela 1**) (SILVA et al., 2010).

Na **Tabela 2** estão descritas as principais bandas do espectro correspondente à pectina. Observa-se uma absorção em 1635 cm^{-1} , correspondente a um estiramento simétrico de grupos carboxilatos, COO^- (KACURÁKOVÁ et al., 2000). Absorção na região do espectro entre 3600 cm^{-1} é característica de estiramento –OH que está associada a ligações de hidrogênio inter e intramolecular da fração do ácido galacturônico do polímero, sendo que a absorção em 2927 cm^{-1} é atribuída a estiramento CH_2 e CH_3 . A banda em 1075 cm^{-1} está associada a estiramento C-O-C, de ésteres metílicos do ácido galacturônico (GNANASAMBANDAM, 2000).

Observou-se no FTIR dos filmes que as absorções dos grupos funcionais característicos da goma do cajueiro e da pectina não foram extintos, no entanto foram observadas alterações de intensidade para bandas superpostas desses dois componentes. Em todos os filmes se observa uma banda em 2924 cm^{-1} característica da deformação axial da ligação C-H, também observada na GC. Em 3434 cm^{-1} pode ser observada a ligação de hidrogênio inter e intramolecular do polímero de ácido galacturônico da pectina. A absorção em 1635 cm^{-1} revela o estiramento simétrico de grupos carboxilatos COO^- , proveniente da pectina. A banda de 1075 cm^{-1} atribuída às vibrações de estiramento de grupos C-OH secundários da pectina, também é observada nos filmes.

A procura da proporção entre os componentes em que a película atenderá eficazmente ao objetivo traçado determina o quão perto se pode chegar dele. O

desempenho dos compósitos é fortemente influenciado pelas propriedades de seus materiais constituintes, sua distribuição, fração volumétrica, interação e, principalmente, a sua natureza química. A miscibilidade entre estes materiais pode ocorrer inteira ou parcialmente em determinada faixa de concentração, sendo que este fato ocorre principalmente pela contribuição entálpica, diante da baixa entropia conferida ao processo, por meio de associações intermoleculares de íon-dipolo, ligação de hidrogênio ou dipolo-dipolo que contribuem energeticamente ao procedimento de mistura (RABELO, 2000).

As bandas características da GC e da PEC foram deslocadas da ordem de 10 cm^{-1} nos filmes. A presença desses grupos funcionais evidencia uma boa interação entre os polímeros. A alteração na proporção dos constituintes dos filmes promoveu apenas diferenças de intensidade, pois o número de grupos funcionais aumentou igualmente sugerindo indícios de miscibilidade entre os polímeros (**Figura 3**).

A fim de determinar o comportamento térmico dos componentes envolvidos na formação do biomaterial em estudo, a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) determina a temperatura e fluxo de calor associadas com transições de materiais em função do tempo e da temperatura. Ela também fornece dados quantitativos e qualitativos sobre fenômenos endotérmicos (absorção de calor) e exotérmicos (perda de calor), durante as transições físicas que são causadas por mudanças de fase, fusão, oxidação e outras mudanças relacionadas com o calor (TAN; CHE MAN, 2000).

A curva DSC para a GC (**Figura 4**) mostra um pico endotérmico largo com mínimo em $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ e que está associado à evaporação de moléculas de água. Os picos associados de baixa intensidade que aparecem entre 220 e $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ mostram a ocorrência de um processo de fusão, seguido de cristalização e posterior fusão. Este comportamento sugere que durante o aquecimento pode ocorrer a conversão de uma fase cristalina para outra fase e que funde em temperatura um pouco maior. O pico exotérmico em $246\text{ }^{\circ}\text{C}$ sugere a ocorrência do processo de despolimerização com formação de moléculas de água, CO e CH₄. A partir de 250°C ocorre um aumento do fluxo de calor sugerindo a ocorrência de vários processos de decomposição. Estes valores são ligeiramente mais elevados do que os relatados por MOTHÉ, RAO(2000), indicando a presença de outro componente na GC.

A curva DSC para PEC (**Figura 3**) mostrou dois eventos importantes, o primeiro endotérmico a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ correspondente à liberação de água adsorvida (EINHORN-STOLL et al., 2007). O pico exotérmico entre 200 e $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ corresponde à degradação da pectina (GODECK et al., 2001). Em contraste com IJIMA et al. (2000) não foi observado o pico de fusão para essa amostra, por isso esta transição de fase pode ser excluída.

De acordo com a curva DSC para a amostra de PEO a fusão ocorre a 76 °C, sendo que a partir dessa temperatura o PEO sofre transições de fase de 195 °C a 442 °C. A partir de 400°C ocorre o início de um processo de decomposição (BIANCO et al., 2013).

A curva DSC para MAN apresenta um pico intenso e fino em 169 °C que sugere um processo de fusão. O pico endotérmico em 374 °C, de baixa intensidade e o pico exotérmico intenso em 411 °C sugere a ocorrência de mudança de fase ou a ocorrência de interconversão de diastereoisômeros de um dos componentes desse açúcar. A seguir ocorre em torno de 450 °C um aumento do fluxo de calor que é característico de processos de decomposição (**Figura 3**). Esses resultados encontram-se de acordo com o descrito para o *D*-manitol (YE; BYRON, 2008).

A curva do SOR apresenta um pico endotérmico intenso em torno de 100 °C que sugere a liberação de moléculas de água provenientes da quebra de ligações –OH e provável rearranjo. Os picos em 388 °C e 410 °C sugerem transições de fase e início da decomposição do material (**Figura 3**).

As blendas mostram os processos de fusão com temperaturas próximas, para 50GC/50PEC/3MAN, pico em 219 °C, para 50GC/50PEC/3PEO (em 214 °C) e para 50GC/50PEC/3SOR o pico aparece em 213 °C. A blenda 50GC/50PEC/3MAN apresenta dois picos exotérmicos em 272 e 319 °C que devem estar associados aos processos de decomposição da amostra. Os picos em 310 e 421 °C correspondem à decomposição da amostra de 50GC/50PEC/3PEO. O filme 50GC/50PEC/3SOR mostra dois eventos em 251 e 316°C relacionados também à decomposição da amostra (**Figura 3**).

Não se observou efeito significativo nas temperaturas de transição dos eventos e, conseqüentemente, no comportamento térmico dos filmes com a adição dos diferentes plastificantes.

Por apresentar melhores características macroscópicas, apresentando uma maleabilidade adequada para um filme com perspectivas de uso tópico em processos de cicatrização, o filme composto por 50GC/50PEC/3PEO, foi eleito para estudo das implicações biológicas decorrentes do uso, por meio da avaliação de sua possível toxicidade. Todas as blendas em estudo apresentaram características físico-químicas uniformes.

As substâncias pécticas ou pectídicas fazem parte de um grupo de polissacarídeos presentes na parede celular de plantas terrestres e algas verdes agindo no controle da integridade da parede celular, proporcionando resistência mecânica, proteção do organismo contra fitopatógenos, gelificação e estabilizantes de espessamento. Em organismos

humanos ela possui características anticancerígenas, sendo utilizada para a produção de filmes para a proliferação de células-tronco mesenquimais na engenharia de tecido ósseo, filmes para liberação de fármacos, e curativos para cicatrização (PLEWA et al, 2011; YAPO, 2011).

Tendo em vista a propriedade coloidal da pectina, em função de seu caráter hidrofílico, esta apresenta a propriedade de envolver grande quantidade de água, produzindo uma solução viscosa. Dessa forma não foi possível a obtenção de uma solução aquosa a ser administrada aos camundongos para avaliação da toxicidade aguda, quando adicionada aos demais componentes da blenda.

Contudo, a utilização industrial da pectina bem como dos seus subprodutos é bastante consagrada. Além disso, um estudo de toxicidade oral subaguda de 13 semanas de pectina foi realizado em ratos, na dose máxima de 5%, não havendo nenhuma morte ou sinais clínicos de comprometimento toxicológico (TAKAGI et al., 1997).

Baseado nos resultados obtidos para a blenda 50GC/50PEC/3PEO e na ausência de toxicidade descrita pela literatura, foram iniciados os testes de avaliação preliminar de toxicidade para solução aquosa composta apenas por goma de cajueiro e PEO.

Os testes toxicológicos agudos realizados durante o desenvolvimento de um fármaco permitem a seleção de dose para futuros estudos em animais. O embasamento científico para realização dos primeiros testes clínicos em humanos e a previsão das consequências de uma overdose (CHAPMAN et al., 2010).

Os resultados mostraram que após 14 dias de administração aguda da dose de 5 g.kg⁻¹ dos componentes do filme, GC e PEO, de forma geral, não produziu efeitos tóxicos em camundongos *Swiss* adultos, uma vez que durante o tratamento não houve sinais clínicos expressivos de toxicidade. O acompanhamento da massa corporal do animal é importante indicador para a avaliação da toxicidade de uma substância (JAHN; GÜNZEL, 1997). Apenas um (01) animal tratado morreu logo após administração via intraperitoneal (**Tabela 3**). O exame macroscópico das vísceras (rins, fígado, coração, pulmão, pâncreas, cérebro e estômago) dos animais sobreviventes não detectou alterações de interesse clínico ou com aspectos patológicos (**Tabelas 4 e 5**). Esses indícios não descartam a hipótese de que possivelmente a morte registrada possa ter ocorrido por erro de administração por essa via.

Embora alguns parâmetros do perfil bioquímico dos animais estivessem dentro dos valores de referência, houve uma diminuição dos valores de albumina, creatinina,

bilirrubina direta, fósforo e magnésio, em relação ao veículo para os animais (fêmeas) que receberam tratamento por via oral (**Tabelas 6 e 7**).

Inicialmente pode ser verificada uma hipoalbuminemia, constatada tanto pela diferença estatisticamente significativa entre tratados e controles quanto pela significância clínica dessa alteração considerando-se que o valor de albumina dos animais tratados foi 30,32% menor que o limite inferior de referência desse parâmetro ($3,1 \text{ g.dL}^{-1}$). Essa condição clínica pode decorrer de dano hepático grave, considerando que a síntese dessa proteína ocorre exclusivamente nas células hepáticas (MARIZet al., 2006). No entanto, essa hipótese pode ser descartada, uma vez que não houve alterações significativas nos níveis das enzimas hepáticas (ALT e AST) e fosfatase alcalina (FAL), para os sexos de ambos os grupos tratados. As análises das enzimas transaminases (ALT e AST) e da fosfatase alcalina são importantes indicadores de lesões nas células hepáticas (MARTIN; MAYES; RODWELL, 1981). Esse quadro pode ser compreendido pela redução na ingestão de alimentos, já que, embora haja controle do consumo de ração, se mantendo estável durante o período de observação, o animal que teve alteração constatada, isoladamente, pode ter tido seu consumo diminuído, embora não tenha gerado expressiva queda no consumo total do grupo.

A bilirrubina é um pigmento tetrapirrólico. Aproximadamente 70 a 80% é derivada da degradação da hemoglobina (Hb) de hemácias senescentes ($\leq 300 \text{ mg/dia}$); 20 a 30% são derivadas das células eritroides da medula prematuramente e de hematoproteínas de outros locais do organismo (principalmente fígado). A degradação das hemácias nas células reticuloendoteliais (RE) dá origem à bilirrubina, que se liga a albumina para o transporte ao fígado, sendo então conjugada com ácido glicurônico e transportada aos canalículos biliares e, em seguida, ao duodeno. No intestino, a bilirrubina é hidrolisada a bilirrubina não conjugada e reduzida a urobilinogênios por bactérias; 80 a 90% são excretadas nas fezes inalteradas ou oxidadas (urobilinas); 10 a 20% são reabsorvidas, retornam ao fígado e são reexcretadas. Menos de 3 mg/dL são filtradas por meio dos glomérulos para a urina como urobilinogênio. Bilirrubina conjugada (direta) é aumentada em doenças hereditárias e durante o dano celular hepático. Bilirrubina não conjugada (indireta) pode estar aumentada em doenças hemolíticas, doenças hereditárias e durante o tratamento com medicamentos (WALLACH, 2009). Neste estudo pode ser observado um aumento sem significância clínica da bilirrubina direta em fêmeas do grupo tratado com GC e PEO 5g.kg^{-1} , por via oral.

Quanto ao estudo hematológico, todos os parâmetros hematológicos estão dentro da faixa de referência (HARKNESS; WAGNER, 1993), observando pequenas variações para ambos sexos e vias de administração, porém sem indicativo de importância clínica, sugerindo o seu uso de forma segura em humanos no tratamento de doenças (**Tabelas 8 e 9**).

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que os filmes produzidos com a GC apresentaram estabilidade com relação a contaminações ambientais e o FTIR e DSC sugerem a miscibilidade entre os polímeros, apresentando a formulação 50GC/50PEC/3PEO um melhor aspecto diante da análise macroscópica.

O surgimento de alterações em alguns parâmetros estudados na avaliação dos efeitos tóxicos nos animais tratados com a dose de 5g.kg^{-1} de solução aquosa de GC e PEO, considerada como dose limite para avaliação toxicológica aguda, sugere a sequência dos estudos, um tratamento com doses inferiores, levando em conta as vias oral e intraperitoneal, tendo em vista a primeira ser a via mais utilizada em tratamentos terapêuticos e profiláticos, e a segunda apresentar mais intenso e rapidamente os efeitos da substância testada no organismo.

Dessa forma, o filme desenvolvido apresentou características físicas, químicas e toxicológicas que sugerem segurança, possibilitando o desenvolvimento posterior de um filme curativo que poderá ser utilizado em processos de cicatrização.

REFERÊNCIAS

- AL-HABORI, M.; AL-AGHBARI, A.; AL-MAMARY, M.; BAKER, M. Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, p. 209-217, 2002.
- BIANCO, A.; CALDERONE, M.; CACCIOTTI, I. Electrospun PHBV/PEO co-solution blends: Microstructure, thermal and mechanical properties. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, p. 1067-1077, 2013.

CHAPMAN, K.; CRETON, S.; KUPFERSCHMIDT, H.; BOND, G.R.; WILKS, M.F.; ROBINSON S. The value of acute toxicity studies to support the clinical management of overdose and poisoning: A cross-discipline consensus. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 58, p. 354–359, 2010.

EINHORN-STOLL, U.; KUNZEK, H.; DONGOWSKI, G. Thermal analysis of chemical and mechanically modified pectins. **Food Hydrocolloids**.v. 21, p. 1101-1112, 2007.

GNANASAMBANDAM, R. Determination of pectin degree of esterification by diffuse reflectance Fourier transform infrared spectroscopy. **Food Chemistry**.v. 68, p. 327-332, 2000.

GODECK, R.; KUNZEK, H.; KABBERT, R. Thermal analysis of plant cell wall materials depending on the chemical structure and pre-treatment prior drying. **European Food Research and Thechnology**. v. 213, p. 395-404, 2001.

GOWTHAMARAJAN, K.; KUMAR, G.K.P.; GAIKWADA, N.B.; SURESH, B. Preliminary study of *Anacardium occidentale* gum as binder in formulation of paracetamol tablets. **Carbohydrate Polymers**. v. 83, p. 506–511, 2001.

GRIFFITH, L.G. Polymeric biomaterials. **Acta Materialia**.v. 48,p. 263–277, 2000.

HARKNESS, S.E.; WAGNER, J.E. **Biologia e clínica de coelhos roedores**. São Paulo: Livraria Roca, 1993, 238p.

IJIMA, M.; HATAKEYAMA, T.; NAKAMURA, K.; HATAKEYAMA, H. Thermomechanical analysis of polysaccharide hydrogels in water. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 64, p. 617-627, 2001.

JAHN, A.I.; GÜNZEL, P.K.H. The value of spermatology in male reproductive toxicology: do spermatologic examinations in fertility studies provide new and additional information relevant for safety assessment? **Reproductive Toxicology**, v. 11, p. 171-178, 1997.

KACURÁKOVÁ, M.; CAPEKA, P.; SASINKOVÁ, V.; WELLNER, N.; EBRINGEROVA, A. FT-IR study of plant cell wall model compounds: pectic polysaccharides and hemicelluloses. **Carbohydrate Polymers**. v. 43, p. 195–203, 2000.

KIM, B.S.; BAEZ, C.E.; ATALA, A. Biomaterials for tissue engineering. **World Journal Urology**. v.18, p. 2-9, 2000.

LIMA, A.C.; SANTOS, R.A.; ALMEIDA, F.A.G.; BANDEIRA, C.T. Estimulantes químicos na extração da goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*, L.). **Ciência Rural**. v.31, p. 409-415, 2001.

LYMAN, D.J.E.; ROWLAND, S.M. **Biomaterials**. In: KROSCSWITZ, J.I. *Polymers: Biomaterials and Medical Applications*, p.52-71, 1989.

MACIEL, J.S.; KOSAKA, P.M.; DE PAULA, R.C.M.; FEITOSA, J.P.A.; PETRI, D.F. S. Formation of cashew gum thin films onto silicon wafers or aminoterminated surfaces and the immobilization of Concanavalin a on them. **Carbohydrate Polymers**. v. 69, p. 522-529, 2007.

MAHNER, C.; LECHNER, M. D.; NORDMEIER, E. Synthesis and characterization of dextran and pullulan sulphate. **Carbohydrate research**. v. 2, p. 203-208, 2001.

MALONE, M.H. Pharmacological approaches to natural products screening and evaluation. In: WAGNER, H.; WOLF, P. **New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity**. Berlin: Springer Verlag, 1977, 23p.

MARIZ, S. R.; CERQUEIRA, G. S.; ARAÚJO, W.C.; DUARTE, J.C.; MELO, A.F.M.; SANTOS, H.B.; OLIVEIRA, K.; MELO DINIZ, M.F.F.; MEDEIROS, I.A. Estudo toxicológico agudo do extrato etanólico de partes aéreas de *Jatropha gossypifolia* L. em ratos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 16, p.372-378, 2006.

MARTIN, D.W.; MAYES, P.A.; RODWELL, Y.W. In: **HARPER'S Review of Biochemistry**. Califórnia: Lange Medical, 1981, 688p.

MIURA, K.; KIMURA, N.; SUZUKI, H.; MIYASHITA, Y.; NISHIO, Y. Thermal and viscoelastic properties of alginate/poly(vinyl alcohol) blends cross-linked with calcium tetraborate. **Carbohydrate Polymers**, v. 39, p. 139-144, 1999.

MOTHÉ, C.; RAO, M. Thermal behavior of gum arabic in comparison with cashew gum. **Thermochimica Acta**, v.357, n.0, p. 9-13, 2000.

PLEWA, A.; NIEMIEC, W.; FILIPOWSKA, J.; OSYCZKA, A. M.; LACH, R.; SZCZUBIAŁKA, K.; NOWAKOWSKA, M. Photocrosslinkable diazoresin/pectin films – Synthesis and application as cell culture supports. **European Polymer Journal**. v. 47, p. 1503–1513, 2011.

RABELO, M. **Aditivação de Polímeros**. São Paulo, Artliber Editora, 2000.

RODRIGUES, J. F.; DE 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. 31-36, 1993.

SILVA, T.M.; SANTIAGO, P.O.; PURCENA, L.L.A.; FERNANDES, K.F. Study of the cashew gum polysaccharide for the horseradish peroxidase immobilization – Structural characteristics, stability and recovery. **Materials Science and Engineering C**. v. 30, p. 526-530, 2010.

TAKAGI, H.; YASUHARA, K.; MITSUMORI, K.; ONODERA H, TAKEGAWA K, TAKAHASHI M. A 13-week subacute oral toxicity study of pectin digests in rats. **Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku**. v. 115, p. 119-124, 1997.

TAN, C.P.; CHE MAN, Y.B. Differential scanning calorimetric analysis of edible oils: Comparison of thermal properties and chemical composition. **Journal of the American Oil Chemists' Society**.v. 77, p. 143-155, 2000.

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 Microbiology & Biotechnology**. v. 20, p. 505–507, 2004.

WALLACH, J.B. **Interpretação de Exames laboratoriais**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, 1465p.

WAYNFORTH, B.H. **Injection techniques**.In: experimental and Surgical Techniques in the Rat. London: Academic Press, 1980

YAPO, B. M. Pectic substances: From simple pectic polysaccharides to complex pectins - A new hypothetical model. **Carbohydrate Polymers**. v. 86, p. 373–385, 2011.

YE, P.; BYRON, T. Characterization of D-Mannitol by Thermal Analysis, FTIR, and Raman Spectroscopy.**American Laboratory**. v. 40, p. 24-27, 2008.

ZUCOLOTTO, V.; EIRAS, C.; GOMES, I. N.; BRITO, A. C. F.; SANTOS JR., J. R.; OLIVEIRA JR.; O. N.; KITAGAWA, I. L.; CONSTANTINO, C. J. L.; CUNHA, H. N. Nanocompósitos de poli-o-metoxoxianilina e polissacarídeos naturais. **Química Nova**. v. 30, p. 1158-1162, 2007.

CAPÍTULO IV:Estudo do efeito cicatrizante da blenda polimérica à base de goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) e pectinaem lesões cutâneas de ratos

**Estudo do efeito cicatrizante da blenda polimérica à base de goma do cajueiro
(*Anacardium occidentale L.*) e pectina em lesões cutâneas de ratos**

**MENDES, R.M.B.^{1,*}; RODRIGUES, A.M.X.¹; TOMÉ, A.R.³; MEDEIROS, A.C.D.⁴;
LEITE, C.M.S.²; FREITAS, R.M.¹.**

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI; ²Departamento de Química – UFPI; ³Laboratório Carlos Chagas – UECE; ⁴Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos – UEPB.*rosanamyryan@hotmail.com

RESUMO

O heteropolissacarídeo proveniente da goma do cajueiro tem apresentado resultados terapêuticos promissores no processo de cicatrização de feridas. O objetivo deste experimento foi investigar o efeito da aplicação tópica de blenda polimérica à base de polissacarídeo extraído do exsudado de cajueiro, goma do cajueiro (GC), em combinação com pectina cítrica (PEC) e poli (óxido de etileno) (PEO), sobre a cicatrização de feridas cutâneas experimentalmente produzidas em ratos, e avaliar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) *in vitro* deste biomaterial. Os resultados apontam uma CIM de 62,5 µg/µL da blenda, na inibição da cepa de *E. coli*. As feridas cutâneas induzidas em ratos por meio de tricotomia circular para posterior tratamento com produtos controles e testes, foram analisadas por meio organoléptico, medição em paquímetro, e por análise histológica das lesões. Os animais foram divididos em 4 grupos: controle negativo (CN); controle positivo (CP), blenda composta por GC/PEC/PEO (GCPP) e blenda composta por PEC/PEO (PP). A análise macroscópica sugere que houve cicatrização da área lesionada, bem como na análise histológica que demonstrou a melhora do uso tópico da blenda polimérica nesse processo. Foi verificado que o filme PP foi o mais efetivo em intensificar a contração da área das feridas na fase inicial do processo cicatricial e reduzir os sinais clínicos próprios da fase inflamatória, após o término do tratamento aos 7 dias, contudo não apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo GCPP.

PALAVRAS-CHAVE: Goma do Cajueiro, Pectina, Cicatrização, Atividade antimicrobiana.

ABSTRACT: Study the healing effect of the polymer blend gum base cashew *Anacardium occidentale* L. skin lesions in mice.

The heteropolysaccharide derived from cashew gum has shown promising therapeutic results in the healing process of wounds. The objective of this experiment was to investigate the effect of topical application of polymer blend-based polysaccharide extracted from exudate cashew, cashew gum (GC), in combination with citrus pectin (PEC) and poly (ethylene oxide) (PEO), on wound healing in rats experimentally produced and to evaluate the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of the biomaterial in vitro. The results indicate a MIC of 62.5 g / μ L of blend in inhibiting strain of *E. coli*. The skin wounds in rats induced by circular shaving products for further treatment and control tests were analyzed by sensory evaluation, caliper measurement, and histological analysis of the lesions. The animals were divided into 4 groups: negative control - CN; positive control - CP, blend composed of GC / PEC / PEO - GCPP and blend composed of PEC / PEO - PP. Macroscopic analysis suggests that there was healing of the injured area, as well as histological analysis demonstrated that the improvement of topical polymer blend that process. It was verified that the PP film was the most effective step in the contraction of the wound area in the early phase of the healing process and reduce the clinical signs characteristic of the inflammatory phase, after the end of treatment to 7 days, however no significant difference when compared to GCPP.

KEYWORDS: Cashew gum, Pectin, Healing, Antimicrobial activity.

INTRODUÇÃO

A pele é composta de duas camadas principais, a epiderme e a derme, e uma terceira camada variável, chamada de hipoderme, que é um tecido subcutâneo e adiposo.

A epiderme é a camada que protege a pele contra o ambiente externo. Ela apresenta, em sua superfície epitelial externa, o estrato córneo, que é uma camada de células mortas, queratinosas e que funciona como uma barreira eficaz contra microorganismos patogênicos, além de controlar a permeação de componentes pela pele (CHORILLI et al., 2007; GILL et al., 2009).

Durante uma agressão à pele, os tecidos que a compõem são lesionados e geralmente substituídos por tecido de colágeno, dessa forma a cicatrização pode ser definida com a substituição de tecido destruído por tecido revitalizado. Porém, o processo de cicatrização não é um fenômeno isolado, único, mas o produto da resposta integrada de vários tipos de células à lesão (PRABHU; SUBBA RAO; RAO, 2013). Apesar de existir grande número de produtos disponíveis para o tratamento de feridas, ainda se buscam substâncias tópicas com este propósito, tanto pela necessidade de ampliação do arsenal terapêutico quanto pela existência de controvérsias sobre o tratamento (FERREIRA et al., 2003). Ademais, tem sido relatada por alguns estudiosos, a escassez de informações sobre os efeitos adversos provocados por alguns componentes dos produtos comumente utilizados (MARTINS et al., 2005).

Medicamentos para os mais diversos fins continuam sendo originados, em sua grande maioria, de produtos naturais (SEGUNDO et al., 2007). Para aperfeiçoar a cicatrização de lesões podem ser utilizados biomateriais, que consistem de materiais interativos capazes de estabelecer afinidade apropriada com o tecido vizinho sem indução de uma resposta adversa do hospedeiro (RATNER; BRYANT, 2004). Dentre os biomateriais podem ser destacados os polissacarídeos, os quais estimulam o sistema imune *in vitro* e *in vivo* e tendem a contribuir favoravelmente no processo cicatricial (DIALLO et al., 2001; KWEON et al., 2003; SENEL; McCLURE, 2004).

Popularmente conhecida como cajueiro, a planta *Anacardium occidentale* L. é originária do Brasil e dentre uma variedade de aplicações na medicina popular é também utilizada como cicatrizante de feridas (MAZZETTO; LOMONACO; MELE, 2009).

Pesquisas utilizando emulsões do heteropolissacarídeo proveniente da goma do *Anacardium occidentale* L., aplicadas topicamente, têm apresentado resultados

terapêuticos promissores, potencializando o processo de cicatrização de feridas cutâneas em camundongos (PAIVA, 2003; SCHIRATO et al., 2006).

Na produção de curativos para cicatrização cutânea normalmente os polímeros utilizados como principais constituintes de um filme, são os polissacarídeos, devido a sua biocompatibilidade, disponibilidade e facilidade de funcionalização. Os biocurativos são feitos a partir de biomateriais que desempenham um papel ativo no processo de cicatrização de feridas e, por vezes, referidas como curativos bioativos. Esses curativos acrescentaram melhorias à cicatrização tradicional de feridas, mantendo um ambiente úmido em torno da lesão propiciando a cura (PLEWA, 2011).

Tendo em vista uma prospecção da literatura a respeito da utilização do polissacarídeo do cajueiro em processos de cicatrização, o objetivo desse estudo foi avaliar a ação cicatrizante da blenda polimérica composta por goma do cajueiro, pectinacíttrica e poli (óxido de etileno) em feridas cutâneas de ratos por meio da análise comparativa da macroscopia e exames histológicos dos grupos em teste, além de correlacionar esse efeito com testes antimicrobianos *in vitro* deste biomaterial.

MATERIAL E MÉTODOS

Obtenção da blenda polimérica

Para a preparação dos filmes utilizou-se a técnica “*casting*”. Os biopolímeros goma do cajueiro (GC), pectina (PEC) e o poli (óxido de etileno) (PEO) foram dissolvidos, em um solvente comum, a água, e então misturados em um recipiente. A mistura foi submetida à evaporação do solvente em temperatura igual a 50 °C. Com a evaporação do solvente uma fina película foi produzida.

Os filmes GC/PEC/PEO foram produzidos na proporção de 50/50/3, e os filmes compostos por PEC/PEO na proporção de 100/3. Após secagem em estufa, os filmes foram armazenados em dessecador.

Determinação da Concentração Inibitória Mínima

Foram preparadas soluções aquosas dos constituintes, nas mesmas proporções utilizadas para produção do filme. A técnica empregada foi a microdiluição em caldo,

proposta pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2010), para as cepas padrão American Type Culture Collection (ATCC) de *Escherichia coli* (25922), *Staphylococcus aureus* (25923), *Pseudomonas aeruginosa* (27853) e *Klesbisiela pneumoniae* (4352), utilizando caldo Müeller-Hinton, como meio de cultura.

A suspensão microbiana foi obtida transferindo a cultura crescida sobre o meio inclinado, com alça estéril, para um tubo de ensaio contendo 3mL de solução salina estéril. A solução preparada foi diluída, a fim de obter-se uma preparação microbiana com uma concentração final entre 10^6 UFC/mL.

Para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foram distribuídos 100 μ L de caldo Müeller Hinton nos orifícios das placas de microdiluição, contendo 96 cavidades. Em seguida, foram realizadas diluições seriadas a partir da retirada de uma alíquota de 100 μ L da cavidade mais concentrada para a cavidade sucessora. Nos orifícios de cada coluna foram dispensadas alíquotas de 10 μ L do inóculo correspondente a cada cepa ensaiada, na concentração de 10^6 UFC/mL. As microplacas foram incubadas a 36 ± 1 °C durante 24 horas. A leitura para determinação da CIM foi feita a partir do método visual, onde foi considerada a formação ou não de aglomerados de células no fundo da cavidade da placa. Foi considerado como CIM, a menor concentração do produto em teste capaz de produzir inibição visível sobre o crescimento das cepas utilizadas. Para confirmação da presença de microrganismos viáveis nas concentrações não inibitórias, foi dispensada uma alíquota de 10 μ L do corante Rezasurina em todas as cavidades da placa, 24 horas após a incubação, com mudança de coloração para as amostras viáveis. Foram utilizados como controle positivo os fármacos cefalotina, para *S. aureus* e gentamicina, para *E.coli*, *P.aeruginosa* e *K. pneumoniae*.

Animais

Foram utilizados 40 ratos machos e fêmeas da linhagem *Wistar* de idade adulta e peso corpóreo médio de $250 \text{ g} \pm 50 \text{ g}$. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno apropriadas contendo maravalha esterilizada, ração e água *ad libitum*, em temperatura controlada 25°C, sendo a luminosidade, intensidade de ruído e umidade as do ambiente geral. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais da Universidade Federal do Piauí(0102/12).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos, conforme o tratamento a ser realizado, totalizando 10 ratos por grupo (**Tabela 1**).

Tabela 1. Distribuição dos grupos experimentais para avaliação cicatricial em feridas cutâneas de ratos.

Grupo (n = 10)	Tratamento
CN	Soro Fisiológico
CP	Colagenase
GCPP	Filme completo (GC/PEC/PEO)
PP	Filme (PEC/PEO)

Legenda: CN – Controle Negativo; CP – Controle Positivo; GCPP – Filme completo composto por Goma do cajueiro, Pectina e Poli (óxido de etileno); PP – Filme composto por Pectina e Poli (óxido de etileno).

Procedimento de obtenção das lesões

Após indução da anestesia utilizando pentobarbital por via intraperitoneal (i.p.) na dose 0,08mL/100g, foi realizada a tricotomia da região dorsal e remoção circular da pele de aproximadamente 4 mm de diâmetro com o auxílio de um *punch* cirúrgico (instrumento dotado de uma superfície circular cortante) até expor a fáscia muscular dorsal. Ao final do procedimento os animais foram recolocados nas suas respectivas gaiolas, e tratados com as amostras (**Tabela 1**), sendo observados diariamente durante o 3º, 5º e 7º dias.

Tratamento das feridas

O tratamento de cada grupo foi administrado por via tópica, na região lesionada, no dia em que as lesões foram provocadas, com os produtos designados para cada grupo, sendo as feridas limpas com soro fisiológico 0,9% para aplicação dos produtos em análise. Esse procedimento foi adaptado de Santos e colaboradores(2002) e Rahale colaboradores (2001). Além disso, a fim de que não houvesse interferência nos ferimentos quanto a possível contaminação cruzada, foi realizada diariamente a esterilização por autoclave da maravalha, esta auxiliando na assepsia das gaiolas que os animais estavam presentes.

Avaliação macroscópica da lesão cutânea em ratos

Os animais tratados com os princípios ativos em análise foram acompanhados diariamente através da observação do reparo da lesão, referindo-se às alterações quanto à presença ou não de edema, exsudado, crosta e coloração da ferida. Foi realizado o registro fotográfico digital da ferida de todos os animais dos grupos experimentais durante os tratamentos. Além disso, as lesões foram medidas com auxílio de um paquímetro analógico nos dias 3, 5 e 7 de tratamento.

Avaliação histológica da lesão cutânea em ratos

Um fragmento retangular com 0,5 cm x 2,0 cm, da pele do dorso, foi dessecado de cada animal, sendo que cada segmento continha área central lesada e área periférica da pele não-lesada para servir como controle, nos 3^o, 5^o e 7^o dias de tratamento. Todas as amostras das lesões cutâneas obtidas foram fixadas em solução de formalina e encaminhadas para análise histológica no Laboratório Carlos Chagas, Universidade Estadual do Ceará (UECE). A leitura foi realizada em microscópio óptico, à magnitude de 100 vezes, visando observar o processo inflamatório e cicatricial através dos parâmetros de presença de tecido de granulação, proliferação vascular, inflamação aguda e crônica, presença de colágeno e reepitelização.

Análises Estatísticas

Os dados foram analisados em *software* GraphPad Prism Version 5.0, e expressos os efeitos cicatriciais no início, 3^o, 5^o e 7^o dias nos grupos em tratamento através da significância das diferenças entre as médias por teste de variância (ANOVA), seguida, quando detectada diferença, pelo teste *t*-Student-Tukey como *post hoc* teste. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Os resultados demonstraram que todas as cepas microbianas tiveram seus crescimentos inibidos por 100GC, sendo mais efetiva para *E. coli* - CIM 125 µg/µL (Tabela 2).

Tabela 2. Concentração inibitória mínima de goma caju, pectina, poli (óxido de etileno) e blenda GC/PEC/PEO.

Linhagem bacteriana	Amostras ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)				Antibiótico ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)	
	GC	PEC	PEO	GC/PEC/PEO	Cefalotina	Gentamicina
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	250	N/A	512	256	3,9	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	500	N/A	N/A	500	-	7,8
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 4352	250	N/A	500	N/A	-	7,8
<i>E.coli</i> ATCC 25922	125	500	500	62,5	-	7,8

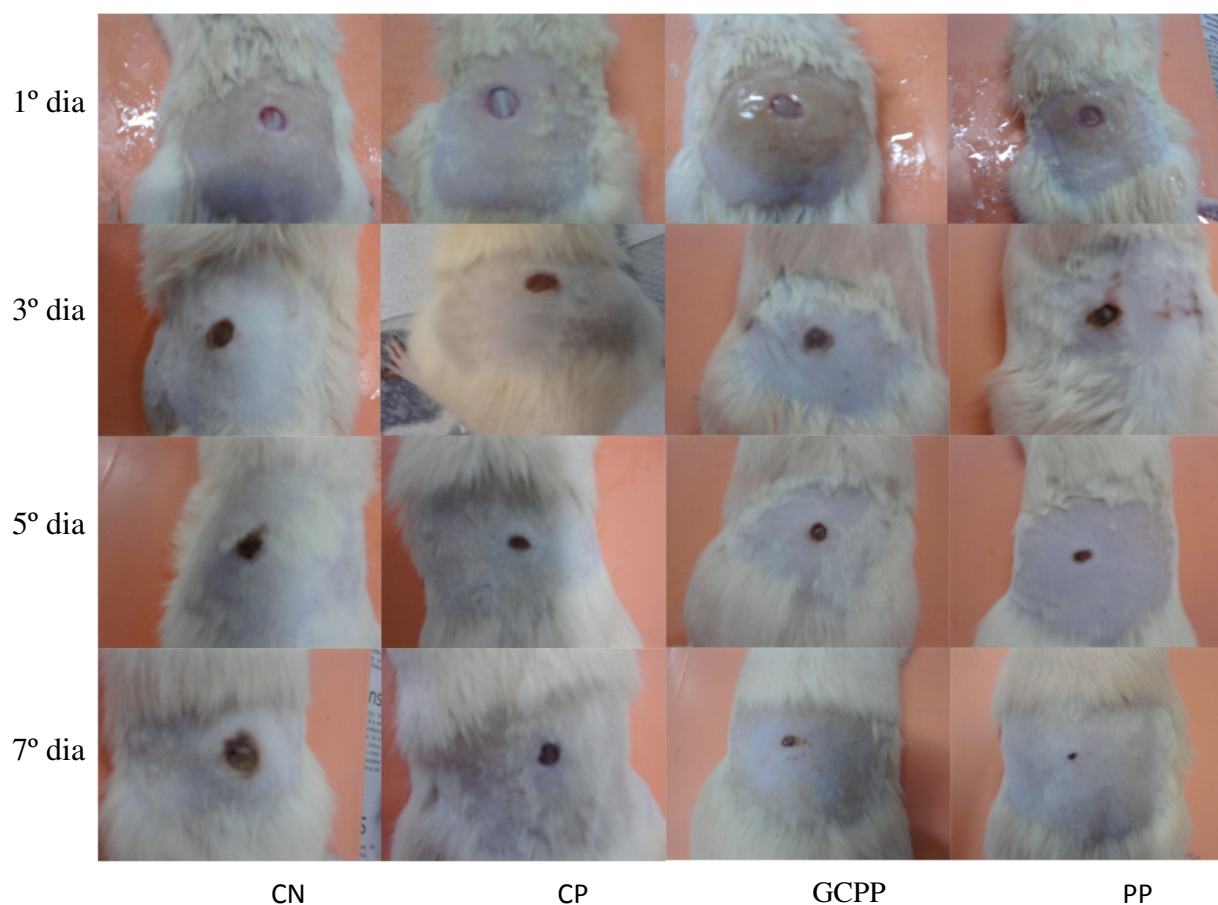
Legenda: S: *Staphylococcus*; P: *Pseudomonas*; K: *Klebsiela*; E: *Escherichia*; N/A: nenhuma atividade; GC: goma do cajueiro; PEC: pectina; PEO: poli (óxido de etileno).

A PEC apresentou inibição no crescimento apenas de *E. coli* até a concentração de 500 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. O terceiro componente da blenda, PEO, isoladamente, não apresentou atividade para *P. aeruginosa*, no entanto com a blenda composta por GC/ PEC/ PEO foi obtido o resultado mais expressivo na inibição da cepa de *E. coli*, inibindo até a concentração de 62,5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$.

Avaliação macroscópica da lesão cutânea em ratos

As feridas apresentaram coloração marrom amarelada nos grupos tratados com colagenase - CP e filmes em estudo – PP e GCPP, durante os primeiros dias de observação, e cor avermelhada no grupo tratado com solução fisiológica 0,9% - CN. Nos dias posteriores, as feridas demonstraram efetiva cicatrização (**Figura 1**).

Figura 1. Análise macroscópica das lesões cutâneas dos animais após 1, 3, 5 e 7 dias de tratamento diário.



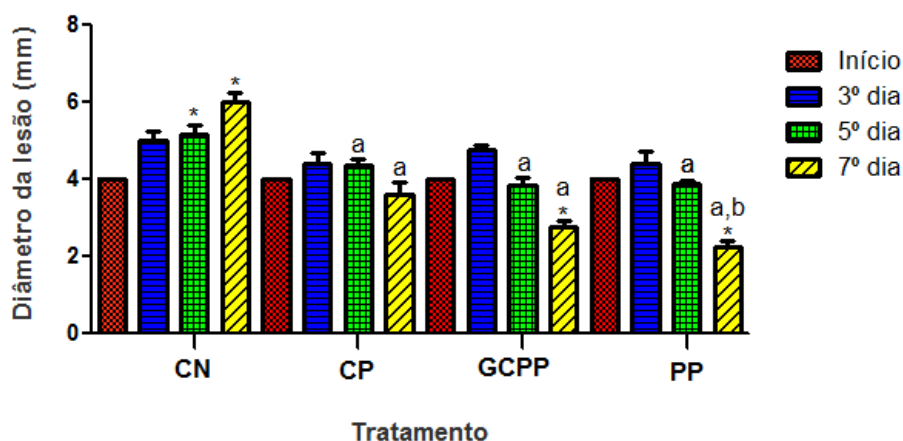
Legenda: CN: Controle negativo; CP: Controle positivo; GCPP: Filme completo (goma de cajú/pectina/PEO); PP: Filme (pectina/PEO). **Fonte:** Arquivo Pessoal.

Além disso, os grupos experimentais apresentaram ausência de edemas e presença de exsudado inflamatório de moderado a intenso, os quais são confirmados pela análise histológica com presença de linfócitos. A presença de secreções purulentas e demais sinais indicativos de um extenso processo infeccioso, foram observados no grupo CN. A formação de crosta foi observada logo no 3º dia de avaliações nos grupos tratados com colagenase e filmes, tendo evolução nas lesões ao longo do tratamento (**Figura 1**).

Na análise do diâmetro da lesão cutânea (**Figura 2**), realizado com paquímetro analógico, foi verificado que houve aumento no diâmetro da lesão entre os grupos tratados com os filmes GCPP e PP, no 3º e 5º dia de tratamento. Contudo, houve redução das lesões no 7º dia de tratamento quando comparado com o início, com exceção do grupo tratado apenas com solução fisiológica (CN), onde houve um aumento significativo nos 3º e 5º dias de tratamento ($p < 0,05$). Os grupos experimentais (GCPP e PP) apresentaram uma

redução significativa no diâmetro da lesão, quando comparado com o início do tratamento. O grupo GCPP demonstrou uma redução significativa no diâmetro da lesão, com relação ao grupo CN. O grupo PP apresentou redução também significativa quando comparado aos grupos CN e CP ($p < 0,05$). Esses resultados demonstram que o grupo PP apresenta maior efetividade na reparação tecidual ao longo de 7 dias.

Figura 2. Diâmetro das lesões cutâneas nos animais após início, 3, 5 e 7 dias de tratamento diário.

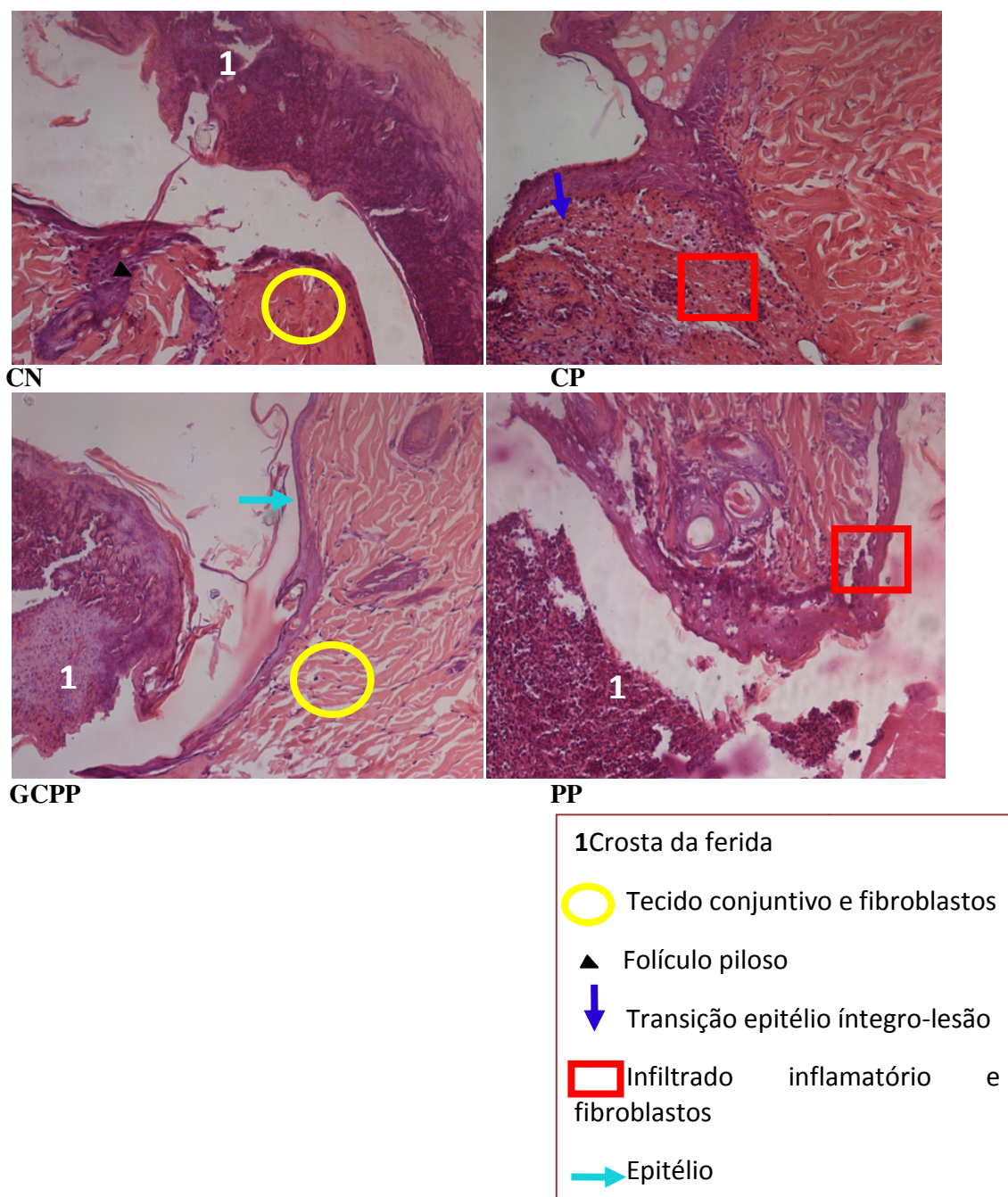


Legenda: CN: Controle negativo; CP: Controle positivo; GCPP: Filme completo (goma de caju/pectina/PEO); PP: Filme (pectina/PEO).^a $p < 0,05$ quando comparado ao grupo CN; ^b $p < 0,05$ quando comparado ao grupo CP; * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo no início do processo dentro de cada grupo (ANOVA e *t*-Student-Tukey como *post hoc* teste).

Avaliação histológica da lesão cutânea em ratos

Todos os tratamentos apresentam uma dinâmica do processo de cicatrização dentro do esperado, demonstrando que há uma intensa migração de neutrófilos na área da úlcera (área da ferida) com exsudação e formação de crosta ao 3º dia (**Figura 3**).

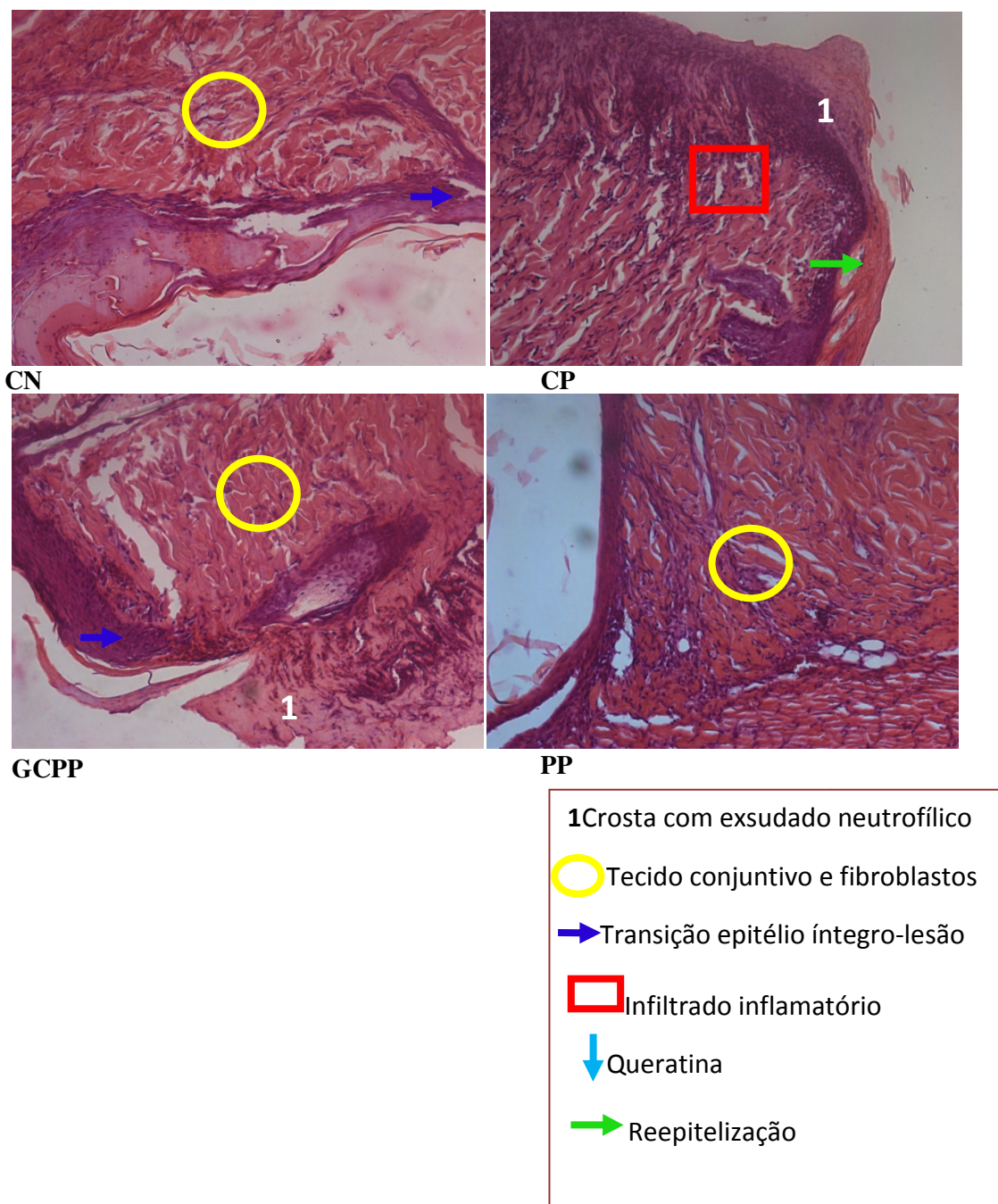
Figura 3. Análise histológica do 3º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.



Legenda: CN: Controle negativo; CP: Controle positivo; GCPP: Filme completo (goma de caju/pectina/PEO); PP: Filme (pectina/PEO).

No 5º dia ocorre uma evidente proliferação de fibroblastos em todos os tratamentos marcadamente observada no grupo da colagenase e nos grupos GCPP e PP (**Figura 4**).

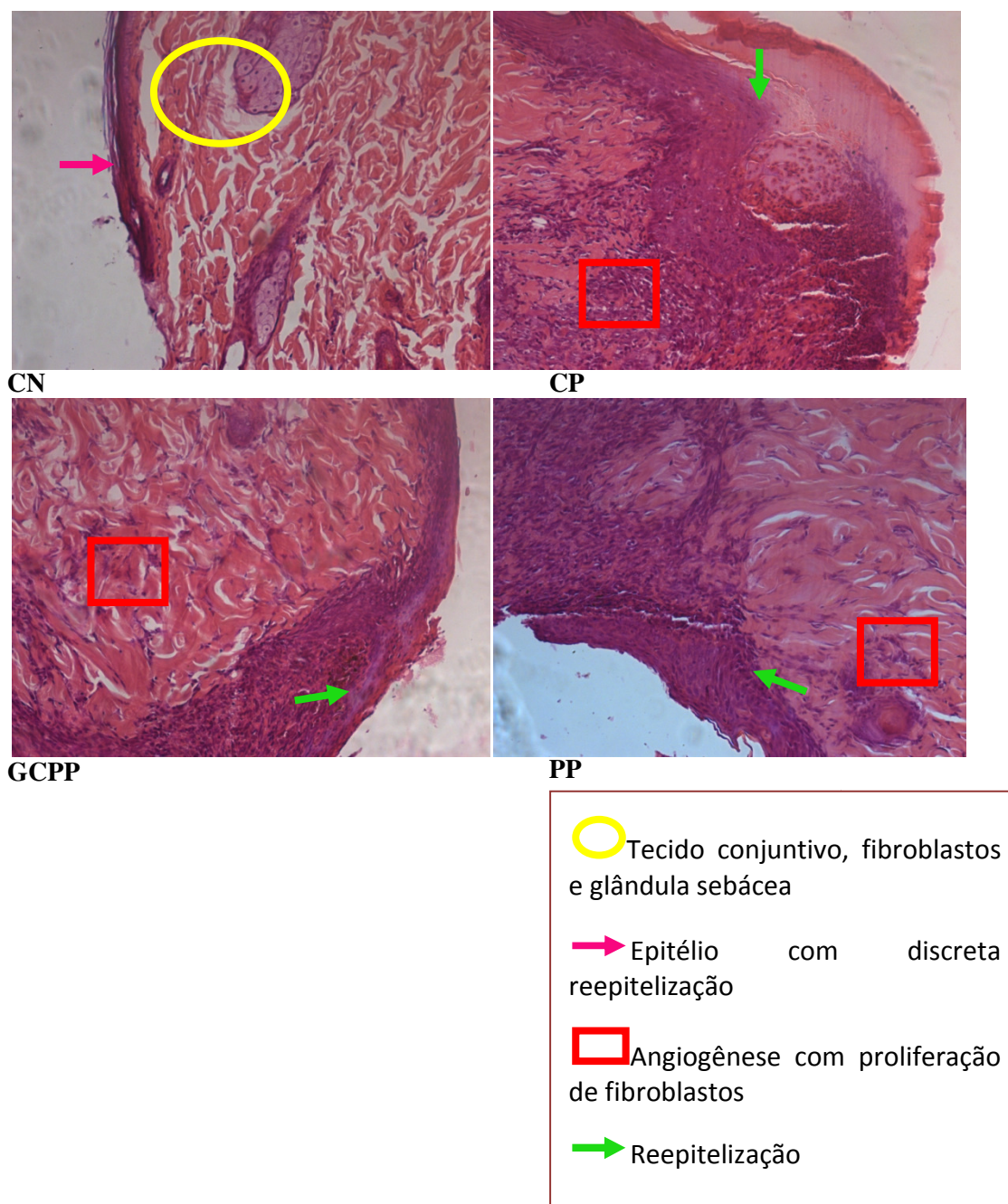
Figura 4. Análise histológica do 5º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.



Legenda: CN: Controle negativo; CP: Controle positivo; GCPP: Filme completo (goma de caju/pectina/PEO); PP: Filme (pectina/PEO).

Já no 7º dia pode ser observada uma nítida reepitelização dos grupos da collagenase, GCPP e PP, este último apresentando uma melhor organização das camadas do epitélio estratificado pavimentoso (**Figura 5**).

Figura 5. Análise histológica do 7º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.



Legenda: CN: Controle negativo; CP: Controle positivo; GCPP: Filme completo (goma de caju/pectina/PEO); PP: Filme (pectina/PEO).

Não foram observados edema, nem congestão vascular, mas intensa angiogênese em todos os tratamentos com destaque para o tratamento com PP no 7º dia. Dessa forma os resultados de avaliação histológica das lesões, durante 7 dias de observação, corroboram com a avaliação macroscópica das mesmas.

DISCUSSÃO

O produto de escolha para o tratamento de feridas deve apresentar atividade antimicrobiana contra o agente infectante, e conseqüentemente contribuir para a cicatrização da lesão. Nesse sentido, deve ser considerado que os tecidos desvitalizados ou necróticos fornecem nutrientes para multiplicação bacteriana, favorecendo a instalação da infecção e retardo da cicatrização (BAJAY, 2001).

A fim de avaliar a atividade antimicrobiana, já relatada pela literatura para o polissacarídeo exsudado do cajueiro (TORQUATO et al., 2004), foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) para os componentes da blenda polimérica em estudo.

Atualmente, existem vários métodos para avaliar a atividade antibacteriana e antifúngica de extratos vegetais. O método de diluição em caldo considera a relação entre a proporção de crescimento do microrganismo desafiado no meio líquido e a concentração da substância ensaiada. A avaliação é comparada frente a um padrão biológico de referência. Entende-se por proporção a densidade da turbidez provocada pelo crescimento microbiano. Apesar de alguns inconvenientes na técnica, o método de microplacas é barato, tem reprodutibilidade, é 30 vezes mais sensível que outros métodos usados na literatura, requerem pequena quantidade de amostra, pode ser usado para grande número de amostras e deixa um registro permanente (OSTROSKY, et al., 2008).

Através dessa técnica foram obtidos os valores correspondentes a CIM da blenda em estudo, bem como dos seus componentes isoladamente. Os resultados apontam que a blenda composta por GC/ PEC/ PEO obteve o resultado mais expressivo na inibição da cepa de *E. coli*, inibindo até a concentração de 62,5 µg/µL. Este resultado pode ser atribuído a um efeito sinérgico das atividades dos componentes da blenda, isoladamente, uma vez que todos apresentam atividade contra essa cepa, contudo o resultado mais expressivo pode ser atribuído à goma do cajueiro (**Tabela 2**).

Polissacarídeos de exsudados são produzidos como mecanismo de defesa das plantas contra o estresse causado por injúrias físicas ou ataque microbiano (CUNHA; PAULA; FEITOSA, 2009). Dessa forma, sendo a goma do cajueiro um exsudado natural, pode-se atribuir a esta a principal atividade antimicrobiana, conforme comprovado nos resultados obtidos. A atividade antimicrobiana deste polímero natural é atribuída à presença de ácido anacárdico (GOWTHAMARAJAN, 2010; SILVA, 2012). Dessa forma o filme em

estudo pode apresentar um resultado favorável quanto ao uso terapêutico no tratamento de lesões cutâneas.

Os resultados da análise do diâmetro da lesão induzida em ratos para estudo do efeito dos tratamentos no processo de cicatrização, foram estatisticamente significativos em relação ao tratamento utilizado no grupo CN, grupo fisiológico. Todos os grupos tratados obtiveram evolução normal no processo cicatricial, com resultados mais favoráveis para os grupos CP, GCPP e PP, apresentando este último um melhor resultado no propósito de redução do diâmetro da lesão, sendo visível e estatisticamente mais significativo quando comparado aos grupos CN e CP. Embora tenha ocorrido um aumento no diâmetro da lesão no 3º e 5º dia de tratamento, esse fato pode ser explicado pela intensa proliferação de fibroblastos, confirmadas pelos estudos histológicos (**Figuras 3, 4 e 5**), que resultaram na formação de crostas maiores, influenciando, portanto, na medição do diâmetro da cicatriz da lesão. Além disso, o filme residual incorporado na pele dos animais para os grupos GCPP e PP pode ter influenciado no valor da área da lesão no momento da medida.

Apesar de ter sido observado um efeito cicatrizante mais expressivo para o grupo PP (Pectina/PEO), não houve diferença significativa entre este e o grupo tratado com Goma de cajueiro/ Pectina/ PEO (GCPP). Além disso, a presença da GC se faz importante ao auxiliar na redução da contaminação microbiana a que as lesões estão susceptíveis.

Além disso, o efeito cicatrizante do polissacarídeo exsudado do cajueiro, biomateriais, como a pectina, ao fazerem parte de um filme como matriz para contato com o tecido natural, desempenham papel ativo na cura de feridas propiciando a formação de um novo tecido. Em alguns casos, eles podem ser incorporados com os compostos ativos, os agentes antimicrobianos como a goma do cajueiro (PLEWA, 2011).

O processo inflamatório é caracterizado pela presença de exsudado inflamatório, vasodilatação, aumentada permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hemácias, leucócitos, neutrófilos e monócitos, seguida da presença de macrófagos (MARCHINI, 1994), formando a crosta que recobre a ferida (GARROS et al., 2006). Diante disso, através da análise histológica nas lesões cutâneas em ratos tratados neste estudo por caracterização da presença de tecido de granulação, proliferação vascular, inflamação aguda e crônica, presença de colágeno e reepitelização, foi verificado que o tratamento com as blendas poliméricas promoveu cicatrização, com ausência de atividade tóxica.

Na continuidade do processo, ocorrem no tecido lesado a infiltração de células circulantes (neutrófilos e monócitos) e a migração de células das áreas adjacentes como

células epiteliais, queratinócitos e fibroblastos. Estas últimas, em cooperação com as células locais, anteriormente ativadas, serão as protagonistas da fibroplasia (produção de colágeno pelos fibroblastos) e deposição de matriz extracelular, angiogênese (formação de novos vasos), cicatrização e reepitelização da região da ferida (BALBINO, 2005).

Ao quintodia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos (**Figura 4**), foi observada exsudação inflamatória, de discreto a intenso, com o predomínio de neutrófilos, estes segundo Gartner e Hiatt (2007) estão envolvidos com as respostas imunes, sendo que seu número aumenta nos locais de infecção ou inflamação. Houve intensa proliferação de fibroblastos, marcadamente para os grupos CP, GCPP e PP, indicando a progressão para cicatrização e reepitelização da área lesionada.

A última fase do processo de reparação tecidual (fase de maturação) é caracterizada pela regressão endotelial (GARROS et al., 2006). Nos períodos com 5 e 7 dias foi observado para os grupos CP, GCPP e PP, o contínuo processo de reepitelização da região lesionada, com queratinização das mesmas, na qual dá origem à camada córnea, composta basicamente de queratina, uma proteína responsável pela impermeabilização da pele (**Figuras 4 e 5**). Estes resultados corroboram com a análise do diâmetro cicatricial que revela uma progressão na redução da lesão para os grupos citados.

CONCLUSÃO

Por meio da análise macroscópica e histológica, o uso tópico das blendas poliméricas demonstrou ser efetivo na cicatrização das lesões induzidas em ratos, sendo observado um melhor desempenho do grupo tratado com PEC/PEO sem, contudo apresentar diferença significativa quando comparado ao grupo GC/PEC/PEO. Ambos os grupos apresentaram uma dinâmica do processo de cicatrização dentro do esperado com reorganização do colágeno e formação de vasos sanguíneos a partir do 5º dia do tratamento, com a ocorrência de reepitelização e cicatrização da área ferida.

REFERÊNCIAS

BALBINO, C.A.; PEREIRA, L.M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 41, p. 27-51, 2005.

BAJAY, H.M. **Registro da evolução de feridas: elaboração e aplicabilidade de um instrumento**.2001.110 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Campinas, São Paulo, 2001.

CAMPOS, D. A.; RIBEIRO, A. C.; COSTA, E.M.; FERNANDES, J. C.; TAVARIA, F.K.; ARARUNA, F.B.; EIRAS, C.; EATON, P.; LEITE, J.R.S.A.; PINTADO, M.M. Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy imaging of the action mechanism of cashew tree gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p. 270-274, 2012.

CHORILLI, M. et al. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.

CUNHA, P. L. R.; PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 649-660, 2009.

DIALLO, D.; PAULSEN, B.S.; LILJEBÄCK, T.H.; MICHAELSEN, T.E. Polysaccharides from the roots of *Entada africana* Guill. et Perr., Mimosaceae, with complement fixing activity. **Journal of Ethnopharmacology**. v.74, p.159-71, 2001.

FERREIRA, E.; LUCAS, R.; ROSSI, L.A.; ANDRADE, D. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. v. 37, p. 44-51, 2003.

GARROS, I. C. et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 55-66, 2006.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Atlas colorido de histologia**. 4. ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

GILL, H. S.; ANDREWS, S.N.;SAKTHIVEL, S.K.;FEDANOV, A.;WILLIAMS, I.R.;GARBER, D.A.;PRIDDY, F.H.;YELLIN, S.;FEINBERG, M.B.;STAPRANS, S.I.;PRAUSNITZ, M.R. Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, n. 2, p. 95-103, 2009.

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

KWEON, D.K.; SONG, S.B.; PARK, Y.Y. Preparation of water-soluble chitosan/heparin complex and its application as wound healing accelerator. **Biomaterials**, v.24, p.1595-601, 2003.

MARCHINI, F.B. **Estudo Morfológico e morfonético da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com óleo de rosa mosqueta**. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1994.

MARTINS, E.F.; PEREIRA, L.M.; LIMA, T.M.; AGUIAR, G.R.; CHEN, S.C.; FOLADOR, A.; PITHON-CURI, T.C.; CURI, R. Influência da lanolina na cicatrização. **Saúde em Revista**, v.7, p.19-25,2005.

MAZZETTO, S.E.; LOMONACO, D.; MELE, G. Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial. **Química Nova**, v.32, p.732-41, 2009.

OSTROSKY, E. A.; MIZUMOTO, M.K.; LIMA, M. E. L.; KANEKO, T. M.; NISHIKAWA, S. O.; FREITAS, B. R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 18, p. 301-307, 2008.

PAIVA, M.G. **Utilização do polissacarídeo da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale L.*) em cicatrização experimental**. 2003. 56f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2003.

PLEWA, A.; NIEMIEC, W.; FILIPOWSKA, J.; OSYCZKA, A. M.; LACH, R.; SZCZUBIAŁKA, K.; NOWAKOWSKA, M. Photocrosslinkable diazoresin/pectin films – Synthesis and application as cell culture supports. **European Polymer Journal**. v. 47, p. 1503–1513, 2011.

PRABHU, K.; SUBBA RAO, B.G.; RAO, Y.A. Comparative Study of Wound Healing within Wooden and Metallic Pyramid Models. **International Journal of Health Sciences & Research**. v. 3, p. 86-91, 2013.

RAHAL, S.C.; ROCHA, N.S.; BLESSA, E.P.; IWABE, S.; CROCCI, A.J. Pomada orgânica natural ou solução salina isotônica no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. **Ciência Rural**. v. 31, p.1007-1011, 2001.

RATNER, B.D.; BRYANT, S.J. Biomaterials: where we have been and where we are going. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v.6, p.41-75, 2004.

SANTOS, L.O.M.; SIMOES, M.L.P.B.; MACHADO, A.P.B.; FILHO, G.R.M.; ENDO, P.C.; GRUEN, G.R.; CIPRIANI, V.R.; MESQUITA, L.D. Efeito da somatotropina sobre a cicatrização de feridas cutâneas, em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 17, p. 220-224, 2002.

SCHIRATO, G.V.; MONTEIRO, F.M.F.; SILVA, F.O.; FILHO, J.L.L.; LEAO, 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, p.149-154, 2006.

SEGUNDO, A.S.; BOSCO, A.F.; MAIA, D.; RIBEIRO, R.V.; AGUIAR, E.B.H.; ROCATTO, G.E.G.D.; CIRILO, D.M.; BUZELLE, S.L.; SEMENOFF, T.A.D.V. Influência do Aloe verae própolis na contração de feridas em dorso de ratos. **Periodontia**, v.17, p.5-10, 2007.

SENEL, S.; McCLURE, S.J. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. **Advanced Drug Delivery Review**, v.56, p.1467-80, 2004.

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

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 Microbiology & Biotechnology**. v. 20, p. 505–507, 2004.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados indicam que o filme constituído à base de goma do cajueiro e pectina, apresentam características físico-químicas que sugerem miscibilidade entre os polímeros. O estudo da toxicidade aguda da formulação GC/PEC/PEO, evidenciou uma segurança biológica ao uso, uma vez que não houve alterações de relevância clínica nos parâmetros hematológicos e bioquímicos analisados. As blendas GC/PEC/PEO e PEC/PEO possuem ação cicatrizante, evidenciada por uma efetiva progressão no processo cicatricial. No entanto, se faz necessário mais estudos, com maiores tempo de tratamento, para verificação do comportamento macroscópico e histológico até completo fechamento da lesão.

**PRODUÇÃO CIENTÍFICA E
TECNOLÓGICA**

- *Artigos submetidos*

MENDES, R.M.B.; FIGUEIREDO, K.A.; LEITE, C.M.S.; FREITAS, R.M. Challenges in drug permeation incorporated into matricial transdermal systems. Submetido à **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**.

MENDES, R.M.B.; MACHADO, K.C.; MACHADO, K.C.; FREITAS, R.M. Uso de blendas poliméricas como sistema de vetorização de fármacos para cicatrização: Prospecção Tecnológica. Submetido à **Revista GEINTEC**.

- *Apresentações de Trabalhos Científicos*

MELO, I.E.M. S.; LEITE, C.M.S.; MENDES, R.M.B. **Caracterização de biofilmes à base de goma do cajueiro e gelatina**. Apresentação de Pôster no 52º Congresso Brasileiro de Química, realizado em Recife, PE, no período de 14 a 18 de outubro de 2012.

MENDES, R.M.B.; MELO, I.E.M.S.; FREITAS, R.M.; LEITE, C.M.S. **Applications of biomaterials in the medical and pharmaceutical area**. Apresentação de Pôster no 4º Congresso Brasileiro de Biotecnologia, realizado em Guarujá, SP, no período de 28 de outubro a 1 de novembro de 2012.

MENDES, R.M.B.; MELO, I.E.M.S.; FREITAS, R.M. ; LEITE, C.M.S . **Obtenção e caracterização de biofilmes à base dos polímeros naturais pectina e goma do cajueiro**. Apresentação de Pôster no 1º Workshop de Projetos e Dissertações, realizado em Teresina, PI, no período de 30 a 31 de outubro de 2012.

MENDES, R. M. B.; MELO, I. E. M. S.; Freitas, R. M.; LEITE, C. M. S. **Avaliação *in vitro* da atividade antimicrobiana da blenda polimérica à base de goma de cajueiro**. Apresentação de Pôster no I Encontro Estratégico em Ciências Farmacêuticas e I Seminário Ibero Americano de P & D de Medicamentos, realizado em Teresina, PI, no período de 04 a 06 de abril de 2013.

- *Curso de curta duração ministrado*


MENDES, R. M. B. **Matriz transdérmica à base de biopolímeros e potenciadores naturais de permeação para incorporação de fármacos**. Palestra proferida no Curso de Aplicação em Plantas Medicinais: Desvendando a Tecnologia Farmacêutica. Realizado em Teresina, PI, nos dias 04, 18, 25 de outubro e 08 e 22 de novembro de 2012.

ANEXOS

ANEXO A: Confirmação de submissão à African Journal of Pharmacy and Pharmacology.

Manuscript Info

Journal	African Journal of Pharmacy and Pharmacology
Authors	Rosana M. B. Mendes
Manuscript number	AJPP/09.05.13/3704
Title	Challenges in drug permeation incorporated into matricial transdermal systems
Last Updated	May 16th, 2013
Current Status	REVIEW Your manuscript has been sent for review. We will forward the reviewers' evaluations to you as soon as we receive them. ♦ Please track your manuscripts on www.ms.academicjournals.org



Contact Us

Editorial Office: ajpp@academicjournals.org

ANEXO B: Confirmação de submissão à Revista GEINTEC.

www.revistageintec.net
ISSN: 2237-0722

revista
GEINTEC

Gestão, Inovação e Tecnologias

CAPA
SOBRE
PÁGINA DO USUÁRIO
PESQUISA
ATUAL
ANTERIORES

Capa > Usuário > Autor > Submissões > #190 > Avaliação

#190 AVALIAÇÃO

RESUMO AVALIAÇÃO EDIÇÃO

SUBMISSÃO

Autores	Rosana Mirian Barros Mendes, Keylla da Conceição Machado, Kátia da Conceição Machado, Rivelilson Mendes de Freitas
Título	USO DE BLENDS POLIMÉRICAS COMO SISTEMA DE VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS PARA CICATRIZAÇÃO: PROSPEÇÃO TECNOLÓGICA
Seção	Artigos
Editor	Suzana Russo

AVALIAÇÃO

RODADA 1

Versão para avaliação	190-832-2-RVDOC 2013-08-03
Iniciado	2013-08-17
Última alteração	2013-08-28
Arquivo enviado	Nenhum(a)

TAMANHO DE FONTE

USUÁRIO

Logado como:
rosana

[Meus periódicos](#)

[Perfil](#)

[Sair do sistema](#)

CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa

Todos ▼

Procurar

[Por Edição](#)

[Por Autor](#)

[Por título](#)

[Outras revistas](#)

ANEXO C: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Experimentação com Animais da Universidade Federal do Piauí.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO COM ANIMAIS
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; CEP: 64049-550
Telefone (86) 32155734 – e-mail: ceeapi@ufpi.br

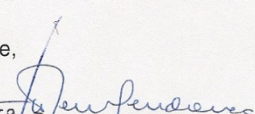
Teresina, 10 de dezembro de 2012.

Ao (A)

Prof (a): Dr. Rivelilson Mendes de Freitas
Departamento: UFPI/CCS/Bioquímica e Farmacologia
Sr. (a) Pesquisador (a),

Declaro para os devidos fins que o projeto intitulado: “**Desenvolvimento de uma microemulsão contendo o fármaco fenobarbital e avaliação da permeação *in vitro* e dos efeitos farmacológicos**”, foi avaliado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais – CEEA/UFPI teve parecer **APROVADO sob o nº. 0102/12**. Esclarecemos que o mesmo se encontra de acordo com os requisitos exigidos para apreciação de projetos de pesquisa.

Atenciosamente,


Prof. Iyete L. de Mendonça
Comitê de Ética em Experimentação Animal-UFPI
Coordenadora