



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Engenharia Química

GABRIEL ASSIS DE AZEVEDO

Avaliação da influência da formulação nas propriedades de filmes polissacarídicos contendo extrato de *Arrabidaea chica* para uso em lesões de mucosa oral

Campinas/SP

2022

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Engenharia Química

GABRIEL ASSIS DE AZEVEDO

Avaliação da influência da formulação nas propriedades de filmes polissacarídicos contendo extrato de *Arrabidaea chica* para uso em lesões de mucosa oral

Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientadora: Profa. Dra. Ângela Maria Moraes

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO GABRIEL ASSIS DE AZEVEDO E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. ÂNGELA MARIA MORAES.

Campinas/SP

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Área de Engenharia e Arquitetura
Rose Meire da Silva - CRB 8/5974

Azevedo, Gabriel Assis de, 1996-
Az25a Avaliação da influência da formulação nas propriedades de filmes polissacarídicos contendo extrato de *Arrabidaea chica* para uso em lesões de mucosa oral / Gabriel Assis de Azevedo. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Ângela Maria Moraes.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Polissacarídeos. 2. Filmes finos. 3. Biomateriais. 4. Liberação sustentada. 5. Reticulação. 6. *Arrabidaea chica*. I. Moraes, Ângela Maria, 1966-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of the formulation influence on properties of polysaccharide films containing *Arrabidaea chica* extract for use in oral mucosa lesions

Palavras-chave em inglês:

Polysaccharide

Film

Biomaterial

Sustained release

Crosslinking

Arrabidaea chica

Área de concentração: Engenharia Química

Titulação: Mestre em Engenharia Química

Banca examinadora:

Ângela Maria Moraes

Thamasb Hatami

Jesús Jacobo Hernández Montelongo

Data de defesa: 03-03-2022

Programa de Pós-Graduação: Engenharia Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-4061-707X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/6298376860316014>

Folha de Aprovação da Defesa de Dissertação de Mestrado defendida por **GABRIEL ASSIS DE AZEVEDO** e aprovada em 03 de março de 2022 pela Comissão Examinadora constituída pelos doutores:

Profa. Dra. Ângela Maria Moraes– Presidente e Orientadora

FEQ/ UNICAMP

Videoconferência

Dr. Tahmasb Hatami

FEQ/ UNICAMP

Videoconferência

Dr. Jesús Jacobo Hernández Montelongo

FEEC/ UNICAMP

Videoconferência

A ATA da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação / Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Agradecimentos

À minha orientadora, a professora Dra. Ângela Maria Moraes, e aos colegas de laboratório pelo apoio técnico-científico ao longo da execução deste projeto.

À Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) pela doação da goma de cajueiro.

À minha família e amigos pelo apoio, por estarem sempre torcendo por mim e por me ajudarem a realizar meus objetivos.

À minha namorada, e futura esposa, Jéssica da Hora, pelo suporte emocional, pelo apoio, dedicação e companhia, principalmente nos momentos mais difíceis.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq) – Número do processo: 130574/2020-1.

RESUMO

Neste trabalho propõe-se a formulação de filmes mucoadesivos polissacarídicos contendo extrato da planta *Arrabidaea chica* (Ac), um agente bioativo com propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, para o tratamento de lesões na mucosa. Foram produzidas matrizes na forma de blendas pela combinação de quitosana (Q) ao alginato (A), goma de cajueiro purificada (GC) e goma xantana (X), reticuladas com cloreto de cálcio, avaliando-se a influência da composição polissacarídica, da presença do extrato de Ac e da reticulação em características relevantes para a aplicação desejada, como ângulo de contato, propriedades mecânicas, grau de intumescimento, eficiência de incorporação e liberação do agente bioativo. Foram produzidas formulações com diferentes proporções em massa: QA (1:1), QAGC (1:0,5:0,5), QAX (1:0,5:0,5), QX (1:1), sendo que as duas primeiras foram testadas com o extrato de Ac incorporado à sua estrutura, na proporção de 10% de extrato em relação à massa polimérica, sendo denominadas de QAAc e QAGCAc, e para esta última foram analisadas amostras sem reticulação secundária, denominada QAGCAc-SRS. Os resultados demonstraram que a adição de Ac ao filme de QA levou a um aumento do ângulo de contato do filme, de 40,2° e para 70,4°. O extrato também reduziu a resistência à tração e elasticidade do filme de QA, provavelmente devido às suas interações com os grupos hidroxila dos polímeros, reduzindo o número de ligações de hidrogênio entre as cadeias polissacarídicas. A substituição parcial do A pela GC alterou o mecanismo de liberação dos filmes de QAAc de transporte de caso II, em que o desprendimento das cadeias e a erosão da matriz governam a cinética de liberação, para difusão Fickiana, para a qual a difusão é o principal fenômeno. A X, por outro lado, não se mostrou eficiente como substituinte parcial do A, pois reduziu a resistência à tração e o módulo de elasticidade do biomaterial e não possibilitou a obtenção de filmes estáveis com QA contendo Ac. Por fim, a reticulação secundária, uma das etapas da formação dos filmes, mostrou-se relevante na cinética de liberação, já que a única formulação que não passou por esta etapa foi a que apresentou maior percentual de Ac liberada, cerca de 68%.

Palavras-chave: Polissacarídeo, Filmes finos, Biomateriais, Liberação sustentada, Reticulação, *Arrabidaea chica*.

ABSTRACT

This work proposes the formulation of polysaccharide mucoadhesive films containing extract of the plant *Arrabidaea chica* (Ac), a bioactive agent that has anti-inflammatory and antimicrobial properties, for the treatment of mucosal lesions. Different blends combining chitosan (Q), alginate (A), purified cashew gum (GC) and xanthan gum (X) were analyzed, cross-linked with calcium chloride, to evaluate the influence of polysaccharide composition, the presence of Ac extract and cross-linking conditions on characteristics relevant to the desired application, such as contact angle, mechanical properties, degree of swelling, efficiency of incorporation and release of the bioactive agent. The following formulations were produced, with different proportions by mass: QA (1:1), QAGC (1:0.5:0.5), QAX (1:0.5:0.5), QX (1:1). The two first were tested with the Ac extract incorporated into its structure, in the proportion of 10% of extract in relation to the polymeric mass, being called QAAC and QAGCAC, and, for the QAGCAC, a formulation without secondary crosslinking called QAGCAC-SRS was produced. The results showed that the addition of Ac to the QA film led to an increase in the membrane contact angle, which raised from 40.2° to 70.4°. The plant extract also reduced the tensile strength and elasticity of the QA film, probably due to its interactions with the hydroxyl groups of the polymers, reducing the number of hydrogen bonds formed between the polysaccharide chains. The partial replacement of A by GC was able to change the release mechanism of QAAC films from case II transport, in which chain detachment and matrix erosion are the phenomena that drive the release kinetics, to Fickian diffusion, in which diffusion is the main phenomenon. X, on the other hand, was not efficient as a partial substituent of A, since it reduced the biomaterial tensile strength and elastic modulus and did not allow the obtaining of stable films with QA containing Ac. Finally, secondary crosslinking, one of the steps in the formation of the films, proved to be an important factor for the release kinetics, since the only formulation that did not go through this step was the one with the highest percentage of Ac released, about 68%.

Key words: Polysaccharide, Film, Biomaterial, Sustained release, Crosslinking, *Arrabidaea chica*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Objetivos	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. Biomateriais	15
2.2. Tipos de biomateriais.....	16
2.3. Polímeros naturais	18
2.4. Quitosana e seus derivados	19
2.5. Alginato	21
2.6. Gomas	23
2.6.1. <i>Goma xantana</i>	25
2.6.2. <i>Goma de cajueiro</i>	27
2.7. Estabilização de biomateriais polissacarídicos	32
2.8. Lesões na mucosa oral	36
2.9. Mucoadesividade	38
2.10. Extrato de <i>Arrabidaea chica</i>	41
2.11. Modelos matemáticos para a descrição da cinética de liberação de fármacos incorporados em filmes poliméricos.....	45
2.11.1. <i>Modelo de ordem zero</i>	47
2.11.2. <i>Modelo de primeira ordem</i>	47
2.11.3. <i>Modelo de Higuchi</i>	48
2.11.4. <i>Modelo de Korsmeyer-Peppas</i>	49
2.12. Considerações finais.....	52
3. MATERIAIS E MÉTODOS	53
3.1. Materiais	53
3.2. Metodologia experimental	53
3.3. Purificação da goma de cajueiro.....	53
3.4. Produção de filmes	55
3.5. Avaliação do aspecto visual e da morfologia da superfície	57
3.6. Medida de espessura dos filmes.....	57
3.7. Avaliação da eficiência de incorporação da <i>A. chica</i>	57
3.8. Análise da liberação do extrato de <i>A. chica</i> dos filmes poliméricos.....	58
3.9. Determinação do grau de intumescimento em solução de saliva simulada	59
3.10. Avaliação das propriedades mecânicas	59
3.11. Determinação do ângulo de contato	60

3.12.	Determinação de parâmetros de rugosidade	60
3.13.	Obtenção de imagens com auxílio de microscópio	60
3.15.	Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	61
3.16.	Análise estatística	61
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
4.1.	Obtenção da goma de cajueiro	62
4.2.	Características dos filmes produzidos.....	62
4.3.	Aspecto e morfologia dos filmes.....	63
4.4.	Incorporação do extrato de <i>A. chica</i> nos filmes.....	64
4.5.	Espessura	65
4.6.	Rugosidade.....	66
4.7.	Efeito da reticulação nos filmes.....	70
4.8.	Ângulo de contato.....	71
4.9.	Intumescimento	73
4.10.	Propriedades mecânicas	75
4.11.	FT-IR	77
4.12.	Liberação do extrato de Ac	78
5.	CONCLUSÃO.....	86
6.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	87
7.	REFERÊNCIAS.....	88

1. INTRODUÇÃO

Lesões na mucosa bucal estão presentes em diversas populações ao redor do mundo (ESPINOZA, *et al.*, 2003; AXELL, 1976; KOVAČ-KAVČIČ e SKALERIČ, 2000; LIN, CORBET e LO, 2001) e o Brasil não é exceção, como pode ser visto no estudo de Vasconcelos, *et al.* (2017). Neste estudo foram avaliados, quanto à saúde bucal, 3521 pacientes brasileiros do hospital do câncer de Mato Grosso. Destes, 1550 (44%) apresentaram algum tipo de lesão na região. A faixa etária mais afetada foi a de 41 a 60 anos, cerca de 42,84 % do grupo amostral. Já em termos de gênero, os homens eram maioria entre os afetados, representando 60%. O principal diagnóstico foi de processo inflamatório (43,29%), seguido por carcinoma em células escamosas (6,06%).

Comumente são utilizados, localmente, tratamentos com pomadas e géis contendo o medicamento adequado em sua formulação a fim de tratar lesões bucais. Porém, a eficiência deste tipo de tratamento pode ser comprometida pelos movimentos da boca e o arraste do agente ativo proporcionado pela saliva. Desta forma, se fazem necessários novos meios de tratamento mais adequados a essa região do organismo, como o uso de biomateriais adesivos (ABRAHÃO, MAGALHÃES e MANSUR, 2019; SANKAR, *et al.* 2011).

Biomateriais são produtos utilizados na área médica, farmacêutica, odontológica e correlatas. Podem se apresentar na forma de dispositivos ou implantes com função terapêutica, ortopédica ou de diagnóstico, dentre outras, podendo prevenir ou contribuir no controle de infecções e inflamações, substituir ou auxiliar na regeneração de um tecido danificado. Tais materiais devem ser biocompatíveis, ou seja, gerar respostas biológicas adequadas do corpo do paciente; além disso, podem ser biodegradáveis, dependendo dos tipos de materiais que os compõem (HUDECKI, KIRYCZYŃSKI e LOS, 2019; RATNER *et al.*, 2004).

Entre os tipos de materiais utilizados para confeccionar biomateriais, existem três grupos principais, os metais, as cerâmicas e os polímeros, destacando-se também suas combinações. Os metais se destacam por possuir alta resistência mecânica, mas são sensíveis aos fluidos corporais (BALAKRISHNAN *et al.*, 2018). Além disso, podem apresentar grande diferença no comportamento mecânico em comparação aos tecidos biológicos, o que pode comprometer seu desempenho a

longo prazo. Já as cerâmicas possuem alta resistência à compressão, mas são frágeis no que se refere à aplicação de tensões cisalhantes e podem apresentar falhas em sua estrutura (THOMAS, BALAKRISHNAN e SREEKALA, 2018).

Os polímeros por sua vez, podem ser sintéticos ou de origem natural. Os sintéticos são formados pela ligação de monômeros em uma reação de polimerização, desta forma, podem apresentar certa toxicidade gerada por monômeros e oligômeros que não reagiram (RATNER *et al.*, 2004). Este problema geralmente não ocorre com os polímeros de origem natural, já que os mesmos são obtidos diretamente de uma fonte natural, seja ela animal, microbiana ou vegetal (BHATIA, 2016).

A quitina, por exemplo, é um polissacarídeo obtido a partir do exoesqueleto de crustáceos e insetos, sendo a sua principal fonte a casca de camarão, um dos principais rejeitos da indústria alimentícia (MUZZARELLI, 1990). Para ampliar seu escopo de aplicação, a quitina pode ser desacetilada, resultando no derivado chamado de quitosana, mais rico em grupos amina, gerados na desacetilação, e que conferem à quitosana um caráter poliacetônico que melhora suas características de solubilidade em condições de baixo pH, o que pode ser muito útil na formação de filmes e outros dispositivos (KIM *et al.*, 1999).

O alginato é um polissacarídeo presente na matriz intracelular das algas marrons e corresponde a 40 % de sua massa seca (BYROM, 1991). É formado por dois monômeros, o β -D-manuronato (M) e o α -D-guluronato (G), os quais apresentam grupos carboxílicos; logo, conferem ao alginato um caráter polianiónico em ampla faixa de pH (HAUG, LARSEN e SMIDSRØD, 1974). Por esta razão, pode ser usado em conjunto com poliacetônicos como a quitosana, formando complexos de polieletrólitos (MENG *et al.*, 2010).

Além destes dois polissacarídeos de ampla utilização em aplicações clínicas, destacam-se também gomas oriundas de fontes diversas. As gomas são polissacarídeos que têm como característica aumentar significativamente a viscosidade de soluções mesmo quando adicionadas em pequenas quantidades (SAHA *et al.*, 2017). A goma xantana, por exemplo, é obtida a partir do processo fermentativo da bactéria *Xanthomonas campestris*, possuindo em sua estrutura moléculas de glicose, manose e ácido glicurônico (CLARE, WHISTLER e

BEMILLER 1993; CASAS, SANTOS e GARCIA-OCHOA, 2000). Sua estrutura apresenta ainda moléculas de acetato e piruvato, o que lhe confere pKa ácido, igual a 3,1 (HASSLER e DOHERTY, 1990; OPREA *et al.*, 2013).

A goma de cajueiro é um exsudato da árvore *Anacardium occidentale L.*, típica da região nordeste do Brasil (BARROS *et al.*, 1993). A goma é encontrada no caule da planta e possui uma estrutura molecular ramificada, sendo composta principalmente por galactose (cerca de 72 %), mas possuindo também moléculas de ácido glicurônico, as quais são responsáveis pelo pKa de aproximadamente 4 da goma de cajueiro (PAULA, HEATLEY e BUDD, 1998; MACIEL *et al.*, 2007; GYEDU-AKOTO *et al.*, 2008). Ela pode ser usada na formação de matrizes poliméricas e de sistemas de entrega de fármaco, além de possuir propriedades cicatrizantes (NAYAK *et al.*, 2019), anti-inflamatórias (SCHIRATO *et al.*, 2006), gastroprotetoras (ARAÚJO *et al.*, 2015), antitumorais (BARROS, *et al.*, 2020) e antimicrobianas (CAMPOS, *et al.* 2012; PRITHIVIRAJ *et al.*, 1997; MARQUES, ALBUQUERQUE e XAVIER-FILHO, 1992).

A goma de cajueiro e a goma xantana podem ser utilizadas em conjunto com outros polímeros, e podem modificar algumas propriedades dos dispositivos poliméricos, como o perfil de liberação e a eficiência de incorporação de agentes bioativos. No trabalho de Paula *et al.* (2011), foram preparadas partículas de quitosana contendo óleo essencial de *Lippia sidoides*, um agente larvicida, as quais alguns foram recobertas com goma de cajueiro. Notou-se que ambas as formulações, com e sem a goma, apresentaram mecanismo não-fickiano de liberação, porém, somente as partículas com a cobertura de goma de cajueiro atingiram uma liberação prolongada. Já no trabalho de Maciel *et al.* (2006) foram formados géis de quitosana quimicamente modificada contendo cloridrato de pilocarpina, medicamento oftalmológico que causa a contração da pupila. De forma semelhante ao caso anterior, alguns géis tiveram a goma de cajueiro adicionada às suas formulações a fim de analisar a influência desta na liberação do fármaco. Percebeu-se que os géis formados somente por quitosana tinham mecanismo de liberação dependente do pH, sendo fickiano em pH 2 e 7,4 e não-fickiano em pH 9,8. Já os géis que continham a goma de cajueiro apresentaram mecanismo Fickiano independente do pH.

De forma similar à goma de cajueiro, a goma xantana também é capaz de alterar a cinética de liberação de agentes bioativos, como visto no trabalho de Singh, Tiwary e Kaur (2010). Apesar de todas as formulações apresentarem mecanismo Fickiano, notou-se que quanto maior a quantidade de goma xantana, mais lenta era a liberação. Contudo, como observado no trabalho de Mothé e Correia (2003), a goma xantana possui uma ação espessante muito maior do que a goma de cajueiro, ou seja, uma solução de goma xantana tem viscosidade substancialmente mais alta do que uma solução de mesma concentração de goma de cajueiro. Logo, a substituição da goma xantana pela goma de cajueiro na formação de dispositivos de entrega de fármaco poderia representar maior praticidade e economia para a indústria farmacêutica, uma vez que quanto maior a viscosidade de uma solução, maior o gasto energético em seu transporte e agitação (PAPANASTASIOU, GEORGIOU e ALEXANDROU, 2021).

Não somente os materiais que compõem os dispositivos de liberação de agentes bioativos, como géis, partículas e filmes, podem ser de origem natural, mas também os próprios agentes bioativos, como no caso do extrato das folhas de *Arrabidaea chica* (Ac). Este extrato possui características anti-inflamatórias e curativas, o que indica uma possível aplicação no tratamento de lesões bucais (JORGE, *et al.*, 2020). Este extrato já foi anteriormente incorporado em filmes de quitosana e alginato densos e porosos, associados ou não ao polímero sintético polidimetil siloxano para aumentar sua flexibilidade (PIRES *et al.*, 2020). Foi observada neste trabalho alta retenção do extrato após a incorporação e a liberação, o que abre um campo para a otimização e adequação das formulações no que se refere ao potencial de eficácia terapêutica.

Outro fator relevante no que se refere à produção de dispositivos poliméricos para a liberação controlada de agentes bioativos é a utilização de etapas de reticulação, as quais têm grande impacto no transporte de massa no interior da matriz e em sua estabilidade quando em contato prolongado com meios fisiológicos, além de influenciar as propriedades mecânicas dos filmes (SATISH, SATISH e SHIVAKUMAR, 2006; KRUMOVA *et al.*, 2000).

O aumento do número de pontos de reticulação pode diminuir a quantidade de agente bioativo liberado por parte do dispositivo polimérico (KIM *et al.*, 2012;

KALKHORAN *et al.*, 2018; BAIMARK e SRISUWAN, 2014). Além disso, as formulações à base de quitosana e alginato duplamente reticuladas com cálcio analisadas por Pires *et al.* (2020) não atingiram sequer 10% de extrato de Ac liberado, de forma que, neste trabalho, teve-se por meta a produção de filmes de quitosana-alginato contendo o extrato de Ac em seu interior, com concentração de reticulante e tempo de reticulação reduzidos em relação ao trabalho de Pires *et al.* (2020) com a expectativa de aumentar a fração de extrato liberado.

Com a mesma perspectiva em mente, foram preparados filmes de quitosana e alginato de forma isolada e em conjunto com a goma de cajueiro e goma xantana, a fim de avaliar a influência destas gomas nas propriedades dos filmes, na sua morfologia e no mecanismo de liberação do extrato de A chica, dentre outras propriedades. Os objetivos do trabalho são detalhados a seguir.

1.1. Objetivos

Este trabalho teve por objetivo geral avaliar a influência da goma de cajueiro e da goma xantana em diversas propriedades de filmes polissacarídicos mucoadesivos de quitosana e alginato contendo extrato de Ac, principalmente no que se refere à cinética de liberação do extrato. Como objetivos específicos tem-se:

- a) Avaliar o efeito da redução da concentração de cloreto de cálcio e do tempo de reticulação na liberação do extrato contido nos filmes de quitosana e alginato, para comparação com o trabalho de Pires *et al.* (2020);
- b) Investigar os efeitos de mudanças formulação dos filmes na eficiência de incorporação do extrato de Ac pela introdução de goma xantana e de goma de cajueiro;
- c) Avaliar possíveis mudanças no mecanismo de liberação devido à presença da goma xantana e da goma de cajueiro nas formulações;
- d) Avaliar a influência da goma de cajueiro e da goma xantana nas propriedades mecânicas, nas características morfológicas e no comportamento dos filmes na presença de soluções aquosas.
- e) Avaliar a influência da reticulação secundária em propriedades dos filmes contendo goma de cajueiro e Ac.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Biomateriais

Um biomaterial pode ser definido como qualquer substância que foi modificada, por princípios da engenharia, a fim ser usada, seja sozinha ou em um sistema complexo, para direcionar o curso de qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico através de interações com componentes de organismos vivos (BIOMATERIALS, 2020). Estes materiais são comumente usados na forma de implantes ou dispositivos médicos com a função de substituir ou auxiliar na regeneração de tecidos previamente danificados e suas propriedades dependem diretamente das matérias-primas utilizadas em sua confecção (HUDECKI, KIRYCZYŃSKI e LOS 2019).

Uma das características fundamentais de um biomaterial é a sua biocompatibilidade, ou seja, a sua capacidade de desempenhar a sua função gerando uma resposta adequada por parte do organismo do paciente (WILLIAMS, 1987). Existem 4 fatores que influenciam diretamente a biocompatibilidade do biomaterial, são eles: toxicidade, presença de organismos externos, efeitos mecânicos e interações célula-biomaterial. A toxicidade está atrelada a componentes presentes no biomaterial que podem ser liberados no meio gerando uma resposta indesejada, como monômeros e oligômeros que não reagiram durante a polimerização do biomaterial polimérico, ou até mesmo íons liberados pela degradação de um biomaterial metálico. Já a presença de organismos externos se refere à presença de microrganismos contaminantes como bactérias e fungos no biomaterial, que muito se deve ao processamento e à esterilização inadequada deste. Os efeitos mecânicos, por sua vez, dependem da forma ou projeto do implante. Por exemplo, uma peça com bordas afiadas pode gerar uma resposta negativa mais acentuada do que um com bordas arredondadas. Por fim, caso os problemas relacionados aos itens anteriores tenham sido superados, é ainda necessário analisar a interação célula-biomaterial através de testes *in vitro* e *in vivo*, sendo que tais testes podem gerar resultados diferentes, visto que o ambiente dos testes *in vivo* é significativamente mais complexo do que aquele dos testes *in vitro*, visto que o primeiro apresenta variados tipos de células, e o segundo, normalmente,

um tipo apenas. Desta forma, é considerado biocompatível o biomaterial que, após aproximadamente um mês do implante *in vivo*, apresente uma fina camada de células sob sua superfície e uma região reacional estável (RATNER *et al.*, 2004).

Além da sua biocompatibilidade, é importante considerar também a biodegradabilidade do biomaterial, interior de um organismo vivo. Já é sabido que materiais expostos a constante estresse mecânico (forças de tensão e cisalhamento) tendem a ter uma degradação mais acelerada do que aqueles que não estão expostos. Porém, no caso de implantes em organismos vivos, além do estresse mecânico, também deve ser levada em conta a ação de agentes químicos, como ácidos e soluções salinas, e biológicos, como proteínas e células. Desta forma, são chamados de bioestáveis os biomateriais que não sofrem degradação ou têm taxa de degradação muito baixa neste ambiente. Já aqueles que sofrem degradação controlada ao longo do tempo até serem completamente consumidos são considerados biodegradáveis. É importante destacar que a degradação não controlada pode levar a falhas não previstas em implantes de longo prazo ou promover a liberação de compostos tóxicos no meio (RATNER *et al.*, 2004).

2.2. Tipos de biomateriais

Em relação ao tipo de material que os compõem, os biomateriais podem ser classificados em três grupos, são eles: metais, cerâmicas e polímeros. Cada tipo de material confere ao dispositivo uma série específica de características, não existindo o material perfeito, e sim o mais adequado para cada aplicação. A fim de maximizar as propriedades desejadas de um tipo de material ou de minimizar seus defeitos, podem ser usados dois ou mais tipos de materiais em conjunto, sobrepostos ou em mistura, formando assim blendas, compósitos (BALAKRISHNAN, 2018), ou, quando em escala nanométrica, compostos híbridos (KICKELBICK, 2007).

Os biomateriais metálicos apresentam a maior resistência a impacto dentre os três tipos e conseguem resistir a aplicações constantes de tensão sobre sua estrutura e, portanto, são amplamente usados em implantes na área ortopédica e até mesmo como material dentário. Outro ponto positivo deste tipo de material é que algumas ligas, como as de prata e cobre, apresentam atividade antimicrobiana, impedindo o crescimento de microrganismos que poderiam ser prejudiciais ao

paciente. Além disso, alguns implantes de titânio têm sido modificados a fim favorecer a osteogênese, ou seja, a regeneração do tecido ósseo onde o dispositivo foi implantado, e desta forma, podem acelerar a recuperação do paciente. Contudo, os materiais metálicos podem sofrer corrosão por fluidos biológicos e podem liberar compostos tóxicos que podem levar a uma resposta indesejada do organismo (BALAKRISHNAN, 2018).

As cerâmicas são compostos usualmente inorgânicos, mas que podem conter metais em sua composição. As ligações iônicas e covalentes presentes em sua estrutura promovem um empacotamento peculiar de átomos e moléculas, conferindo às cerâmicas alta resistência à compressão, porém, são materiais frágeis que podem apresentar rachaduras e falhas. Dentre os principais exemplos de materiais cerâmicos usados como biomateriais estão: silicatos, óxidos de metais, alumina (Al_2O_3) e compostos carbonados, como grafite e diamante. Estes biomateriais podem ser biodegradáveis, como o sulfato de cálcio, podem ser bioativos, como a hidroxiapatita, ou inertes como a alumina e o dióxido de zircônio. São comumente aplicados em implantes dentários, por apresentarem boa aparência estética, e na área ortopédica, na substituição de ossos ou como material de preenchimento estrutural (THOMAS, BALAKRISHNAN e SREEKALA, 2018).

Por fim, os biomateriais poliméricos são formados por pequenas partes chamadas de meros ou monômeros que se repetem ao longo de sua estrutura. Estes materiais podem ser classificados como sintéticos, quando produzidos através da reação de polimerização, ou naturais, quando obtidos a partir de uma fonte animal, vegetal ou microbiana.

No caso dos polímeros sintéticos, sua massa molar, sua estrutura (linear ou ramificada), taticidade, cristalinidade e outras propriedades podem ser total ou parcialmente controladas durante sua produção. Além disso, diferentes tipos de monômeros podem ser misturados a fim de formar um copolímero. Tamanha variedade de estruturas permite que estes materiais sejam aplicados em diversas áreas, desde a confecção de lentes de contato à produção de suturas bioabsorvíveis (RATNER *et al.*, 2004).

2.3. Polímeros naturais

Os polímeros naturais têm como vantagem a sua abundante disponibilidade, já que são obtidos de fontes naturais, seja por extração direta ou por meio de processos de cultivos celulares. Além disso, não carregam em sua estrutura contaminantes oriundos de reações químicas, como monômeros e oligômeros que não reagiram ou compostos iniciadores, que são comuns em polímeros sintéticos e que podem ser tóxicos para o paciente. Entretanto, estes materiais apresentam características menos reprodutíveis, já que sua composição é influenciada diretamente pelo meio onde são gerados. São exemplos de classes de polímeros naturais usados na confecção de biomateriais as proteínas, como a fibroína da seda, e polissacarídeos, como a celulose do algodão.

Enquanto as proteínas são formadas por aminoácidos ligados entre si por ligações peptídicas, os polissacarídeos são carboidratos formados por cadeias de monossacarídeos que estão ligados através de ligações glicosídicas. Dado que neste trabalho será focado o uso majoritário de polissacarídeos para a produção dos filmes desejados, esta categoria de biopolímeros será mais detalhadamente analisada a seguir.

Os polissacarídeos têm como características uma alta massa molar e um grande número de grupos hidroxila. Devido à presença destes grupos, é comum que haja a formação de ligações de hidrogênio entre cadeias e entre grupos hidroxila de uma mesma cadeia. Quando em solução, os grupos funcionais presentes no polissacarídeo e suas interações, entre si e com o solvente, influenciam diretamente a arquitetura molecular do polissacarídeo, o qual assume, geralmente, uma estrutura helicoidal aleatória parcialmente flexível. Porém, alguns polissacarídeos podem apresentar estrutura helicoidal regular. Além disso, sua estabilidade depende diretamente da concentração de íons e da temperatura (YALPANI, 2013; WASUPALLI e VERMA, 2018).

Propriedades físico-químicas dos polissacarídeos como reatividade, viscosidade, módulo de elasticidade e solubilidade dependem diretamente de características moleculares como a massa molecular média, distribuição da massa molar, a composição química e a estrutura molecular do polissacarídeo. Desta forma, é comum que sejam efetuadas alterações na estrutura molecular dos

polissacarídeos a fim de adequá-los a uma determinada aplicação (MITCHELL, 1980; LI, *et al.*, 2016).

Os polissacarídeos podem apresentar diversas propriedades que os tornam potenciais constituintes de biomateriais, podendo exercer a função de agente antioxidante, anti-inflamatório, antitumoral, anticoagulante e imunorregulatório (LI *et al.*, 2016). Além disso, os polissacarídeos podem simular a matriz extracelular, química e estruturalmente, favorecendo a biocompatibilidade com o corpo do paciente, podem ser biodegradáveis, e são capazes de formar diversos tipos de dispositivos, como partículas, filmes e géis. Estes dispositivos podem ser aplicados como sistemas de entrega de fármaco, como estrutura da matriz de suportes para o crescimento celular e no tratamento de feridas (DUMITRIU, 2001). Como neste trabalho serão estudados e avaliados alguns polissacarídeos específicos, estes serão descritos individualmente de forma mais detalhada nos tópicos a seguir.

2.4. Quitosana e seus derivados

A quitosana, poli- $\beta(1-4)$ -2-amino-2-deoxi- β -D glicano, é um polissacarídeo produto da desacetilação parcial da quitina que, por sua vez, é um polímero natural encontrado no exoesqueleto de crustáceos e insetos, e em fungos, moluscos e anelídeos. Apesar da variedade de fontes de quitina, a quitosana é produzida principalmente a partir daquela encontrada na casca de crustáceos, pois esse é um dos principais subprodutos da indústria alimentícia (MUZZARELLI, 1990). A quitosana possui grupos amina no carbono 2 das unidades desacetiladas, os quais proporcionam um carácter policatiónico para o polímero; tal característica permite que este polímero seja utilizado em conjunto com uma vasta gama de compostos (KIM *et al.*, 1999).

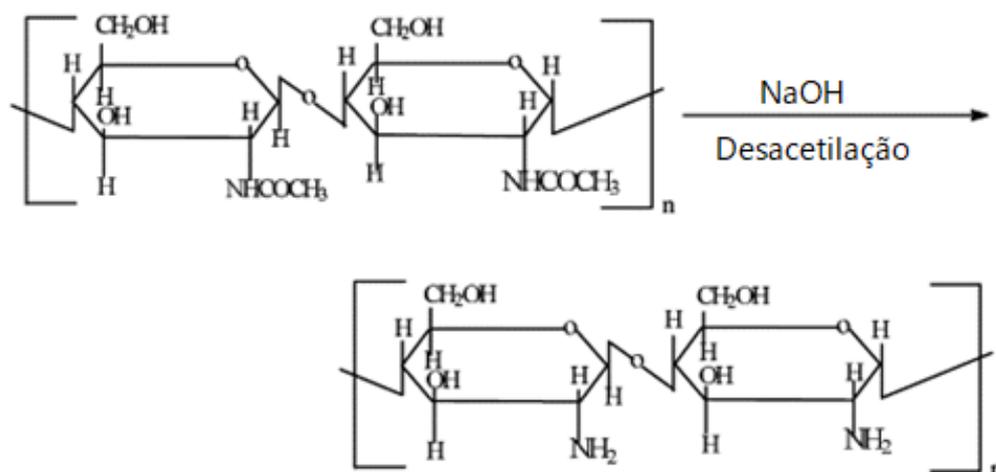
Como a desacetilação parcial da quitina pode ser realizada de forma mais intensa ou mais branda, a quitosana resultante pode ter mais ou menos grupos amina. Desta forma, é utilizado o grau de desacetilação como parâmetro quantitativo de substituição de grupos acetato por grupos amina. O conhecimento deste parâmetro é fundamental, visto que o mesmo impacta diretamente em propriedades físicas, químicas e biológicas da quitosana, como biodegradabilidade, solubilidade, reatividade e adsorção de compostos diversos, os quais estão

diretamente ligados à quantidade de grupos amino protonados (MIMA *et al.*, 1983; JIANG, CHEN e ZHONG, 2003; DE ALVARENGA, 2011).

O processo de produção da quitosana a partir da quitina de crustáceos se dá pela remoção das proteínas da carne e de outros tecidos das carapaças dos animais e a dissolução do carbonato de cálcio que está presente em grandes quantidades na casca dos crustáceos. Em seguida, a quitina resultante é desacetilada com solução de NaOH a 40% a 120 °C por até 3 horas. Por fim, é feita uma lavagem com água destilada e o produto obtido é a quitosana com grau de desacetilação de aproximadamente 70% (KUMAR, 2000; MIMA *et al.*, 1983).

Dependendo do grau de pureza desejado, é necessário realizar a purificação da quitosana, a qual consiste em sua dissolução em ácido acético (1%) e centrifugação da solução a 6650 x g por 30 minutos. Em seguida é feita uma elevação do pH para 12,5 com hidróxido de sódio, seguida de uma neutralização até pH 7. Por fim, a solução é novamente centrifugada e a quitosana decantada é separada do sobrenadante e lavada com água destilada (DE MOURA *et al.*, 2011). Na Figura 1 está esquematizada a reação de desacetilação da quitina para a obtenção da quitosana.

Figura 1. Reação de desacetilação da quitina.



Fonte: adaptado de Kumar, 2000.

Características como biodegradabilidade, atividade antimicrobiana e biocompatibilidade fazem com que a quitina e seus derivados, como a quitosana, tenham alta procura no mercado. Desta forma, estima-se que em 2015, a demanda global por quitina e seus derivados era de 60.000 toneladas (TYLISZCZAK *et al.*, 2020). Como comparação, em 1990, a estimativa de produção mundial de quitina e quitosana era de 10.000 toneladas, e, em 2004, era de 30.000 toneladas (CAMPANA-FILHO *et al.*, 2007). Logo, é possível perceber um crescimento do interesse nestes produtos ao longo das últimas décadas.

Com o intuito de aumentar a solubilidade em água da quitosana podem ser feitas modificações na estrutura molecular da quitosana, por exemplo, para se obter a carboximetilquitosana. Para esta finalidade, os principais grupos reativos da quitosana são os grupos hidroxila e os grupos amina (MOURYA, INAMDAR e TIWARI, 2010).

Em relação às aplicações da quitosana, além de seu clássico uso em lesões de pele e como agente de coagulação sanguínea, ela tem sido utilizada no tratamento de doenças e lesões bucais, como pode ser visto no trabalho Şenel *et al.* (2000), no qual foram produzidos filmes de quitosana contendo gluconato de clorexidina, um agente antifúngico, a fim de combater o fungo *Candida albicans*, um dos causadores da candidíase bucal. Notou-se que os filmes promoveram a liberação prolongada do medicamento por 3 horas e não se degradaram durante este tempo, demonstrando potencial de uso como sistema de entrega de fármaco nesta região.

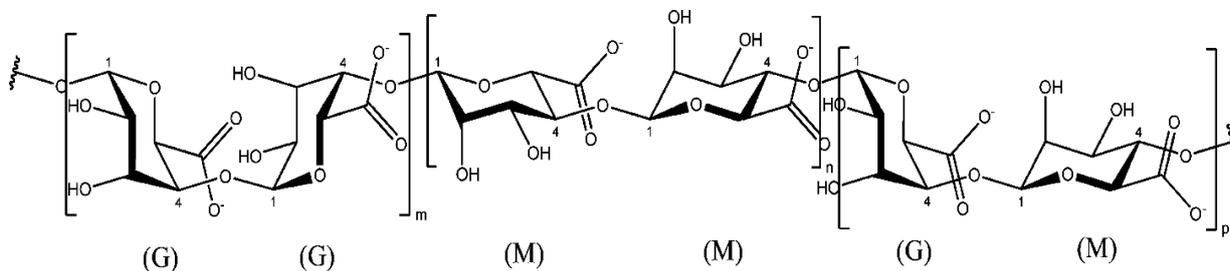
2.5. Alginato

O alginato é um polissacarídeo de origem natural presente nas algas marrons, correspondendo a 40% de sua massa seca. Este composto é encontrado na matriz intracelular na forma de uma mistura de sais de diversos cátions presentes na água do mar, sendo a sua forma mais comum a de um gel insolúvel reticulado por íons Ca^{2+} (BYROM, 1991). O alginato é usado na indústria alimentícia e de cerveja como agente espessante, agente gelificante e estabilizador de dispersões coloidais (GOMBOTZ e WEE, 2012).

Em termos de estrutura, o alginato é um copolímero (1-4) linear formado por β -D-manuronato (M) e α -D-guluronato (G) distribuídos em três tipos de blocos: blocos homopoliméricos de β -D-manuronato, blocos homopoliméricos de α -D-guluronato e blocos de sequência alternada entre os dois monômeros (HAUG, LARSEN e SMIDSRØD, 1974). Na Figura 2 estão expostos os três tipos de blocos presentes na estrutura do alginato.

Matrizes produzidas a partir de alginato possuem várias características que podem ser úteis na confecção de sistemas de entrega de fármaco (GOMBOTZ e WEE, 2012). Por exemplo, as matrizes aquosas de alginato têm caráter inerte e o processo de incorporação do agente ativo pode ser feito à temperatura ambiente e sem o uso de solventes orgânicos. Os dispositivos de alginato são bioabsorvíveis, solúveis em ambiente fisiológico e os processos de produção podem ser selecionados dentre uma vasta gama de modo a promover a formação de géis com porosidade controlável em diferentes faixas

Figura 2. Três tipos de blocos presentes no alginato. M: manuronato e G: guluronato.



Fonte: Agulhon *et al.*, 2012.

Os monômeros M e G possuem valores de pKa de 3,38 e 3,65 respectivamente (MENG *et al.*, 2010). Desta forma o alginato pode assumir um caráter polianiónico em ampla faixa de pH, podendo ser usado em conjunto com policátions como a quitosana para formar complexos de polieletrólitos

De forma similar à quitosana e seus derivados, o alginato também tem sido estudado quanto a sua capacidade de formar filmes mucoadesivos capazes de funcionarem como sistemas de entrega de fármacos. No trabalho de Szekalska *et al.* (2019), foram preparados filmes mucoadesivos à base de alginato e de seus

oligômeros, compostos majoritariamente por unidades de manuronato. Os filmes continham pozaconazol, um agente antifúngico, e tiveram sua atividade antimicrobiana testada em fungos do gênero *Candida*. Os resultados mostraram liberação prolongada do fármaco que, para algumas formulações, chegou a períodos de até 5 h. Além disso, atividade antimicrobiana foi observada, confirmando a capacidade dos filmes de incorporarem e liberarem medicamento suficiente para impedir o crescimento de algumas espécies de fungo.

2.6. Gomas

O termo goma abrangente, de difícil definição, e que possui várias descrições, dependendo da área de aplicação. As gomas, ou hidrocoloides para a indústria alimentícia, podem ser definidas como polissacarídeos solúveis em água, que não fazem parte da composição do amido, como amilase e amilopectina, e que, geralmente, possuem a capacidade de aumentar significativamente a viscosidade de soluções aquosas mesmo quando adicionadas em pequenas quantidades. Contudo, existem gomas, como a arábica, que precisam ser adicionadas em quantidades significativas para promoverem um aumento substancial na viscosidade, e ainda assim, são consideradas gomas (BEMILLER, 2008).

Além da dificuldade em encontrar uma definição adequada que não abra margem para exceções, classificar as gomas também pode ser um desafio. As gomas podem ser classificadas quanto a sua estrutura, porém, a maioria das gomas tem uma estrutura similar, enquanto outras têm uma estrutura tão única que necessitariam de uma categoria própria. Uma sugestão de classificação quanto à estrutura é mostrada no Tabela 1. As gomas também podem ser classificadas quanto a sua origem (animal, vegetal e microbiana) e quanto a sua função na indústria de alimentos (espessante ou estabilizante) (BEMILLER, 2008).

Em termos de composição, as gomas *in natura*, ou seja, que ainda não foram purificadas, têm uma formação majoritariamente polissacarídica, e se diferenciam em relação à presença e à quantidade de determinados monômeros, como exemplificado na Tabela 2. A composição não polissacarídica das gomas *in natura* depende diretamente da sua origem, ou seja, se ela foi obtida de uma semente, de uma folha, de um caule ou foi resultado de uma fermentação microbiana, por

exemplo (MIRHOSSEINI e AMID, 2012).

Após a purificação, dependendo do método utilizado, a goma de cajueiro composta quase que em sua totalidade por polissacarídeos; porém, alguns outros tipos de compostos, como glicoproteínas, podem estar presentes, como ocorre também com a goma arábica (VERBEKEN, DIERCKX e DEWETTINCK, 2003), a goma gathi (KANG *et al.*, 2012) e a goma de noz de malva (MIRHOSSEINI e AMID, 2012).

Tabela 1. Classificação das gomas quanto a sua estrutura molecular.

Tipo de cadeia	Exemplo de goma
Linear	Alginato, carragenina, curdlana, inulina, pectina
Com ramificações curtas (cadeias laterais)	Gelana, guar, konjac, xantana, glumanana, arabinogalactana, alfarroba
Muito ramificada (com ramificações contendo ramificações)	Goma arábica, goma de cajueiro

Fonte: adaptado de Bemiller, 2008.

Tabela 2. Composição percentual típica de monômeros em gomas *in natura*.

Goma	Xilose	Arabinose	Ramnose	Fucose	Ácido galacturônico	Ácido glicurônico	Glicose	Manose	Galactose	%massa
Gathi	-	47,0	3,5	-	-	11,0	-	2,5	36,5	65
Karaya	-	-	25,5	-	7,0	4,0	-	-	64,0	41
Alfarroba	-	1,5	-	-	-	-	-	81,0	17,5	75
Guar	-	2,5	-	-	-	-	-	63,0	34,5	75
Arábica	-	37,2	11,2	-	-	7,0	-	-	44,7	77
Cerejeira	6,6	35,1	2,8	-	-	13,0	-	5,5	37,0	62
Pessegueiro	6,1	34,0	2,8	-	-	14,0	-	5,1	38,0	64
Ameixeira	6,9	36,0	2,8	-	-	13,0	-	5,3	36,0	61
Tragacanto	14,9	34,7	3,4	7,4	13,8	3,5	11,5	-	10,8	44

Fonte: adaptado de Bonaduce *et al.*, 2007.

Algumas das gomas mais utilizadas na produção de biomateriais são obtidas a partir de fermentação microbiana, como a goma xantana. Porém, também é possível utilizar gomas obtidas através de fontes vegetais, como no caso dos exsudatos de árvores, que são produzidos pelas plantas como uma resposta protetiva contra danos mecânicos ou causados por microrganismos (SAHA *et al.*, 2017). No âmbito do presente estudo serão analisadas em detalhes as gomas xantana e a obtida a partir de exsudação de cajueiros.

2.6.1. Goma xantana

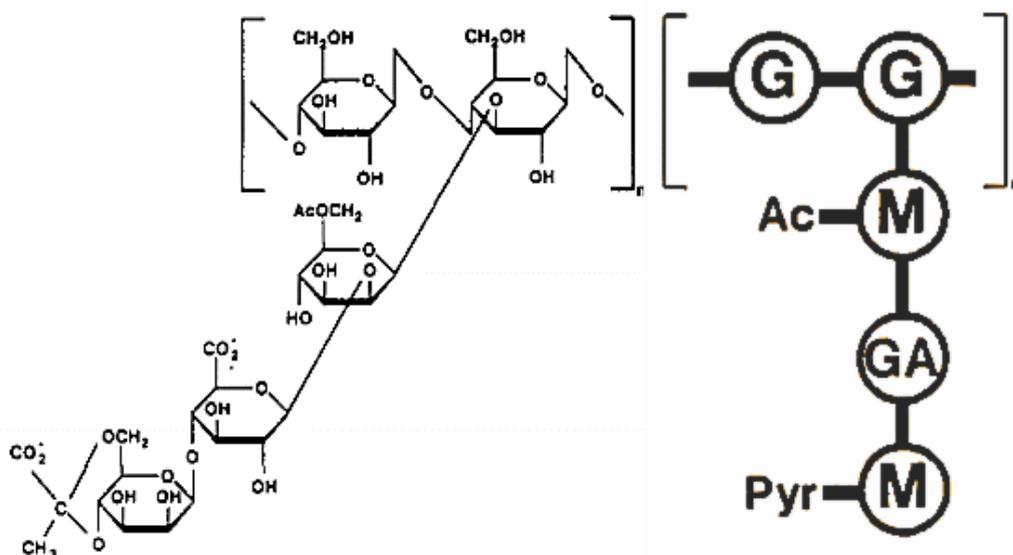
A goma xantana é um polissacarídeo de alta massa molar produzido a partir do processo fermentativo da bactéria *Xanthomonas campestris* (KATZBAUER, 1998). O primeiro registro científico relacionado à goma xantana foi publicado em 1962 pelo departamento de agricultura do Estados Unidos; a goma chamou atenção por possuir boas propriedades reológicas (JEANES, PITTSLEY e SENTI, 1962). O fato dela ser obtida através de um processo fermentativo lhe confere algumas vantagens como: sua produção não depende de fatores externos como clima e seu processo de produção permite otimização (URLACHER e NOBLE, 1997), resultando em produtos com maior controle de qualidade e reprodutíveis que os polissacarídeos obtidos por extração de fontes naturais como plantas.

Em relação à sua estrutura, a goma xantana tem uma cadeia principal composta por uma sequência de 1,4- β -D-glicose, similarmente à celulose. A esta cadeia centra, de forma alternada, está ligada ao carbono 3 da molécula de glicose uma pequena ramificação composta por duas unidades de manose com uma unidade de ácido glicurônico entre elas, como mostrado na Figura 3 (CLARE, WHISTLER, BEMILLER 1993; CASAS, SANTOS e GARCIA-OCHOA, 2000). Geralmente os monômeros de manose sofrem modificações, como acetilação da manose interna e piruvilação na manose externa (HASSLER e DOHERTY, 1990). Devido à presença de grupos ácidos nas cadeias laterais, a goma xantana apresenta um caráter polianiónico, com pKa de 3,1, de forma similar ao alginato e à goma de cajueiro (OPREA *et al*, 2013).

A goma xantana se destaca por apresentar estabilidade reológica, ou seja, ela apresenta a mesma viscosidade em ampla faixa de temperatura, pH e concentração de NaCl, além de ser capaz de aumentar drasticamente a viscosidade

de soluções aquosas mesmo quando adicionada em pequenas quantidades (<1%). Desta forma, ela é aplicada frequentemente na indústria alimentícia, têxtil e na recuperação de óleos, sendo empregada, geralmente, como estabilizante de dispersões e agente espessante (WHITCOMB, e MACOSKO, 1978).

Figura 3. Esquema representativo da estrutura molecular da goma xantana. G = glicose, M= manose, GA= ácido glicurônico, Ac = acetato, Pyr = piruvato.



Fonte: Hassler e Doherty, 1990.

Além destas aplicações, a goma xantana também já foi utilizada como agente formador de matriz para entrega de fármacos. No trabalho de Singh, Tiwary e Kaur (2010), filmes bioadesivos de goma guar e goma xantana contendo domperidona, medicamento usado no tratamento náuseas, foram preparados com diferentes proporções dos dois polissacarídeos. Todas as formulações apresentaram mecanismo de liberação não-Fickiano, porém, quanto maior a proporção de goma xantana, mais lenta era a liberação do fármaco, evidenciando uma forte influência desta no perfil de liberação. Tal influência se deve ao fato de que a liberação de drogas solúveis em meio aquoso contidas em matrizes hidrofílicas ocorre através da camada de gel formada ao redor do filme na interface com o meio. Logo, quanto maior a espessura desta camada, maior o caminho que o fármaco deve percorrer, retardando sua liberação.

2.6.2. Goma de cajueiro

O cajueiro (*Anacardium occidentale L.*), originário da região nordeste do Brasil, é característico de clima tropical quente e úmido, podendo ocorrer também em condições subtropicais (BARROS *et al.*, 1993). O cajueiro ocupa uma posição social importante nas regiões de seu cultivo, pela quantidade de empregos gerados para colheita, bem como pelo valor comercial, devido à diversidade de produtos oriundos do pseudofruto (caju), da castanha, da casca e da folha utilizados para fins nutricionais, medicinais e industriais (SARUBBO, 2007). De acordo com o IBGE (2021), a área cultivada desta planta no Brasil é de cerca de 428 mil hectares.

Apesar do principal produto do cajueiro ser a castanha, a goma proveniente dos exsudatos oriundos da planta tem potencial de aplicação em diversas áreas da farmacologia, com a função de agente formador de matriz e como sistema de entrega de fármacos (NAYAK *et al.*, 2019). Algumas de suas aplicações se devem à capacidade cicatrizante, pois observou-se que a goma de cajueiro possui ação emulsificante durante o processo cicatricial na fase inflamatória, semelhante ao que se observa em processos de reparação em estado avançado (SCHIRATO *et al.*, 2006). Por ser de origem natural, a composição da goma pode variar dependendo da região onde ela foi coletada e da idade da árvore, como mostrado na Tabela 3. Além dos polissacarídeos, a goma de cajueiro contém proteínas, compostos fenólicos e minerais como cálcio, sódio, ferro, magnésio e potássio (GYEDU-AKOTO *et al.* 2008).

O pH da goma de cajueiro varia entre 3,8 e 4,2 (Tabela 3). Além disso, as gomas obtidas de árvores mais velhas apresentam acidez levemente maior do que aquelas coletadas de árvores mais jovens. De acordo com Paula, Heatley e Budd (1998), em termos de polissacarídeos, a goma obtida no Brasil é composta por: 72% de galactose, 14% de glicose, 4,6% de arabinose, 4,5% de ácido glicurônico e 3,2% de ramnose. Porém, como citado anteriormente, esta composição pode variar de acordo com a região de coleta, como mostra, a Tabela 4.

Análises de NMR indicaram que a estrutura molecular da goma de cajueiro contém grupos galactose em diferentes regiões, três no centro e um nas extremidades. Aquelas no centro estão ligadas na posição C-1 e C-3, C-1 e C-6, e C-1, C-3 e C-6. Já nas extremidades da estrutura as unidades de galactose estão

ligadas somente em C-1.

Com base nesta análise foi sugerida por Ribeiro *et al.* (2016) a estrutura molecular da goma de cajueiro exposta na Figura 4. Percebe-se que esta goma apresenta uma estrutura molecular mais ramificada e mais complexa do que a goma xantana, possuindo inclusive ramificações ramificadas.

Tabela 3. Características da goma de cajueiro *in natura* coletada de árvores de diferentes idades (jovem: idade < 10 anos; madura: idade > 10 anos) em diferentes regiões de Gana (Sampa, Wenchi, Bole e Jirapa). AT: açúcares totais. Valores apresentados como média ± desvio padrão.

Parâmetro	Sampa		Wenchi		Bole		Jirapa	
	Jovem	Madura	Jovem	Madura	Jovem	Madura	Jovem	Madura
Fenol (%)	0,21 ± 0,002	0,5 ± 0,008	0,29 ± 0,001	0,51 ± 0,04	0,35 ± 0,001	1,35 ± 0,03	0,34 ± 0,01	2,26 ± 0,02
Umidade (%)	11,8 ± 0,29	12,0 ± 0,00	11,2 ± 0,27	13,2 ± 0,29	9,8 ± 0,76	11,3 ± 0,29	11,5 ± 0,02	12,5 ± 0,00
Material insolúvel (%)	3,1 ± 0,56	1,9 ± 0,42	2,8 ± 0,57	3,8 ± 0,20	2,0 ± 0,28	4,8 ± 0,28	2,4 ± 0,42	2,2 ± 0,28
AT (mg/g)	2,10 ± 0,30	0,89 ± 0,29	1,20 ± 0,37	1,37 ± 0,27	0,96 ± 0,3	0,85 ± 0,30	1,64 ± 0,10	1,36 ± 0,16
pH	4,1 ± 0,00	3,9 ± 0,01	4,2 ± 0,00	3,8 ± 0,01	4,1 ± 0,01	3,8 ± 0,01	4,0 ± 0,01	3,8 ± 0,00
Cinzas (%)	1,0 ± 0,00	1,0 ± 0,00	1,0 ± 0,00	0,5 ± 0,00	1,0 ± 0,00	0,8 ± 0,29	1,0 ± 0,00	1,2 ± 0,29
Proteínas (%)	1,56 ± 0,10	1,35 ± 0,00	1,40 ± 0,04	1,41 ± 0,01	1,80 ± 0,28	1,27 ± 0,01	1,58 ± 0,20	1,38 ± 0,39

Fonte: adaptado de Gyedu-akoto *et al.*, 2008.

Tabela 4. Composição polissacarídica da goma de cajueiro coletada em diferentes regiões do mundo.

Monosacarídeo	Composição (massa%)				
	Brasil ^a	Brasil ^b	Índia ^c	Papua ^c	Venezuela ^d
Galactose	72	73	61	63	49
Glicose	14	11	8	9	-
Arabinose	4,6	5	14	15	31
Ramnose	3,2	4	7	7	7
Manose	-	1	2	1	4
Xilose	-	-	2	-	1
Ácido glicurônico	4,5	-	4,3	4,5	-
4-O-metil-ácido glicurônico	-	-	1,9	1,2	-

^a 4 M ácido trifluoracético por 5 h a 100 °C, analisado por GLC

^b 4 M ácido trifluoracético por 5 h a 100 °C, analisado por HPLC

^c 0.5 M H₂SO₄ por 7.5 h a 100 °C, analisado por cromatografia em papel

^d Determinação colorimétrica por método de fenol/ácido sulfúrico

Fonte: Adaptado de Paula, Heatley e Budd (1998).

Além das ligações eletroestáticas que podem ser formadas com cátions de minerais e substâncias carregadas positivamente, a goma de cajueiro também é capaz de formar ligações de hidrogênio com outros compostos, como a quitosana (PAULA *et al.*, 2011), e os grupos silanol da sílica (MACIEL *et al.*, 2007). Em relação à reologia, a goma de cajueiro apresenta viscosidade intrínseca de 0,1 dL/g, que pode ser considerada baixa se comparada com a da goma arábica, que possui viscosidade intrínseca de 0,6 dL/g (MOTHÉ e RAO, 1999).

Ainda sobre a viscosidade, em comparação com a goma xantana, a goma de cajueiro possui uma ação espessante muito baixa, ou seja, a alteração causada na viscosidade de uma solução pela adição da goma de cajueiro é muito menor do que aquela causada pela adição da mesma quantidade de goma xantana (MOTHÉ e CORREIA, 2003).

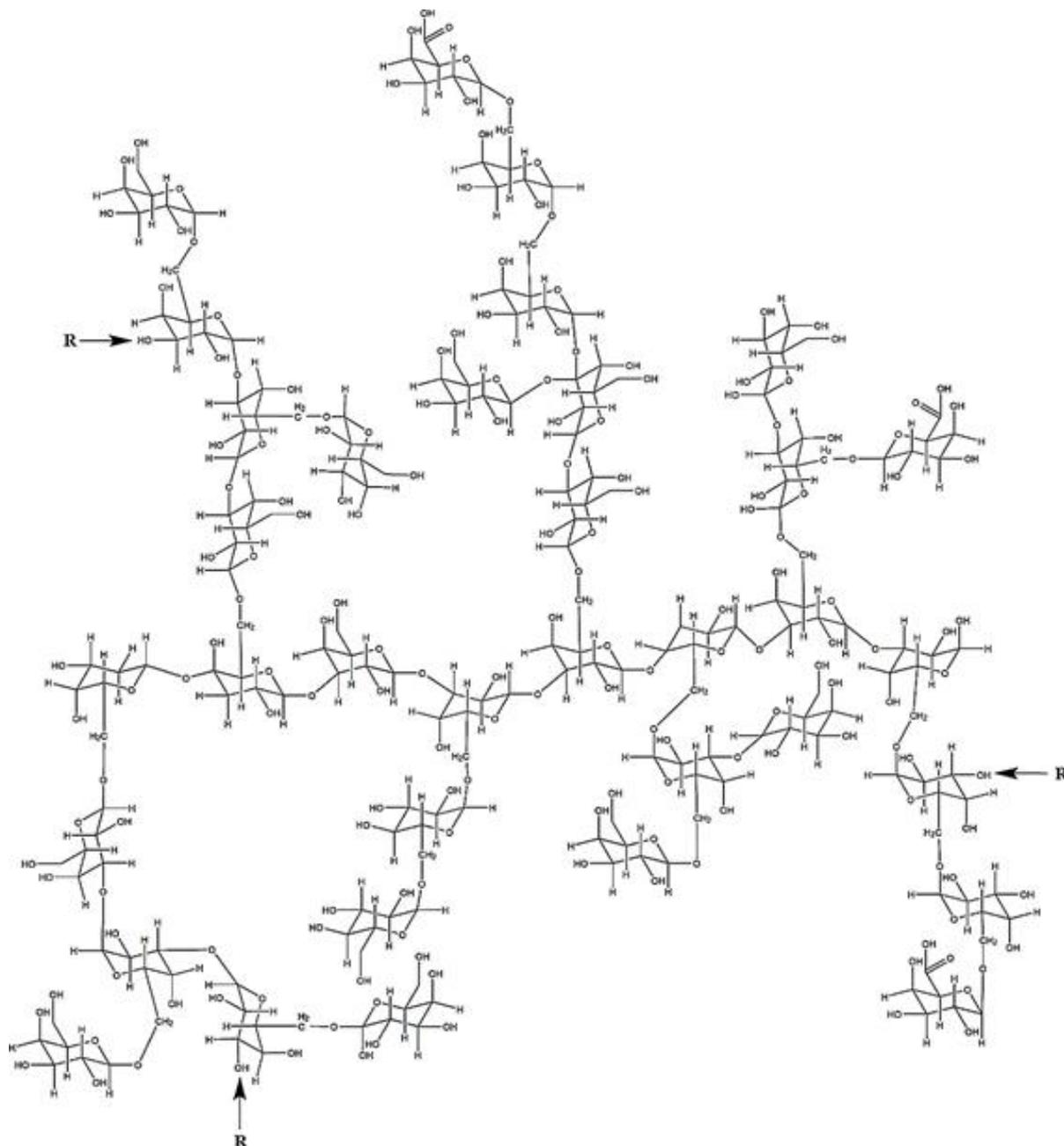
Em termos de aplicações, a goma de cajueiro tem sido utilizada na produção de diversos biomateriais de uso médico, como microesferas, nanopartículas, partículas, filmes e hidrogéis, além de atuar como agente gelificante e espessante. Ela pode ser utilizada individualmente ou em conjunto com outros polímeros, e ainda há a possibilidade de realizar modificações químicas a fim de adequá-la a uma determinada aplicação (KUMAR *et al.*, 2012). Além disso, a goma de cajueiro, assim como outras gomas, apresenta baixa toxicidade, o que contribui para o aumento de sua atratividade como constituinte de biomateriais (KUMAR *et al.*, 2012).

Estudos revelam a possibilidade de utilização da goma na síntese verde, para o desenvolvimento de nanopartículas a partir de compostos de origem vegetal (MACHADO, 2011; QUELEMES *et al.*, 2013). Dependendo da via de síntese utilizada na produção de nanopartículas, podem ser produzidos rejeitos prejudiciais ao meio ambiente e as nanopartículas podem apresentar certa toxicidade ao paciente. Desta forma, tem sido estudada a síntese verde, uma via de carácter menos poluente e envolvendo produtos menos tóxicos no processamento do material.

Em um outro estudo, a quitosana foi utilizada em conjunto com a goma de cajueiro a fim de formar filmes, tendo o glicerol como plastificante. Os resultados mostraram que os valores de ângulo de contato das formulações testadas variaram entre 40° e 75° e a formulação com 5% de goma de cajueiro, 1,5% de quitosana e

1% de glicerol proporcionou os melhores resultados nos ensaios mecânicos, formando um filme de fácil manuseio (MARTINS *et al.*, 2016).

Figura 4. Estrutura molecular da goma de cajueiro. “R” indica cadeias de D-manose, L-ramnose, L-arabinose ou 1,2-arabinose.



Fonte: Ribeiro *et al.* (2016).

Apesar da goma de cajueiro e do alginato possuírem carácter polianiônico, é possível encontrar na literatura alguns usos destes dois polímeros em conjunto. No

trabalho de Das *et al.* (2014), foi avaliada a liberação de cloridrato de isoxsuprina, um vaso dilatador, encapsulado em micropartículas de goma de cajueiro carboximetilada e alginato de sódio, tendo sulfato de zinco como agente reticulante. Os resultados mostraram que houve uma liberação contínua e prolongada ao longo de 7 horas, sendo que o modelo de Korsmeyer-Peppas foi o que melhor ajustou o perfil de liberação. Os valores do parâmetro exponencial n variaram de 0,69 a 1,03. Desta forma, algumas formulações seguiram o mecanismo não-fickiano, enquanto outras seguiram o mecanismo de transporte de super caso II.

Devido à característica policatiônica da quitosana, cujo pK_a varia entre 6,2 e 7 (SORLIER *et al.*, 2001), e polianiônica da goma de cajueiro, estas podem formar diversos dispositivos como partículas e hidrogéis. No trabalho de Paula *et al.* (2011) foram preparadas partículas de quitosana com um larvicida em seu interior, a fim de serem utilizados no combate às larvas do mosquito *A. aegypti*. Algumas partículas foram recobertas com goma de cajueiro e observou-se que sua presença fazia com que a liberação do larvicida fosse mais lenta, estendendo seu tempo de uso, mas sem comprometer a eficácia do dispositivo.

Já no trabalho de Maciel *et al.* (2006) foram formados géis de quitosana e goma de cajueiro a fim de avaliar a influência desta na liberação de hidrocloreto de pilocarpina, um redutor de pressão intraocular. Os resultados mostraram que a presença da goma de cajueiro reduziu a taxa de liberação após 100 minutos, quando 60% do fármaco havia sido liberado. Além disso, a goma fez com que a liberação, que antes era dependente do pH, se tornasse independente, seguindo o mecanismo fickiano.

Estes dois últimos exemplos demonstram que a goma de cajueiro, assim como a goma xantana, também possui a capacidade de alterar o perfil de liberação de sistemas para entrega de fármaco. Como citado anteriormente, a função espessante da goma xantana é muito maior do que a da goma de cajueiro, desta forma, considerando a produção em escala industrial, a substituição de parte da goma xantana pela goma de cajueiro poderia representar uma economia energética significativa, visto que quanto mais viscosa a solução, maior o gasto energético em seu transporte e na sua agitação (PAPANASTASIOU, GEORGIU E ALEXANDROU, 2021). Além disso, o fato de suas características quanto às

ramificações diferirem podem também conduzir a diferentes perfis de cinética de liberação e mesmo de outras propriedades.

2.7. Estabilização de biomateriais polissacarídicos

Diversas propriedades dos dispositivos poliméricos, sejam eles filmes, hidrogéis ou partículas, dependem da estrutura das moléculas poliméricas, que é consequência da quantidade e da intensidade das ligações intermoleculares. Desta forma, agentes reticulantes são adicionados à formulação a fim de alterar propriedades da matriz polimérica como: intumescimento, alongamento na ruptura, resistência à tração, espessura e até o perfil de liberação de fármaco (VANDELLI *et al.*, 2001; KAYGUSUZ *et al.*, 2017; KUO e MA, 2008).

Alguns polímeros de caráter aniônico, como o alginato, podem ser reticulados com íons metálicos multivalentes como bário, níquel, cobalto (PAN *et al.*, 2017), cálcio (RHIM, 2004), cério (KAYGUSUZ *et al.*, 2017), estrôncio, zinco, chumbo e cobre (WANG *et al.*, 2019), os quais interagem ionicamente com os grupos carboxila do alginato. A reticulação também pode ser feita através de reações químicas com gliceraldeído (VANDELLI *et al.*, 2001), e com os ácidos cítrico e tartárico (SINGH, BAISTHAKUR e YEMUL, 2020), com os quais são formadas ligações covalentes.

De forma análoga, polímeros de caráter catiônico, como a quitosana, também podem ser reticulados a partir de mecanismos iônicos e covalentes. As interações iônicas podem ser feitas com tripolifosfato (BHUMKAR e POKHARKAR, 2006), e com os ácidos fosfórico e sulfúrico (MARQUES *et al.*, 2019). Já as ligações covalentes, podem ser formadas com ácido cítrico (NATARAJ, *et al.*, 2018), com glutaraldeído e com epicloridrina (VIEIRA *et al.*, 2011b)

Alguns agentes reticulantes podem ser usados em ambos os polímeros, como o ácido cítrico por exemplo. Porém, a metodologia é diferente para cada situação, no caso do alginato, a reticulação é feita por ligações covalentes formadas durante a reação com auxílio do catalisador hipofosfito de sódio (SINGH, BAISTHAKUR e YEMUL, 2020). Já para a quitosana, são preparados filmes deste polímero contendo ácido cítrico, em seguida, é feito um tratamento térmico destes filmes, a 150 °C por 10 minutos, para que sejam formadas ligações covalentes entre

os dois compostos e ocorra a reticulação (NATARAJ, *et al.*, 2018).

É comum que filmes formados a partir de gomas sejam frágeis e quebradiços devido à sua estrutura molecular ramificada e forças intermoleculares relativamente fracas. Logo, a fim de modificar algumas de suas propriedades mecânicas, é feita a plastificação deste material, que pode ser realizada de forma interna ou externa. A plastificação interna se dá através de reações de copolimerização entre grupos do próprio polímero, já a externa é feita a partir da adição de um agente plastificante como glicerol, propilenoglicol e sorbitol. Os plastificantes são líquidos de baixa massa molar, com alto ponto de ebulição e capazes de aumentar a flexibilidade dos filmes poliméricos diminuindo sua temperatura de transição vítrea (T_g), sua temperatura de fusão (T_m) e seu módulo de Young, também chamado de módulo de elasticidade. A adição de plastificantes ao polímero também pode reduzir sua viscosidade, dureza, densidade, tensão de deformação e carga eletrostática, enquanto aumenta sua constante dielétrica e resistência à fratura, além de afetar propriedades como grau de cristalinidade, opacidade e resistência à degradação biológica (JOST *et al.*, 2014; RAZAVI, AMINI e ZAHEDI, 2015; VIEIRA, *et al.*, 2011a).

Os plastificantes são formados por cadeias carbônicas, lineares e cíclicas, de 14 a 40 carbonos, além disso, a sua massa molar média pode variar entre 300 e 600 g/mol. O seu tamanho relativamente pequeno permite que os plastificantes ocupem os espaços entre as cadeias poliméricas, reduzindo a quantidade de ligações de hidrogênio entre as cadeias e, conseqüentemente, diminuindo as interações entre elas, como mostrado na Figura 5. O resultado desta interferência é um aumento da flexibilidade e do volume ocupado pela molécula de polímero (VIEIRA *et al.*, 2011a).

De forma análoga aos agentes plastificantes, os agentes siliconados também são substâncias capazes de alterar propriedades mecânicas dos filmes quando adicionadas a suas formulações, como por exemplo o Silpuran® 2130 A/B, um polidimetilsiloxano formado pela reticulação ativa dos componentes A e B, possuindo grupos funcionais disponíveis para reticulação. O componente A contém catalisadores de platina, os quais podem interagir também com grupos amino presentes em alguns polissacarídeos como a quitosana (PIRES e MORAES, 2015).

No trabalho de Motta, Pires e Moraes (2015), foram adicionadas à formulação de filmes de quitosana-alginato, diferentes proporções de Silpuran® 2130 A/B, de 0 a 20% em relação à massa de polímero, e em seguida foi avaliada a influência deste aditivo nas propriedades mecânicas dos filmes. Notou-se que as formulações com 20% de Silpuran® 2130 A/B eram instáveis, ocorrendo a separação de fases, já as formulações com 15% apresentaram um aumento na espessura. Por fim, a formulação com 10% apresentou os melhores resultados de tensão na ruptura.

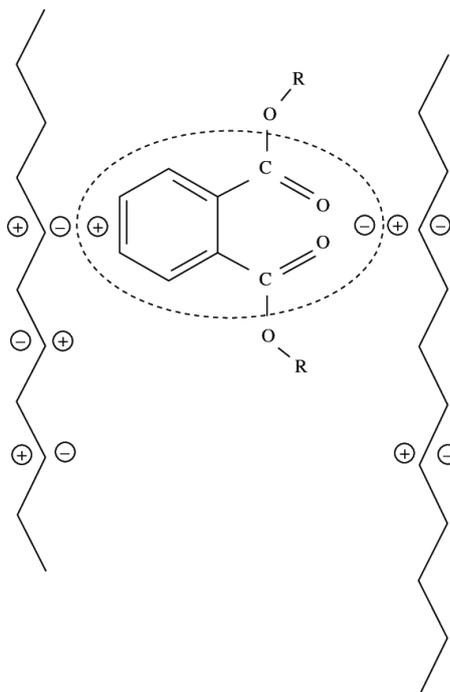
Além de utilizar aditivos para modificar a matriz, é possível adicionar à formulação do filme compostos capazes de facilitar a dispersão do agente bioativo incorporado. Devido ao fato de que alguns agentes bioativos serem pouco solúveis em meio aquoso, se faz necessária a adição de substâncias surfatantes à formulação de filmes, que podem modificar a tensão superficial da mistura. Um exemplo são os surfatantes do tipo Kolliphor®, compostos não iônicos obtidos a partir da reação do óxido de etileno como o óleo ricínico.

Contudo, alguns destes surfatantes demonstram certa toxicidade, como o Kolliphor® RH40, também conhecido como Cremophor® EL, podendo promover reações de hipersensibilidade e toxicidade frente às células endoteliais e epiteliais do paciente. Logo, a fim de evitar estes efeitos colaterais, são utilizados variantes menos tóxicas como Kolliphor® HS15 (KISS *et al.*, 2013; COON *et al.*, 1991; BERTHELSEN *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2016; RAMADHANI, SHABIR e MCCONVILLE, 2014).

Outro exemplo de surfatante deste grupo é o Kolliphor® P188, também conhecido como Pluronic F68, o qual é considerado seguro e aprovado para uso tópico pela Agência de Saúde dos Estados Unidos (FDA). Os surfatantes utilizados para este fim, idealmente, não devem competir com os polímeros na formação de complexos de polieletrólitos, o que é o caso do Kolliphor® P188 (PIRES *et al.*, 2020; BUENO e MORAES, 2011).

Além do uso de aditivos, polímeros de diferentes cargas podem ser usados em conjunto formando um complexo de polieletrólito (PEC), a fim de conferir propriedades diferenciadas para a matriz a polimérica. Um exemplo é a formação de PEC entre alginato, um poliânion, e quitosana, um polication (SIMSEK-EGE, BOND e STRINGER, 2003; SÆTHER, *et al.*, 2008).

Figura 5. Plastificante entre duas cadeias poliméricas.



Fonte: Madaleno *et al.*, 2019

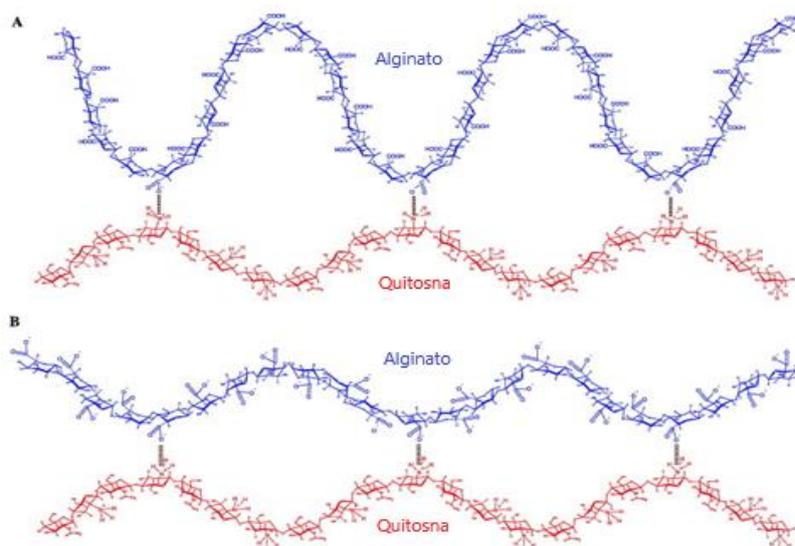
Como a formação do PEC é dependente das interações entre as cargas dos dois polímeros, o complexo molecular geralmente apresenta variações em sua estrutura quando ocorrem variações no pH. No trabalho de Sankalia *et al.* (2007) foi avaliado o efeito do pH na liberação de α -amilase encapsulada em partículas de alginato e quitosana utilizando soluções tampão que simulavam o trato gastrointestinal humano. Os resultados mostram que, em pH ácido, os grupos carboxílicos (-COO⁻) são neutralizados, enquanto os grupos amina (-NH₃⁺) estão protonados, diminuindo a interação entre os dois polímeros, o que promove aumento no tamanho dos poros e no intumescimento, consequentemente acelerando a liberação da α -amilase.

Já em pH próximo da neutralidade, os grupos carboxílicos estão mais disponíveis para interagir com os grupos amina, que permanecem protonados, aproximando mais as moléculas de cargas opostas e retardando a liberação da α -amilase. As diferenças na estrutura do PEC com a mudança de pH são ilustradas na Figura 6.

Os PECs podem ser utilizados no tratamento de lesões na mucosa oral, como pode ser visto no trabalho de Remuñán-López *et al.* (1998), no qual foram

preparadas pastilhas mucoadesivas contendo propranolol como fármaco padrão. Os dispositivos eram formados por duas camadas, uma mucoadesiva e uma protetora. A camada mucoadesiva era composta por quitosana e alguns poliânions, dentre eles o alginato, já a camada protetora era composta de etilcelulose. Desta forma, a liberação do fármaco ocorreria apenas na direção da mucosa, ou seja, não haveria perdas significativas de fármaco pelo arraste promovido pela saliva. Notou-se que a formulação contendo quitosana e alginato apresentou os melhores resultados de mucoadesividade dentre todas as combinações de quitosana e poliânions, além de liberar pouco mais de 80% do fármaco previamente incorporado em tampão fosfato de pH 6,4. Tal resultado demonstra o potencial do PEC de quitosana e alginato como dispositivo de entrega de fármaco para tratamento de lesões na mucosa oral.

Figura 6. PEC de alginato-quitosana em (A) pH 2 e (B) pH 6,8.



Fonte: adaptado de Sankalia, *et al.* (2007)

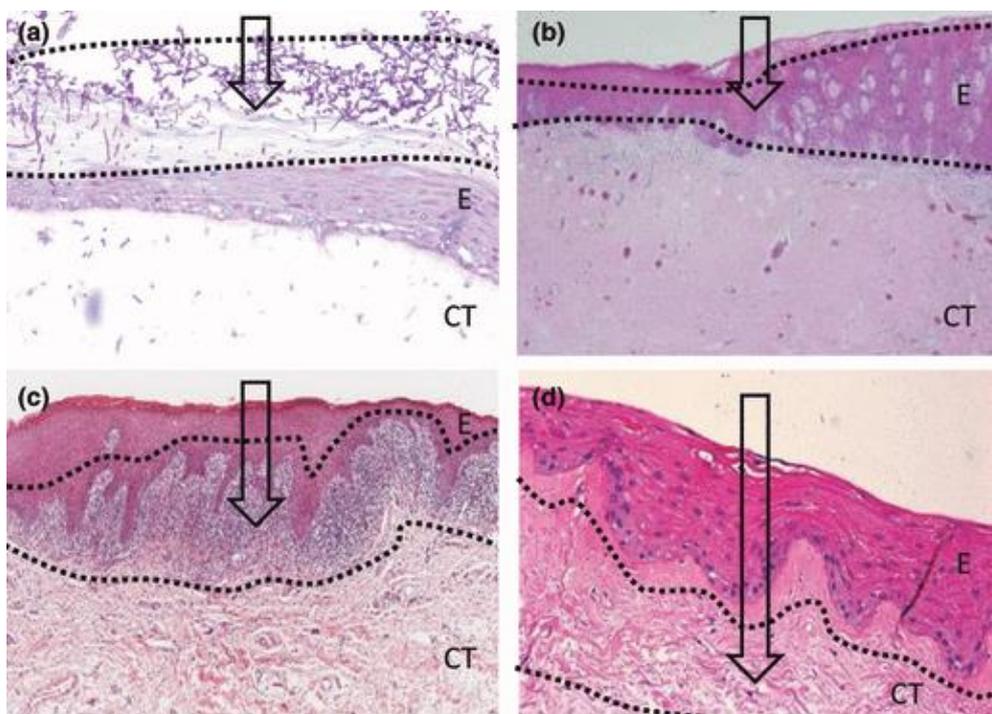
2.8. Lesões na mucosa oral

Lesões na mucosa oral podem indicar a ocorrência de doenças localizadas na própria mucosa ou sintomas de doenças sistêmicas. As causas dessas doenças podem ser traumas, infecções ou elas podem surgir como consequência de uma deficiência imunológica (KARAPINAR e ÜNÜR, 2019). São exemplos de lesões na mucosa oral: carcinoma de células escamosas, aftas, candidíase oral, toro mandibular, granuloma piogênico, mucocele e fibroma (GONSALVES, CHI e

NEVILLE, 2007a; GONSALVES, CHI e NEVILLE, 2007b).

A mucosa oral humana atua como uma camada protetora que separa os tecidos macios da região externa do corpo, retendo os fluidos destes tecidos e impedindo que estes entrem em contato com material externo. A mucosa é formada por um tecido epitelial escamoso em sua superfície, uma membrana basal no centro e o tecido conjuntivo na parte mais interna. Dependendo de qual região tenha sido atingida pela lesão, a profundidade que o fármaco deve alcançar pode variar, como mostrado na Figura 7 (SANKAR, *et al.* 2011).

Figura 7. Estrutura da mucosa humana. (a) superfície da mucosa, (b) epitélio escamoso, (c) membrana basal, (d) tecido conjuntivo. E: epitélio escamoso, CT: componente do tecido conjuntivo. As setas indicam a profundidade que o fármaco deve atingir para tratar cada região da mucosa.



Fonte: Sankar, *et al.* 2011.

Geralmente, estas lesões são tratadas através da aplicação de géis com o fármaco adequado em sua composição, porém, são poucas as formulações que se adaptam bem a uma região úmida, em constante contato com a saliva, como a mucosa oral. Desta forma, boa parte do gel é arrastada pela saliva, atingindo outras partes do corpo e podendo causar efeitos colaterais. Além disso, é comum que este

tipo de medicamento tenha um sabor desagradável para o paciente e também pode causar uma sensação áspera em sua boca, diminuindo a adesão do paciente ao tratamento.

Como alternativa, tem sido estudado o uso de dispositivos para entrega de fármaco com propriedades mucoadesivas, como filmes e pastilhas (ABRAHÃO, MAGALHÃES e MANSUR, 2019; SANKAR *et al.*, 2011). Dentre as propriedades que influenciam no desempenho destes dispositivos na aplicação na mucosa estão: mucoadesividade, eficiência de incorporação e liberação do fármaco, elasticidade, resistência à tração, elasticidade e rugosidade (CERON JAYME, FERREIRA PIRES e TEDESCO, 2020; BORGES *et al.*, 2015).

2.9. Mucoadesividade

A mucoadesividade pode ser definida como a ligação produzida entre uma superfície e um adesivo pressionado sobre ela, ou como o estado no qual duas superfícies estão conectadas por forças interfaciais. Dispositivos mucoadesivos para entrega de fármaco, como filmes e pastilhas, promovem tratamento e dosagem locais, minimizando ou eliminando efeitos colaterais comuns nos tratamentos convencionais. Além disso, proporcionam um contato íntimo e prolongado entre a sua superfície e a mucosa, resultando em altas taxas de transferência de fármaco da matriz para o tecido alvo. Estes dispositivos mucoadesivos devem ser pequenos, não devem causar irritação, devem ser capazes de incorporar grandes quantidades de fármaco, promover a liberação preferencialmente de forma unidirecional, não devem possuir gosto desagradável e sua superfície deve ser lisa (BODDUPALLI *et al.*, 2010).

A mucoadesão é um processo complexo e que ainda não é compreendido completamente, logo, foram desenvolvidas algumas teorias que tentam explicá-la. Uma delas é a teoria da transferência eletrônica, a qual se baseia na ideia de que a mucoadesividade é resultante da troca de elétrons entre a mucosa e a superfície do dispositivo mucoadesivo, formando uma bicamada carregada eletronicamente, a qual é responsável pela ligação entre as duas superfícies (YU, ANDREWS e JONES, 2014). Já a teoria da adsorção afirma que as ligações entre o dispositivo mucoadesivo e a mucosa devem ser ligações fracas, ou seja, forças de van der

Waals, ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, pois estas ligações proporcionam uma interação temporária entre as superfícies. Caso as ligações fossem fortes, como ligações iônicas e covalentes, a interação seria permanente, o que não é desejável (YU, ANDREWS e JONES, 2014).

A teoria da difusão-interpenetração, por outro lado, considera que a mucoadesividade é resultado da interpenetração e emaranhamento entre as cadeias do material mucoadesivo e as cadeias das moléculas da mucosa. Inicialmente, interações fracas como forças de atração governam as interações entre as cadeias, em seguida, a interpenetração das cadeias ocorre e interações mais fortes se fazem presentes, promovendo a mucoadesividade. Na Figura 8 são esquematizadas as etapas deste processo, observando-se que, a fim de maximizar as interações entre as cadeias, tanto a mucosa quanto o material mucoadesivo devem possuir estruturas moleculares similares. Além disso, a mucoadesividade depende diretamente da difusão das cadeias de uma superfície na outra (YU, ANDREWS e JONES, 2014).

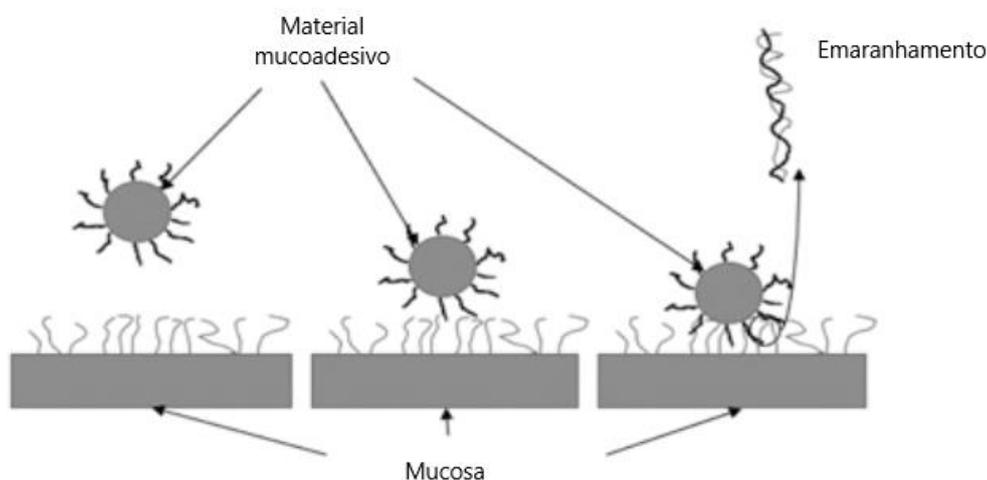
Ainda não existe um método único e específico para medir a mucoadesividade. Desta forma, a maioria dos testes utilizados para este fim são, na verdade, adaptações de testes já existentes (CARVALHO *et al.*, 2010). Muitas metodologias se baseiam em testes de resistência à tração, nos quais a força necessária para separar a mucosa e a superfície adesiva é medida e o valor encontrado é usado como medida de mucoadesividade. Outros métodos medem a mucoadesividade a partir da influência do dispositivo mucoadesivo na tensão de cisalhamento e no tempo de residência na mucosa (YU, ANDREWS e JONES, 2014).

Os dispositivos mucoadesivos são formados por compostos hidrofílicos de origem natural ou sintética, e que contêm em sua estrutura diversos grupos funcionais capazes de formar ligações de hidrogênio, como aminas, carboxilas e hidroxilas. A mucoadesividade destes materiais e a forma como ela ocorre dependem da carga do material mucoadesivo, que pode ser positiva, negativa ou neutra. A interação entre material mucoadesivos positivos, como a quitosana, e a mucosa ocorre primordialmente através de interações eletrostáticas entre os grupos amino do polímero, carregados positivamente, e os grupos de ácido siálico

da mucosa, carregados negativamente em pH fisiológico. Por outro lado, a interação com materiais aniônicos, como o alginato, se dá principalmente através de ligações de hidrogênio, ligações de van der Waals e interações hidrofóbicas. Quando comparados com os materiais aniônicos e catiônicos, os materiais não-iônicos têm mucoadesividade significativamente menor, devido às poucas interações possíveis com a mucosa (CARVALHO *et al.*, 2010).

No trabalho de Shiledar, Tagalpallewar e Kokare (2014) foram avaliados filmes de goma xantana e álcool polivinílico quanto à sua capacidade como sistemas mucoadesivos de entrega do fármaco zolmitriptano, utilizado no tratamento da enxaqueca. Os filmes formados apresentaram rápida liberação nos primeiros 15 minutos, cerca de 43% do fármaco, seguida por um perfil de liberação lento e prolongado por 5 horas. Além disso, não causaram danos à mucosa oral.

Figura 8. Etapas da formação mucoadesiva. (1) Material mucoadesivo se aproxima da mucosa. (2) Ocorre a interpenetração das cadeias com interações fracas. (3) Ocorre o emaranhamento das cadeias através de interações fortes.



Fonte: adaptado de Yu, Andrews e Jones, 2014.

Já no trabalho de Salehi e Boddohi (2017), foram formados filmes mucoadesivos contendo diferentes proporções de hidroxipropil metilcelulose, álcool polivinílico e óxido de polietileno, tendo glicerol como plastificante e estévia como adoçante. O medicamento incorporado foi o benzoato de rizatriptano, fármaco usado no tratamento da enxaqueca, mas que pode gerar efeitos colaterais no trato

gastrointestinal, no sistema cardiovascular, no sistema respiratório e na pele quando administrado por via oral. Todas as formulações liberaram pelo menos 98% do fármaco incorporado, cerca de 10 mg, em um intervalo de 40 a 80 min, dependendo da formulação. Além disso, os filmes demonstraram boa força mucoadesiva nos testes *in vitro* com mucosa de caprinos, o que sugere que estes dispositivos têm potencial para serem usados como sistemas mucoadesivos de entrega de fármaco.

Camargo (2017) desenvolveu filmes mucoadesivos de quitosana e alginato contendo Imiquimod, um medicamento comumente utilizado como modificador de resposta imune no tratamento de alguns tipos de câncer. O autor notou que a formulação com proporções iguais do dois polímeros apresentou força máxima de adesão de 0,0318 N, o que permitiu classificá-la como mucoadesiva, além disso, também foi constatado que a presença do medicamento em questão não alterou significativamente a mucoadesividade do filme, o que pode indicar um potencial uso destes filmes de quitosana e alginato como sistemas de entrega de fármaco na região da mucosa.

Além de medicamentos como os já mencionados, outros compostos de origem sintética, como a nistatina (para candidíase) (ABRAHÃO, MAGALHÃES e MANSUR, 2019) e a triancinolona acetonida (para aftas) (RABELLO, 2017), podem ser também incorporados produtos de origem natural em dispositivos de liberação sustentada para aplicações diversas em mucosas

Dentre os exemplos de medicamentos de origem natural, destacam-se aqueles obtidos a partir de plantas como cúrcuma (da qual se obtém curcumina), tomate (do qual se obtém licopeno), camomila, *Aloe vera*, chá verde e *Coffea*. Tais substâncias despertam interesse no meio científico por possuírem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticarcinogênicas e antimicrobianas, além de auxiliarem na regeneração de tecidos e na proteção da mucosa, tratando e prevenindo novas lesões (SALEHI *et al.*, 2019). O extrato de *Arrabidaea chica*, por ser alvo de estudo neste trabalho, será analisado em detalhes no próximo item.

2.10. Extrato de *Arrabidaea chica*

A *Arrabidaea chica* (Ac) é uma planta da família das *Bignoniaceae*, é também

conhecida pelos nomes comuns Chica, Pariri, Carajura e Puca Panga, com ocorrência na América tropical (BARROSO, 1986; ZORN *et al.*, 2001). As suas folhas são comumente utilizadas no tratamento de feridas, inflamações e cólicas intestinais. Além disso, seu extrato possui coloração avermelhada devido à presença de desoxianocianidinas, pigmentos fenólicos pertencentes ao grupo das antocianinas; estas características fizeram que este extrato fosse usado por povos indígenas em pinturas corporais (GALVANO *et al.*, 2004; DEVIA *et al.*, 2002; PATINO, 1967).

As antocianinas são pigmentos com grupos fenol em sua estrutura e que estão presentes em diversas espécies de vegetais, em suas flores, folhas e raízes, com colorações que variam entre azul, violeta e vermelho. Além da coloração, estas substâncias têm propriedades nutricionais, anti-inflamatórias e antioxidantes (MALACRIDA e MOTTA, 2005; PAULA *et al.*, 2013).

Atualmente, são conhecidos 3 pigmentos do grupo das antocianinas, a carajurina, a carajurona e um terceiro pigmento, o 6,7,3',4'-tetrahidroxi-5-metoxi-flavilium. Suas estruturas moleculares estão expostas na Figura 9.

O extrato bruto rico em antocianinas é comumente obtido a partir de um processo de extração com solventes orgânicos. Inicialmente, a folha de Ac é macerada e então é feita a extração com metanol isolado ou em conjunto com outros solventes como etanol e ácido cítrico. Por fim os solventes são removidos por evaporação em baixas pressões, restando apenas o extrato da planta (PAULA *et al.*, 2013; JORGE, 2008; ZORN *et al.*, 2001). A Figura 10 mostra o fluxograma típico do processo de obtenção do extrato das folhas de Ac.

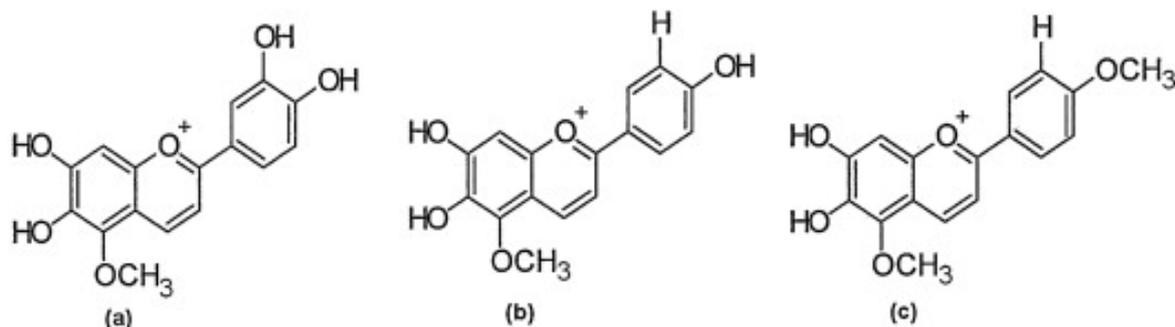
No trabalho de Jorge (2008), o extrato de Ac foi avaliado quanto a sua capacidade cicatrizante em fibroblastos. Os resultados mostraram que o extrato foi capaz de estimular a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno, além de apresentar atividade antioxidante e anti-ulcerogênica, mostrando potencial uso como curativo para úlceras cutâneas.

Considerando tais propriedades, o extrato de *A. chica* foi incorporado em membranas poliméricas formadas por quitosana e alginato a fim de produzir um potencial curativo para tratamento de lesões cutâneas. Todas as formulações formaram membranas estáveis e com eficiência de incorporação acima de 87%,

além de não resultarem toxicidade significativa em relação a células epiteliais do tipo Vero (PIRES *et al.*, 2020). Entretanto, as formulações desenvolvidas liberaram, em 8 h, proporções inferiores a 10% do total de extrato incorporado, possivelmente pelo mecanismo de difusão Fickiana. A limitada eficiência de liberação foi atribuída à interação dos componentes do extrato com os polissacarídeos da matriz, provavelmente por ligações de hidrogênio.

O extrato de Ac também já foi testado em células da mucosa oral humana a fim de avaliar sua influência na viabilidade de células desta região. No trabalho de Zago *et al.* (2020), fibroblastos de gengiva humana foram tratados com ácido zoledrônico, medicamento utilizado no tratamento da metástase óssea em pacientes com câncer, mas que tem como efeitos colaterais a osteonecrose da mandíbula e a diminuição significativa da viabilidade das células da mucosa oral, podendo inclusive promover apoptose. A fim de reduzir estes efeitos colaterais, o extrato de *A. chica* foi aplicado em conjunto com o medicamento, e o que se observou foi um aumento da viabilidade celular dos fibroblastos, que foi de 55,8 % na ausência do extrato, para valores entre 74,1 e 82,3 % na presença do extrato. Tal resultado demonstra o efeito citoprotetivo do extrato de Ac.

Figura 9. Estrutura molecular dos pigmentos presentes nas folhas de *A. chica*: 6,7,3',4'-tetrahidroxi-5-metoxi-flavilium, pigmento (a); 6,7,4'-trihidroxi-5-metoxi-flavilium, conhecido como carajurona (b); e 6,7-dihidroxi-5,4'-dimetoxi-flavilium, conhecido como carajurina (c).

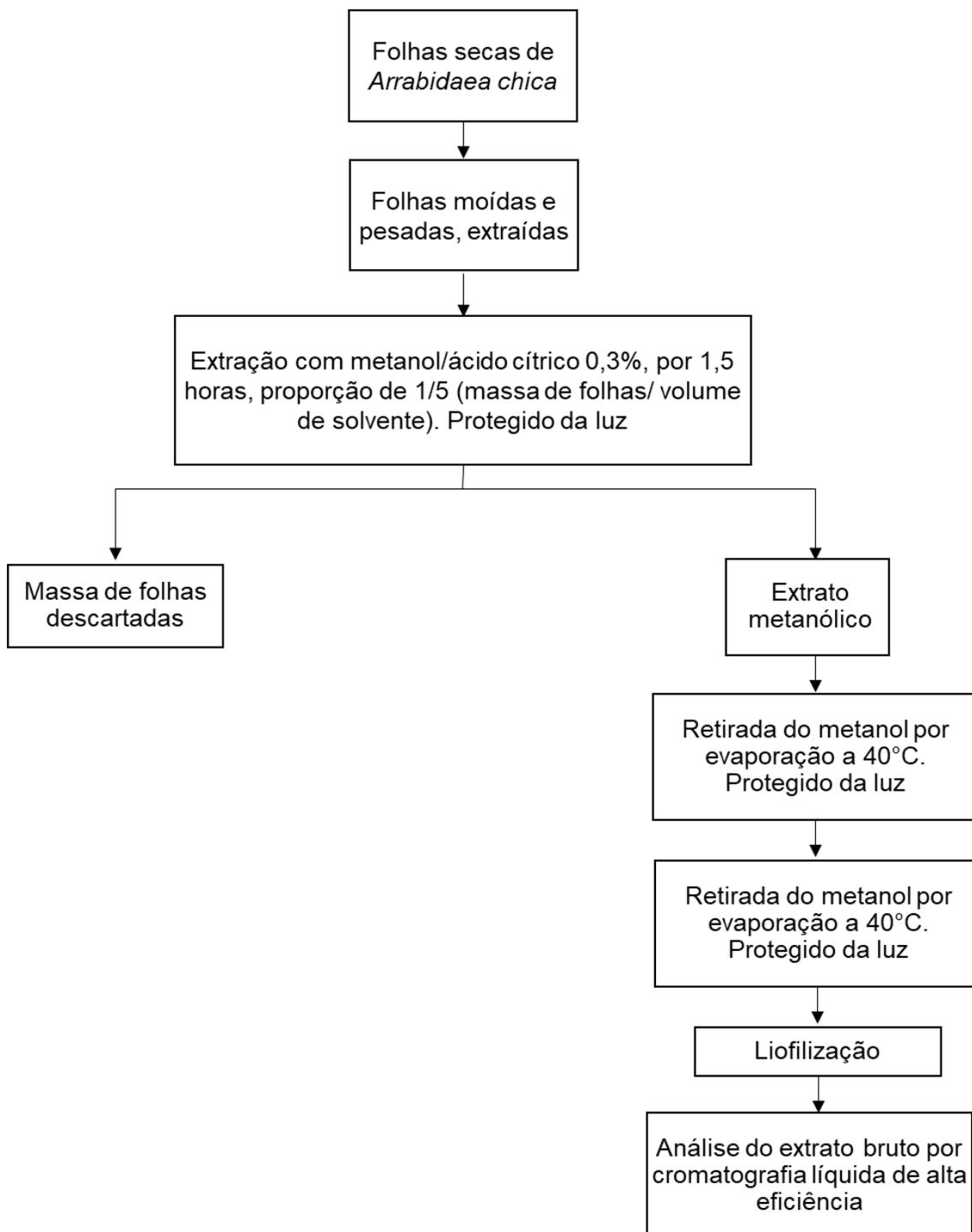


Fonte: Paula *et al.*, 2013.

Além de definir e avaliar a matriz e o agente bioativo a ser incorporado, é importante analisar a forma como este agente é liberado, ou seja, sua cinética de liberação. Com o intuito de averiguar qual mecanismo é o principal responsável pela liberação e quais fenômenos o governam, são comumente utilizados modelos

matemáticos (DASH *et al.*, 2010). Alguns dos principais modelos utilizados com esta finalidade são descritos a seguir.

Figura 10. Fluxograma de metodologia de obtenção do extrato bruto da folha de *Ac.*



Fonte: adaptada de Jorge, 2008.

2.11. Modelos matemáticos para a descrição da cinética de liberação de fármacos incorporados em filmes poliméricos

Cada medicamento apresenta um valor ou faixa de valores de concentração no corpo para que ele seja eficaz, porém, esta concentração também não deve exceder o nível tóxico, acima do qual o medicamento passa a ser prejudicial para o paciente. Em tratamentos convencionais, após a aplicação do medicamento, a concentração do fármaco no corpo atinge um valor máximo, e em seguida pode decrescer significativamente, sendo necessária uma segunda dose para que ela se eleve novamente e atinja o nível terapêutico desejado, como mostrado na Figura 11A.

Essas variações nos níveis da droga no corpo podem levar a períodos de toxicidade, quando os picos são muito altos, e momentos de ineficácia, quando a segunda dose é administrada após o nível de fármaco atingir valores abaixo do nível mínimo de eficácia. Desta forma, o objetivo dos sistemas de entrega de fármaco é manter o nível de fármaco entre o nível tóxico e o mínimo de eficácia, ou seja, o nível terapêutico, como indicado na Figura 11B. Para atingir tal objetivo é necessário entender como funciona a cinética de liberação e controlá-la (KANJICKAL e LOPINA, 2004).

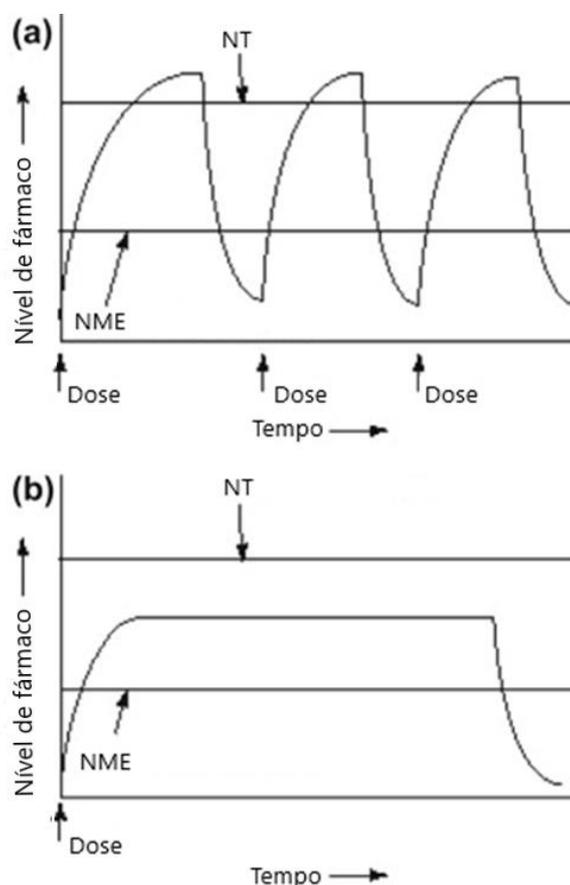
Quando utilizados, os sistemas de entrega de fármaco promovem maior controle sobre a taxa de transferência de massa do fármaco para os tecidos ou fluido fisiológico com o qual estão em contato. Este processo de transferência envolve diversos fenômenos, que podem ser divididos em três tipos: físicos, físico-químicos e fenômenos relacionados à natureza do sistema.

Os fenômenos físicos estão relacionados ao intumescimento e à erosão da matriz, já os físico-químicos, incluem a dissolução da droga no meio fisiológico, a interação desta com a matriz e a pressão osmótica. Por fim, os fenômenos relacionados à natureza do sistema envolvem a distribuição e concentração do fármaco na matriz e a sua geometria. Dificilmente, todos esses fenômenos terão influência significativa simultaneamente, logo, é necessário identificar quais deles governam a cinética de liberação (CHIARAPPA, *et al.*, 2017).

A cinética de liberação do fármaco segue um determinado comportamento, que depende de múltiplos fatores, por exemplo, grau de intumescimento,

solubilidade do fármaco, taxa de degradação da matriz polimérica, porosidade da matriz, difusividade do fármaco nos poros da matriz, mudanças de pH no interior da matriz, dentre diversos outros fatores (SIEPMANN e GÖPFERICH, 2001). Entretanto, à medida em que o tempo de liberação decorre, pode ocorrer a mudança de um mecanismo para o outro ou mesmo sua sobreposição. Por exemplo, no início do processo o intumescimento pode ser bastante relevante, mas à medida em que o solvente aquoso entra na matriz, esta pode começar a relaxar e mesmo a se solubilizar no meio (THOMAS e WINDLE, 1982).

Figura 11. Nível da droga no organismo ao longo do tempo de tratamento. (a): tratamento convencional. (b): tratamento com sistemas de entrega de fármaco. NT: nível tóxico. NME: nível mínimo de eficácia.



Fonte: adaptado Ratner *et al.*, 2004.

A fim de compreender melhor a liberação do medicamento, são utilizados modelos matemáticos, através dos quais podem ser encontrados parâmetros como o coeficiente de difusão da droga em meio fisiológico. Com os valores dos parâmetros em mãos e o conhecimento dos fenômenos que ocorrem durante a

liberação, é possível trabalhar na otimização do dispositivo. Desta forma, é fundamental definir o modelo matemático que mais se adequa ao caso empregado (DASH *et al.*, 2010). A seguir estão brevemente descritos alguns dos modelos matemáticos comumente utilizados para a liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas na forma de filmes.

2.11.1. Modelo de ordem zero

O modelo de ordem zero é comumente utilizado em situações em que a matriz que carrega o fármaco não se desagrega e a liberação do fármaco é lenta. A equação que representa este modelo é:

$$M_t = M_0 + k_0 t \quad (1)$$

onde M_t é a concentração de fármaco dissolvido em um tempo t , M_0 é a concentração de fármaco dissolvido no instante inicial (geralmente é nula) e k_0 é a constante de liberação com unidade de concentração/tempo (NARASHIMHAN, MALLAPRAGADA e PEPPAS, 1999), considerando o volume do sistema constante.

2.11.2. Modelo de primeira ordem

De forma similar ao modelo de ordem zero, o modelo de primeira ordem também possui uma constante k , porém, neste caso, ela está relacionada à variação da concentração de fármaco no meio em relação ao tempo de liberação, como é descrito na equação a seguir:

$$\frac{dM}{dt} = -kM \quad (2)$$

A mesma equação pode ser resolvida e rearranjada da seguinte forma:

$$\ln M = \ln M_0 + kt \quad (3)$$

onde M_0 é a concentração inicial de fármaco no meio, M é a concentração de fármaco no tempo t , k é constante de liberação de primeira ordem com unidade tempo^{-1} (NARASHIMHAN, MALLAPRAGADA e PEPPAS, 1999).

2.11.3. Modelo de Higuchi

O modelo de Higuchi é mais complexo do que os anteriores, pois leva em consideração parâmetros como porosidade e tortuosidade da matriz e difusividade do fármaco. Além disso, o modelo baseia-se em 6 hipóteses, são elas: a concentração inicial do fármaco na matriz é muito maior do que sua solubilidade, a difusão é unidimensional, as partículas de fármaco dispersas na matriz são muito menores do que a espessura da matriz, intumescimento e a dissolução da matriz são desprezíveis, a difusividade da droga é constante e condições *sink* perfeitas, ou seja, o volume do meio é pelo menos três vezes maior que o volume necessário para atingir a saturação do fármaco, desta forma, o gradiente de concentração é mantido e não interfere na velocidade de dissolução (HIGUCHI, 1963). Desta forma, a equação que representa este modelo é:

$$f_t = Q = (D(2M - C_s) C_s t)^{1/2} \quad (4)$$

onde Q é a quantidade de droga liberada em um tempo t por unidade de área, M é a concentração inicial do fármaco no meio, C_s é a solubilidade do fármaco no meio e D é a difusividade do fármaco na matriz.

É possível adaptar a equação 4 para o caso de uma liberação em matriz plana onde a concentração na matriz é menor que a solubilidade do fármaco no meio e a liberação ocorre através dos poros da matriz. Esta adaptação resulta na equação 5:

$$f_t = Q = A (\delta D / \tau (2M - \delta C_s) C_s t)^{1/2} \quad (5)$$

onde δ é a porosidade na matriz, τ é a tortuosidade da matriz, que é definida como o tamanho do raio dos poros e suas ramificações.

Por fim, existe uma terceira alternativa conhecida como modelo de Higuchi simplificado, o qual segue a seguinte equação:

$$f_t = Q = K_H * t^{1/2} \quad (6)$$

onde K_H é a constante de dissolução de Higuchi.

2.11.4. Modelo de Korsmeyer-Peppas

Este modelo é bastante utilizado para ajustar curvas de liberação de sistemas constituídos por matrizes poliméricas. O modelo considera liberação unidimensional e isotérmica de um soluto por parte de um filme de espessura L , em um sistema no qual a concentração no filme é constante e uniforme no seu interior (M_i), e na sua superfície (M_0). Considerando a segunda lei de Fick, assumindo uma difusão constante D , com difusão unidimensional na direção x , e aplicando condições de contorno pertinentes, tem-se a seguinte equação:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} \quad (7)$$

onde: para $t = 0$, $-L/2 < x < L/2$ e $M = M_i$. Já para $t > 0$, $x = \pm L/2$, $M = M_0$.

A solução para a lei de Fick na forma de série trigonométrica para a seguinte situação é:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp\left[-\frac{D(2n+1)^2 \pi^2 t}{L^2}\right] \quad (8)$$

onde M_t é a concentração de fármaco liberada em um tempo t e M_∞ é a concentração de fármaco liberada em um tempo infinitamente grande. Outra forma de escrever a equação (7) é na forma de função erro.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{Dt}{L^2} \right]^2 \left[\frac{1}{\pi^2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{nL}{2\sqrt{Dt}} \right] \quad (9)$$

Para tempos curtos, a equação (9) pode ser simplificada para a seguinte equação:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{Dt}{\pi L^2} \right]^{1/2} \quad (10)$$

a qual indica uma relação entre a liberação por difusão Fickiana e a raiz quadrada do tempo. Além disso, os autores sugeriram uma equação semiempírica a fim de adicionar à análise outros fenômenos além da difusão.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k' t \quad (11)$$

Considerando $4 \left[\frac{D}{\pi L^2} \right]^{1/2} = k_1$, $k' = k_2$, e adicionando a equação (11) à equação

(10) tem-se:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 \sqrt{t} + k_2 t \quad (12)$$

a qual pode ser escrita de forma mais geral como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (13)$$

onde k é a constante de liberação e n é o expoente difusional (RITGER e PEPPAS, 1987; KORSMEYER, *et al.*, 1983). O valor de n é utilizado para determinar o tipo de mecanismo de liberação, como mostrado na Tabela 5.

A faixa de aplicação deste método está restrita até $M_t/M_\infty = 0,6$, a fim de atender a simplificação de “tempos curtos” feita na passagem da equação 9 para a 10 (RITGER e PEPPAS, 1987; KORSMEYER, *et al.*, 1983). Os mecanismos variam de acordo com o fenômeno que governa a liberação, desta forma, se um sistema apresenta um mecanismo de difusão Fickiana, significa que a difusão é o principal fenômeno presente. Já no caso de liberação não-Fickiana ou anômala, além da difusão, outros fenômenos como erosão da matriz do polímero podem estar influenciando no perfil de liberação. O transporte de caso II é o mais desejável para diversas aplicações, já que $n = 1$ caracteriza um sistema de liberação de ordem zero (LANGER e PEPPAS, 1981).

Para $n > 1$, o mecanismo é denominado de transporte de super caso II, no qual a liberação do fármaco é influenciada por fenômenos como o desprendimento de cadeias poliméricas, degradação e erosão da matriz (THOMAS e WINDLE, 1982; HOPFENBERG, 1974). Já para $n < 0,5$, o mecanismo é chamado de quase fickiano, em que a difusão do fármaco é o fenômeno predominante, com uma parte ocorrendo na matriz intumescida e outra parte através de poros preenchidos com o meio líquido (GUPTA, CHAURASIA e CHAKRABORTY, 2014).

Os polissacarídeos apresentam grande potencial como sistemas de entrega de fármaco devido ao fato de poderem ser mucoadesivos, biocompatíveis, biodegradáveis e muitas vezes não imunogênicos. Além disso, podem ser adequados para determinadas aplicações através de modificações em sua estrutura ou da adição de agentes, como plastificantes e surfatantes, a sua formulação. O intumescimento costuma ter um papel fundamental na liberação de fármaco em

sistemas polissacarídicos, e pode ser influenciado pela temperatura, pelas propriedades viscoelásticas do polissacarídeo, pelo pH e pela presença da íons (CHIARAPPA, *et al.*, 2017).

Tabela 5. Relação entre os valores do expoente difusional n e os mecanismos de liberação para filmes.

Expoente difusional	Mecanismo de liberação
$n < 0,5$	Quase Fickiano
$n = 0,5$	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	Difusão anômala (não-Fickiana)
$n = 1,0$	Transporte de caso II
$n > 1,0$	Transporte de super caso II

Fonte: adaptado de Ritger and Peppas, 1987.

Tais características possibilitam o uso de polissacarídeos como sistemas de entrega de fármaco estímulo-responsivos, como no trabalho de Chen, Tian e Du (2004), em que hidrogéis de carboximetil quitosana reticulada com glutaraldeído, que continham proteínas, tiveram a cinética de liberação avaliada variando o pH do meio. Devido ao carácter anfótero da matriz, o grau de intumescimento em solução de HCl (pH 1,2), ou seja, próximo ao ponto isoelétrico (pH 2-4), era muito pequeno e a liberação era lenta, porém, em solução tampão de fosfato (pH 7,4) a amostra teve seu volume expandido, indicando um aumento no grau de intumescimento, e a liberação foi mais rápida do que no pH ácido, indicando uma sensibilidade da matriz em relação ao pH.

O intumescimento também pode ser sensível à temperatura, além de ao pH, ou até a ambos simultaneamente, como demonstrado no trabalho de Singh *et al.* (2006), em que hidrogéis de quitosana foram preparados tendo formaldeído como agente reticulante e tiveram seu grau de intumescimento avaliado em duas etapas. Na primeira, a temperatura de um meio tamponado (pH 7,0) foi variada de 25 a 45 °C, já na segunda, foram preparados meios tamponados com pH variando de 2 a

10 e a temperatura foi mantida em 35 °C. Notou-se que em pH ácido e em altas temperaturas o grau de intumescimento atingiu o seu pico, enquanto que em pH básico e em baixas temperaturas o grau de intumescimento apresentou os menores valores, demonstrando sensibilidade da matriz tanto em relação à temperatura como ao pH.

2.12. Considerações finais

Os resultados relatados por vários autores abrem a possibilidade de otimizar as formulações desenvolvidas por Pires et al. (2020) e o processo de produção em vários aspectos, no sentido de se ter maior aproveitamento dos agentes bioativos incorporados nos filmes e uma cinética de liberação mais eficiente.

Sabendo que a formação do complexo de polieletrólitos entre a quitosana e o alginato na presença de extrato de *A. chica* é viável e que esta matriz polissacarídica em si tem propriedades mucoadesivas, este biomaterial poderia ser eficiente no tratamento de lesões na mucosa.

A análise da influência da adição da goma de cajueiro e da goma xantana às formulações de quitosana-alginato é, portanto, relevante, uma vez que estas gomas têm como característica alterar a cinética de liberação de matrizes poliméricas, proporcionando um estudo cinético comparativo entre diferentes formulações, com vistas à sua melhoria. Além disso, a determinação do efeito de matrizes menos reticuladas por íons cálcio podem, também, favorecer que se alcance cinéticas de liberação mais próximas do comportamento desejável, do tipo ordem zero.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

A goma de cajueiro foi fornecida pela EMBRAPA-CE na sua forma *in natura* e foi purificada antes de ser utilizada na formação dos filmes. A quitosana, a goma xantana e o alginato de sódio de média viscosidade foram obtidos da Sigma-Aldrich. Extrato padronizado de *Arrabidaea chica* Verlot produzido na Divisão de Química de Produtos Naturais do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP e gentilmente doado pela Profa. Dra. Mary Ann Foglio da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNICAMP. Foram também utilizados os seguintes reagentes de grau analítico: cloreto de sódio e cloreto de cálcio (Synth), álcool etílico 95,54°, hidróxido de sódio (Merck), ácido acético (Merck), fosfato de potássio monobásico (Merck), fosfato de potássio dibásico (Merck), solução tampão Hepes (Merck).

3.2. Metodologia experimental

Os ensaios experimentais foram realizados conforme esquematizado na Figura 12.

Inicialmente, a goma de cajueiro *in natura* foi purificada através da precipitação com etanol. Em seguida, a goma purificada foi misturada aos demais polissacarídeos em diferentes proporções, ao extrato de *Arrabidaea chica* e ao cloreto de cálcio (na etapa de reticulação primária) para que fossem formadas as membranas. Em seguida, quando desejado, foi realizada uma etapa de reticulação secundária, por imersão das membranas secas em solução de cloreto de cálcio.

Na sequência, as membranas passaram por diferentes ensaios de caracterização.

A metodologia utilizada em cada etapa está descrita em detalhes a seguir.

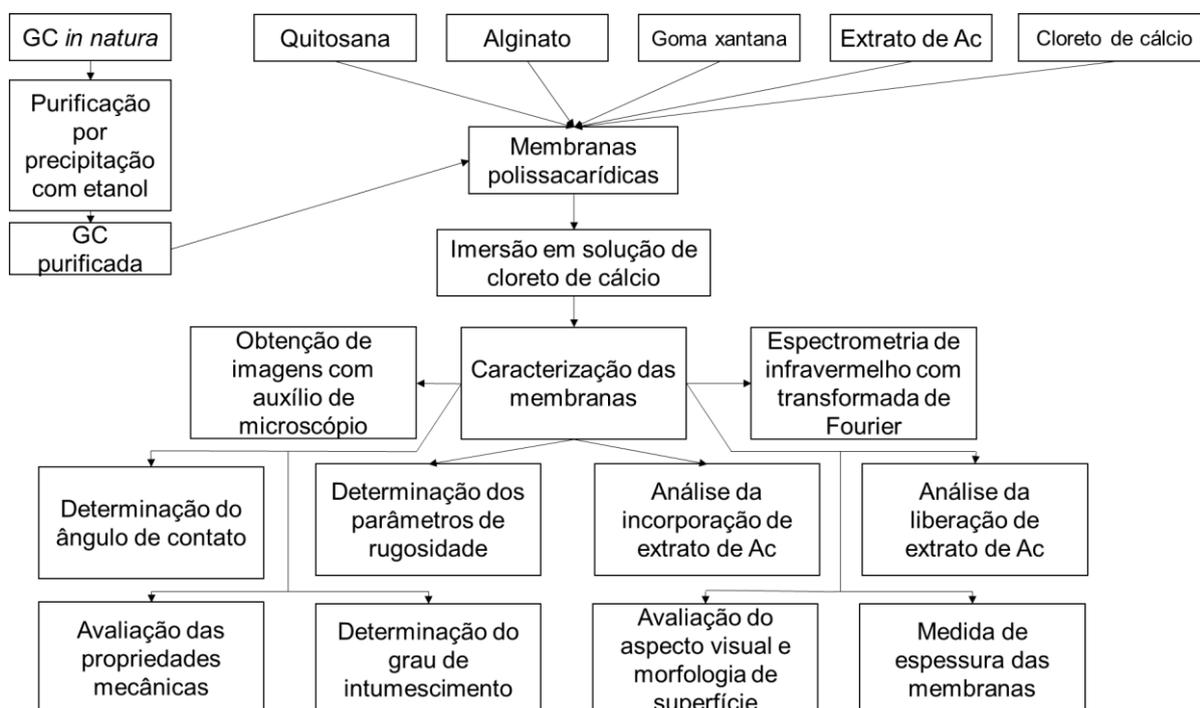
3.3. Purificação da goma de cajueiro

A metodologia aplicada para purificação foi adaptada de Pinto *et al.* (2018). Inicialmente, 7 g da goma de cajueiro foram dissolvidos em 100 mL de água

destilada, em seguida, a solução ficou em agitação magnética por 24 h, e então seu pH foi ajustado para 7 com uma solução de NaOH a 1 M. Após o ajuste do pH, 7 g de NaCl foram adicionadas à solução a fim de substituir os cátions presentes na goma pelo Na⁺. Em seguida, a solução foi centrifugada a 1300 x g por 15 min em uma centrifugada da marca Cientec, modelo CT-5000R, para remover partículas insolúveis e o sobrenadante foi filtrado em funil de disco sinterizado de porosidade 1. A solução resultante foi misturada com etanol (95,54 °GL) em uma proporção de 4:1 v/v (etanol:solução) a fim de extrair a goma de cajueiro por precipitação. Por fim, a mistura foi centrifugada e o precipitado foi coletado e macerado.

Antes de seguir para a etapa subsequente, o mesmo processo descrito acima foi repetido, porém, sem ajuste de pH e sem adicionar NaCl, com o propósito de reduzir a proporção de sal na goma de cajueiro purificada.

Figura 12. Sequência experimental. GC = goma de cajueiro, Ac = *Arrabidaea chica*.



3.4. Produção de filmes

Foram inicialmente produzidos filmes de quitosana-alginato (QA) contendo o extrato de *A. chica* (Ac) na proporção de 10% da massa de polissacarídeos, empregados como formulação de referência cujo comportamento se buscava melhorar principalmente com relação à cinética de liberação do agente bioativo. As gomas de cajueiro (GC) e xantana (X) foram adicionadas a algumas formulações em diferentes proporções, para a substituição total ou parcial do alginato e, além disso, a formulação contendo GC e Ac foi preparada na presença e na ausência de reticulação secundária, a fim de avaliar sua influência nas características finais do biomaterial, particularmente na cinética de liberação do agente bioativo e permitir um estudo comparativo das cinéticas de disponibilização do extrato de planta. As nove condições experimentais avaliadas neste trabalho estão descritas na Tabela 6 e os procedimentos específicos de preparação de cada tipo de filme são descritos adiante.

A formulação QA foi escolhida como biomaterial de referência, a fim de que pudesse ser feita a incorporação do extrato de Ac e a posterior comparação com os resultados obtidos por Pires *et al.* (2020). Em seguida foram testadas formulações com variações no tipo e na concentração dos poliânions, para avaliar o efeito da presença das gomas xantana e de cajueiro em propriedades dos filmes como resistência mecânica e na cinética de liberação do extrato. Por fim, foi produzido um filme um filme QAGCAc no qual não foi efetuada a reticulação secundária, denominado de QAGCAc-SRS, tendo como objetivo avaliar o efeito desta etapa de produção nas propriedades dos filmes.

No caso das formulações de quitosana e alginato, a metodologia de formação dos filmes foi adaptada do trabalho de Pires *et al.* (2020). Foram preparadas, separadamente, duas soluções precursoras, uma de quitosana a 1% (m/v) em ácido acético a 1% (v/v) e outra de alginato a 0,5% (m/v) em água. Em um vaso agitado termostaticado, uma alíquota de 100 mL da solução de quitosana foi adicionada a 200 mL da solução de alginato, com auxílio de uma bomba peristáltica (Minipuls 3, Gilson), na vazão de 200 mL/h. A mistura ficou sob agitação constante de 500 rpm promovida por um agitador mecânico (251 D, Quimis) a temperatura ambiente. Quando a etapa de mistura foi finalizada, a agitação foi elevada a 1000 rpm por 10

minutos. Em seguida, o pH da mistura foi ajustado para 7 pela a adição de uma solução aquosa de NaOH a 2 M, A seguir, foram adicionados 4 mL de solução aquosa de CaCl₂ a 1% a fim de que fosse feita a reticulação primária do PEC. A mistura obtida foi desaerada em bomba vácuo (Q-355B2, Quimis) por 120 minutos e a massa resultante foi dividida igualmente em duas placas de Petri de poliestireno de 15 cm de diâmetro e levada à estufa com circulação de ar (410D, Nova Ética) para secagem por 20 horas a 37 °C. Após a secagem, foi feita a reticulação secundária dos PECs, imergindo os filmes em 150 mL de solução de aquosa de CaCl₂ a 1% (m/v) por 15 min. Foram então feitas duas lavagens, de 30 min cada, através da imersão dos filmes em 150 mL de água deionizada. Por fim, o material foi seco à temperatura ambiente por aproximadamente 20 horas.

Tabela 6. Descrição das condições experimentais empregadas na produção dos filmes no que se refere à fração de polímero formador dos filmes e de extrato de *A. chica* em (g/g de polímero). Q: quitosana, A: alginato, GC: goma de cajueiro, X: goma xantana, Ac: extrato de *A. chica*. SRS: sem reticulação secundária.

Formulação	Massa do componente em 300 mL de solução precursora consistindo de sua mistura (g)					Reticulação secundária
	Quitosana	Alginato	Goma xantana	Goma de cajueiro	<i>A. chica</i>	
QA	1	1	-	-	-	Sim
QAGC	1	0,5	-	0,5	-	Sim
QAX	1	0,5	0,5	-	-	Sim
QX	1	-	1	-	-	Não
QAAc	1	1	-	-	0,1	Sim
QAGCAc-SRS	1	0,5	-	0,5	0,1	Não
QAGCAc	1	0,5	-	0,5	0,1	Sim
QXAc	1	-	1	-	0,1	Não
QAXAc	1	0,5	0,5	-	0,1	Sim

Para as formulações contendo goma de cajueiro, a solução de alginato foi substituída por 200 mL de uma solução contendo 0,25% (m/v) de goma de cajueiro e 0,25% (m/v) de alginato. De forma similar, para as formulações contendo goma xantana, a solução de alginato foi substituída por 200 mL de uma solução consistindo de 0,25% (m/v) de goma xantana e 0,25% (m/v) de alginato. As demais etapas foram realizadas de forma similar ao que foi descrito anteriormente. Como para as duas formulações contendo GC e X a etapa de neutralização com NaOH

levou à separação de fases, esta etapa foi substituída por uma lavagem em HEPES (pH 7,4) por 30 min logo após a secagem em estufa. Durante a formação de filmes das formulações QX e QXAc, não foram feitas nem a reticulação primária nem a secundária. Para os filmes QAX e QAXAc a quitosana foi adicionada inicialmente à solução de xantana e somente após a mistura estar completa o alginato foi adicionado, a fim de garantir a interação entre a quitosana e a xantana e evitar a formação de duas fases

Para as formulações contendo o extrato de Ac este foi adicionado às formulações dos filmes na forma de solução etanólica (8 mL de solução a 25 mg/mL). A adição foi feita logo após a adição de CaCl_2 para reticulação primária. Para a formulação QAGCAc-SRS, todas as etapas foram feitas como descrito acima, exceto a reticulação secundária.

3.5. Avaliação do aspecto visual e da morfologia da superfície

Os filmes tiveram sua morfologia avaliada através de microscopia eletrônica de varredura (MEV) em equipamento modelo Leo 440i (Leica), sob as seguintes condições: tensão (kV) = 15, corrente (pA) = 100, inclinação = 80°, ampliações: 500x para superfície e 1500x para fratura. As imagens obtidas por esse método foram comparadas com fotografias tiradas com auxílio de uma câmera digital de aparelho celular, marca Samsung, modelo A10.

3.6. Medida de espessura dos filmes

A espessura dos filmes foi determinada utilizando micrômetro digital IP54 (Mitutoyo, model MDC-25S). Foram feitas medidas de espessura em 10 pontos diferentes do filme, tanto em pontos centrais quanto periféricos, e o resultado da média aritmética dessas medidas foi considerado a espessura do filme.

3.7. Avaliação da eficiência de incorporação da *A. chica*

As medidas de eficiência de incorporação (E) do extrato de *A. Chica* foram feitas a partir da quantidade do extrato determinada nas soluções de reticulação

secundária e lavagem realizadas durante a produção dos filmes. Utilizando uma curva analítica obtida com soluções de extrato de concentrações conhecidas previamente preparada e um espectrofotômetro UV-Visível (DU640, Beckman) no comprimento de onda de 470 nm, foi possível determinar a massa de extrato nestas soluções. Este procedimento foi adotado considerando as antocianinas totais presentes no extrato como compostos de referência (repórteres) na mistura de componentes do extrato, devido à sua elevada absorção de luz a 470 nm. Com este valor calculado e o conhecimento do valor inicial adicionado às formulações foi calculada a eficiência de incorporação do extrato a partir da equação 8:

$$E = (M_{inicial} - M_{reticulação+lavagem}) * 100 / M_{inicial} \quad (14)$$

onde E é a eficiência de incorporação, $M_{inicial}$ é a massa do extrato de *A. chica* inicial adicionada às formulações de filme e $M_{reticulação+lavagem}$ é a massa do agente bioativo presente nas etapas de reticulação secundária e lavagem.

3.8. Análise da liberação do extrato de *A. chica* dos filmes poliméricos

Amostras dos filmes poliméricos com 2x2 cm foram imersas em um recipiente contendo 10 mL de solução de saliva simulada a 37 °C, após um determinado tempo, a amostra foi transferida para um novo recipiente contendo 10 mL da mesma solução a 37 °C, na qual a amostra permaneceu por um período pré-determinado até ser novamente transferida para um novo recipiente com a mesma solução. Este processo foi repetido diversas vezes com intervalos de tempo variados (em minutos): 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 120, 180, 240, 300 e 360, 1440 e 2880, contando a partir da primeira imersão. O conteúdo de cada recipiente foi levado a um espectrofotômetro UV-Visível (DU640, Beckman) e teve sua absorbância medida no comprimento de onda de 470 nm. Após a medição, com auxílio de uma curva analítica de extrato dissolvido em saliva simulada previamente preparada, foi possível calcular a concentração a partir dos valores de absorbância nos diferentes tempos analisados, possibilitando o registro de uma curva de concentração de extrato por tempo.

A saliva simulada era composta de 8 g/L de cloreto de sódio, 0,19 g/L de fosfato de potássio monobásico e 2,38 g/L de fosfato de sódio dibásico.

(MARQUES, LOEBENBERG e ALMUKAINZI, 2011), com pH de 6,8.

Os dados de liberação de cada formulação foram analisados aplicando o modelo matemático de Korsmeyer-Peppas, a fim de determinar os parâmetros cinéticos e, desta forma, determinar o mecanismo de liberação. Não foram considerados na análise os pontos experimentais tomados no tempo zero da análise e nem aqueles em que a concentração de extrato na solução eram nulas.

3.9. Determinação do grau de intumescimento em solução de saliva simulada

Os testes de intumescimento dos filmes de goma de cajueiro seguiram a metodologia baseada no trabalho de Kipcak *et al.* (2014). Inicialmente, amostras de 2x2 cm, previamente secas em dessecador com sílica ativada por 12 h, foram pesadas e então imersas em recipiente com 10 mL de saliva simulada a 37 °C e sem agitação. Em seguida, a solução em excesso presente na superfície foi removida com auxílio de papel toalha e as massas das amostras foram novamente medidas. As medições foram feitas a cada 1 min nos primeiros 10 min, a cada 10 min nas primeiras duas horas, a cada 60 min nas 3 h seguintes e então a cada 2 h até que se atingisse o grau de intumescimento máximo. Para calcular o grau de intumescimento (GI), foi utilizada a equação 9:

$$GI = (M_E - M_S) / M_S \quad (15)$$

onde M_E é a massa da amostra intumescida e M_S é a massa da amostra seca.

3.10. Avaliação das propriedades mecânicas

Seguindo a metodologia de Camargo (2017), amostras de filme de 8 cm de comprimento por 2,5 cm de largura, previamente mantidas por 48 h em dessecador com acetato de potássio, a fim de retirar a umidade das amostras, tiveram suas propriedades mecânicas referentes ao alongamento e à tensão na ruptura determinados através do método normativo ASTM D-882 (ASTM, 2012), utilizando-se o texturômetro TA.XT2 (Stable Micro System). As amostras foram fixadas a duas garras pneumáticas afastadas 5 cm de distâncias entre si. A avaliação mecânica foi feita através do afastamento gradual das garras a uma velocidade de 0,1 cm/s,

utilizando uma carga de 5,098 kgf. Os dados coletados foram aplicados nas equações 10 e 11 para calcular a tensão e o alongamento de ruptura respectivamente.

$$T_R = F_m / A_T \quad (16)$$

$$A_L = (d / d_i) * 100 \quad (17)$$

onde T_R é a tensão de ruptura, F_m é a força máxima de rompimento, A_T é a área transversal, A_L é o alongamento na ruptura, e d_i e d são as distâncias das garras no momento inicial e no momento da ruptura respectivamente. Já o módulo de Young foi obtido através do ajuste matemático da região linear inicial da curva de tensão por alongamento, uma vez que este módulo é igual ao coeficiente angular da reta (PIRES, 2017).

3.11. Determinação do ângulo de contato

Seguindo o método proposto por Oliveira (2019), foram dispostas cinco gotas de água deionizada na superfície dos filmes, e através do equipamento de medição da marca Tanteq, modelo CAM-MICRO, os ângulos foram imediatamente registrados de maneira manual. A média aritmética dos ângulos foi considerada como ângulo de contato do filme.

3.12. Determinação de parâmetros de rugosidade

A rugosidade dos filmes foi medida utilizando rugosímetro da marca Mitutoyo, modelo SJ-201, e foram determinados três parâmetros, R_a , R_z e R_q . R_a representa a média aritmética das distâncias dos vales e picos em relação à linha média. R_z é determinado a partir da média das distâncias dos 5 picos mais altos e dos 5 vales mais profundos, já o R_q é a raiz quadrada da rugosidade média e representa a distribuição das distâncias em relação à linha média (MARSHALL, 2015; ELIADES *et al.*, 2004).

3.13. Obtenção de imagens com auxílio de microscópio

Foram obtidas imagens das superfícies dos filmes utilizando um microscópio

óptico da marca Bioval, modelo L-200I-BINO, com auxílio de uma câmera digital de aparelho celular, marca Samsung, modelo A10.

3.14. Avaliação do efeito da reticulação

Duas amostras retangulares (aproximadamente 2x1 cm) dos filmes de QAGCAc e QAGCAc-SRS foram colocadas em uma placa petri de 15 cm de diâmetro contendo 50 mL de saliva simulada por 5 minutos a fim de analisar o efeito da reticulação na estrutura dos filmes.

3.15. Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

As análises de FT-IR foram feitas com o intuito de avaliar os grupos funcionais presentes nos filmes poliméricos. As amostras de filmes de 2x1 cm² e 0,5 g das amostras em pó foram levadas a um espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier da marca Thermo Scientific, Modelo Nicolet 6700 (Madison/USA), e foram feitas 128 varreduras acumuladas na faixa de 4000 a 400 cm⁻¹ com resolução de 4 cm⁻¹.

3.16. Análise estatística

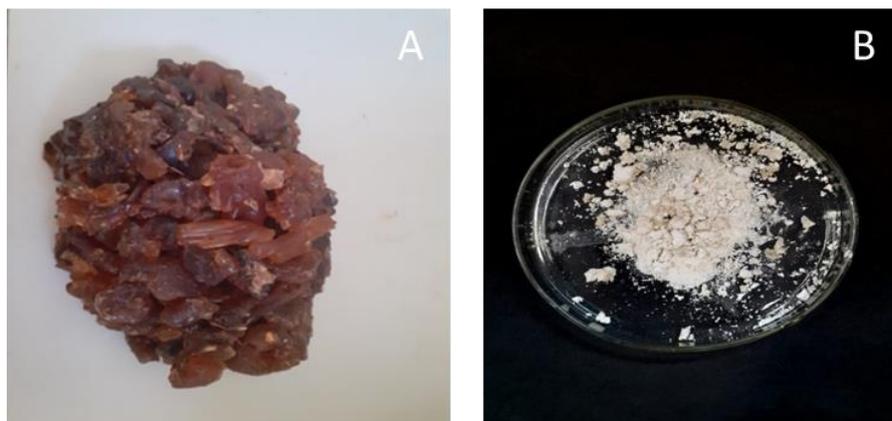
A análise estatística dos dados obtidos foi feita com auxílio do software Past[®], aplicando o teste comparativo de Tukey com nível de significância de 5%. Os dados quantitativos foram expressos em termos de valores médios mais ou menos o seu desvio padrão, acompanhados de um ou mais indicadores sobrescritos para indicar equivalência ou diferença estatística entre amostras.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Obtenção da goma de cajueiro

Seguindo a metodologia descrita anteriormente, a goma de cajueiro foi purificada para o uso na produção de filmes. Na Figura 13 é possível observar a diferença no aspecto da goma de cajueiro *in natura* (A) e purificada (B).

Figura 13. Goma de cajueiro: A) *in natura*; B) após a purificação.



4.2. Características dos filmes produzidos

Durante o processo de produção, as formulações QXAc e QXAc não formaram filmes suficientemente coesos e com propriedades mecânicas mínimas para o manuseio e avaliação de suas propriedades, como mostrado na Figura 14 para a formulação QXAc. Desta forma, apenas as demais formulações foram analisadas adicionalmente.

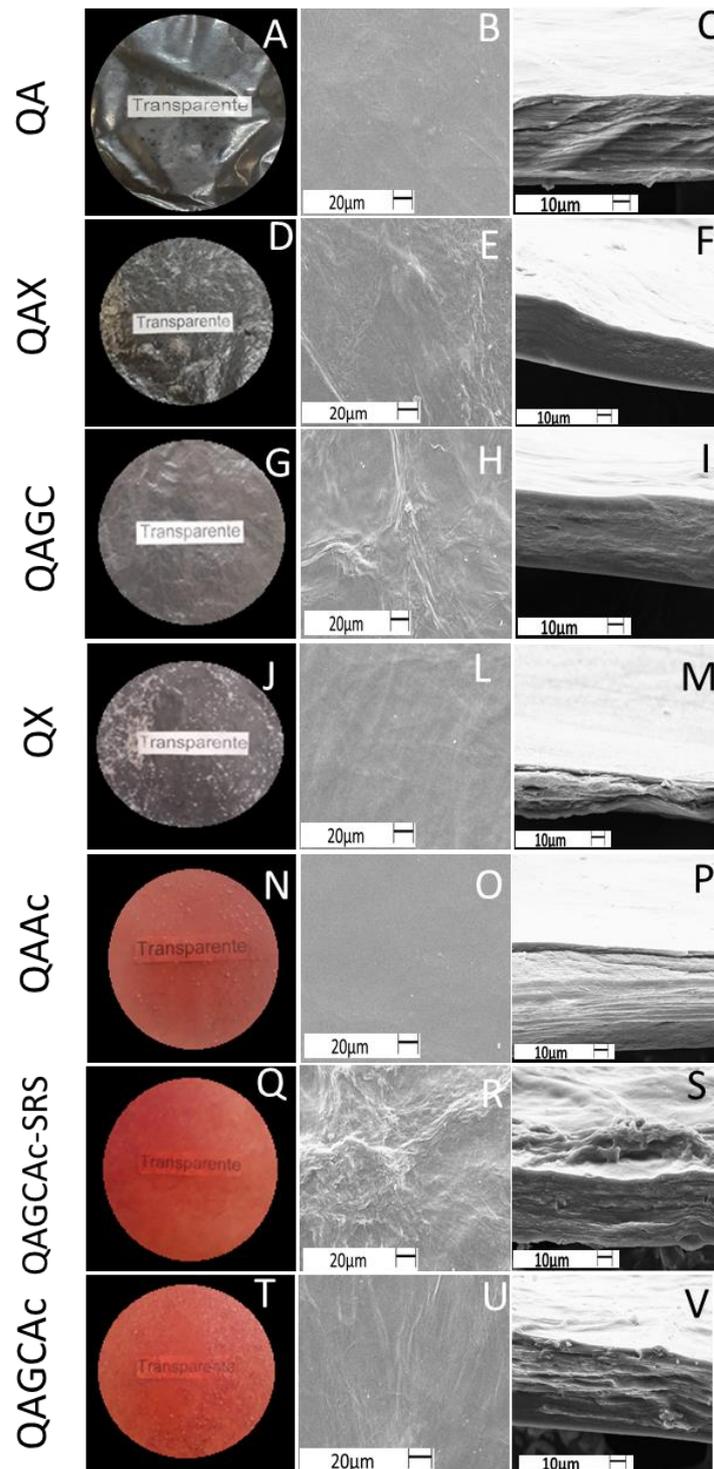
Figura 14. Fotografia da má formação do filme de QXAc



4.3. Aspecto e morfologia dos filmes

Na Figura 15 estão expostas as imagens dos filmes produzidos e de suas respectivas superfícies e áreas transversais.

Figura 15 Aspecto visual (imagens à esquerda) e analisado por microscopia eletrônica de varredura da superfície (imagens na região central) e da seção transversal (imagens à direita) dos filmes produzidos.



Como esperado, o filme QA apresentou uma superfície aparentemente lisa e visualmente similar àquela obtida por Pires *et al.* (2020) para a mesma formulação. Comparando-se os filmes sem Ac, nota-se que as formulações contendo apenas um tipo de poliânion, como QA e QX, apresentaram superfície visualmente mais lisa e homogênea do que aquelas com dois tipos de poliânions, como QAGC e QAX. Tal fato pode indicar uma preferência da quitosana em formar um PEC com um dos poliânions, com a migração do outro para outras regiões do filme. Esta discussão ainda será explorada mais a fundo no tópico sobre rugosidade.

Em relação à adição de Ac aos filmes QA e QAGC, percebe-se que o extrato não alterou visualmente a morfologia de suas superfícies. Já em relação à reticulação secundária, nota-se que a superfície da formulação QAGCAc-SRS apresentou uma superfície aparentemente menos homogênea e mais rugosa, indicando uma possível influência das ligações entre os íons Ca^{2+} . É possível que o agente reticulante aproxime as cadeias de alginato através das suas ligações entre elas, formando uma estrutura menos rugosa e mais densa (GROVER *et al.*, 2012).

4.4. Incorporação do extrato de *A. chica* nos filmes

Os resultados de incorporação de Ac nos filmes estão listados na Tabela 7.

Tabela 7. Percentual de Ac incorporada nos filmes.

Formulação	Eficiência de incorporação (%)
QAAC	93,20 ± 0,57 ^a
QAGCAc-SRS	82,11 ± 0,69 ^b
QAGCAc	78,57 ± 0,14 ^c

A mesma letra em sobrescrito significa que não há diferença significativa entre os valores médios (teste de Tukey, $p < 0,05$).

Em todos os casos observou-se elevada eficiência de incorporação. Entretanto, percebe-se que a formulação QAGCAc apresentou percentual de incorporação menor do que a QAAC. Uma explicação para esta diferença pode estar

na metodologia de formação dos filmes, pois, a QAGCAc passou por uma etapa de neutralização com HEPES, etapa pela qual a QAAc não precisou passar, uma vez que ela já foi neutralizada antes da reticulação primária. Desta forma, parte da Ac pode ter sido arrastada na etapa de neutralização com HEPES, reduzindo a incorporação da QAGCAc. Uma situação similar ocorreu no trabalho de Paula et al. (2011), em que partículas de Q apresentaram maior incorporação de óleo essencial de *Lippia sidoides* do que aquelas formadas por QGC, porém, os *beads* de QGC passaram por uma etapa de adição de GC através da submersão em um solução contendo a goma em questão, desta forma, parte do óleo se perdeu na solução, diminuindo a incorporação. Tal fato evidencia que uma etapa da metodologia pode interferir diretamente na incorporação de um agente bioativo em dispositivos.

De forma similar, a QAGCAc passou pela etapa de reticulação secundária, e nela, parte da Ac previamente incorporada pode ter sido arrastada pelo meio, levando a um menor percentual incorporado e efetivamente retido por esta formulação em comparação à sua versão sem reticulação secundária.

4.5. Espessura

Na Tabela 8 estão indicados os valores médios de espessura dos filmes polissacarídicos avaliados.

Tabela 8. Espessura média dos filmes polissacarídicos produzidos.

Formulação	Espessura média (mm)
QA	0,0635 ± 0,009 ^a
QAX	0,0539 ± 0,013 ^a
QAGC	0,0736 ± 0,007 ^b
QX	0,0650 ± 0,009 ^a
QAAc	0,0653 ± 0,015 ^a
QAGCAc-SRS	0,1237 ± 0,014 ^d
QAGCAc	0,0905 ± 0,015 ^c

A mesma letra em sobrescrito significa que não há diferença significativa entre os valores médios (Teste tukey, $p < 0,05$).

É importante destacar que, no início da etapa de moldagem, massas iguais das suspensões de polissacarídeos foram colocadas nas placas de Petri, a fim de que as espessuras das membranas pudessem ser mais diretamente comparáveis. É possível encontrar na literatura alguns dados sobre a espessura de filmes de QA, cujos valores variam de 25 a 72 μm , logo, pode-se afirmar que o resultado obtido neste trabalho está condizente com o que era esperado (WANG, KHOR e LIM, 2001; PIRES, 2017; CAETANO, *et al.*, 2015; DE MORAES, *et al.*, 2013).

A adição da GC à QA e à QAAC aumentou substancialmente a espessura dos filmes, atingindo 0,07 e 0,09 mm respectivamente. Tal fenômeno pode ser consequência do tamanho e da grande quantidade de ramificações da molécula de GC, uma vez que a X, a qual possui uma estrutura menos ramificada se comparada à GC, foi adicionada à QA e não causou o mesmo efeito na espessura do filme.

A adição de Ac não resultou em grande influência na espessura do filme, de forma similar ao que foi visto no trabalho de Pacheco *et al.* (2020), em que diclofenaco sódico foi adicionado a membranas QA-fibroína e não causou alteração significativa na espessura da membrana. O mesmo ocorreu no trabalho de Pires *et al.* (2020), onde foi verificado que a adição de Ac em membranas de QA não alterou significativamente a sua espessura. Entretanto, a adição simultânea de Ac e GC levou à formulação mais espessa dentre as que foram duplamente reticuladas.

A ausência da reticulação secundária para a formulação QAGCAc resultou em um aumento em sua espessura, que chegou a 0,12 mm, o maior valor observado entre as formulações. A diminuição da espessura devido à reticulação secundária pode ser consequência de uma maior organização e aproximação das cadeias de alginato quando ligadas entre si através dos íons Ca^{2+} , o que corrobora com o que foi visto nos resultados de morfologia.

4.6. Rugosidade

Durante as medidas de rugosidade, percebeu-se que as duas faces dos filmes apresentavam rugosidades significativamente diferentes, logo, foram feitas medidas separadas para cada uma destas, sendo a “face lisa” aquela que, durante a etapa de moldagem e secagem, ficou voltada para a superfície da placa de Petri, e a “face rugosa” aquela em contato com o meio externo (ar). Os valores obtidos

estão expostos na Tabela 9, já na Figura 15 estão imagens de ambas a faces dos filmes obtidas com auxílio de microscópio.

Tabela 9. Valores médios dos parâmetros de rugosidade para as faces lisa e rugosa dos filmes.

Formulação	Face	Ra (μm)	Rz (μm)	Rq (μm)
QA	lisa	0,466 \pm 0,193 ^a	2,288 \pm 0,967 ^a	0,576 \pm 0,244 ^a
	rugosa	1,004 \pm 0,240 ^A	5,132 \pm 0,991 ^A	1,228 \pm 0,287 ^A
QAX	lisa	1,790 \pm 0,711 ^b	8,442 \pm 5,742 ^b	2,234 \pm 1,004 ^b
	rugosa	6,31 \pm 1,464 ^B	32,614 \pm 7,645 ^B	7,918 \pm 1,803 ^B
QAGC	lisa	0,834 \pm 0,338 ^a	4,678 \pm 4,370 ^{a,b}	1,032 \pm 0,543 ^a
	rugosa	4,266 \pm 1,039 ^C	21,242 \pm 4,451 ^C	5,294 \pm 1,240 ^{C,D}
QX	lisa	1,112 \pm 0,436 ^a	4,492 \pm 1,483 ^{a,b}	1,33 \pm 0,516 ^{a,b}
	rugosa	4,33 \pm 0,967 ^{C,D}	21,628 \pm 5,107 ^C	5,42 \pm 1,257 ^{C,D}
QAAC	lisa	0,304 \pm 0,138 ^a	1,65 \pm 1,102 ^a	0,4 \pm 0,234 ^a
	rugosa	1,352 \pm 0,339 ^A	6,476 \pm 0,979 ^A	1,66 \pm 0,368 ^A
QAGCAc-SRS	lisa	0,482 \pm 0,092 ^a	1,936 \pm 0,350 ^a	0,572 \pm 0,104 ^a
	rugosa	5,34 \pm 1,101 ^{B,C}	25,956 \pm 5,405 ^{B,C}	6,506 \pm 1,341 ^{B,C}
QAGCAc	lisa	1,776 \pm 0,592 ^b	9,522 \pm 2,924 ^b	2,2406 \pm 0,727 ^b
	rugosa	2,67 \pm 0,378 ^D	15,524 \pm 1,479 ^B	3,500 \pm 0,380 ^D

A mesma letra em sobrescrito (minúscula para face lisa e maiúscula para a face rugosa) em uma mesma coluna significa que não há diferença significativa entre os valores médios (Teste de Tukey, $p < 0,05$).

A teoria mecânica da mucoadesividade considera que o aumento na rugosidade do dispositivo pode favorecer sua característica mucoadesiva, devido ao aumento na área de contato (KHUTORYANSKIY, 2011). No trabalho de Ahuja, Singh e Kumar (2013), por exemplo, a carboximetilação de partículas de goma gelana aumentou a sua rugosidade superficial, bem como a sua mucoadesividade. Desta forma, é provável que a face rugosa das membranas polissacarídicas deste

trabalho seja a mais adequada para a aplicação em questão e seria relevante, portanto, analisar potenciais diferenças nesta propriedade decorrentes da metodologia de produção dos biomateriais.

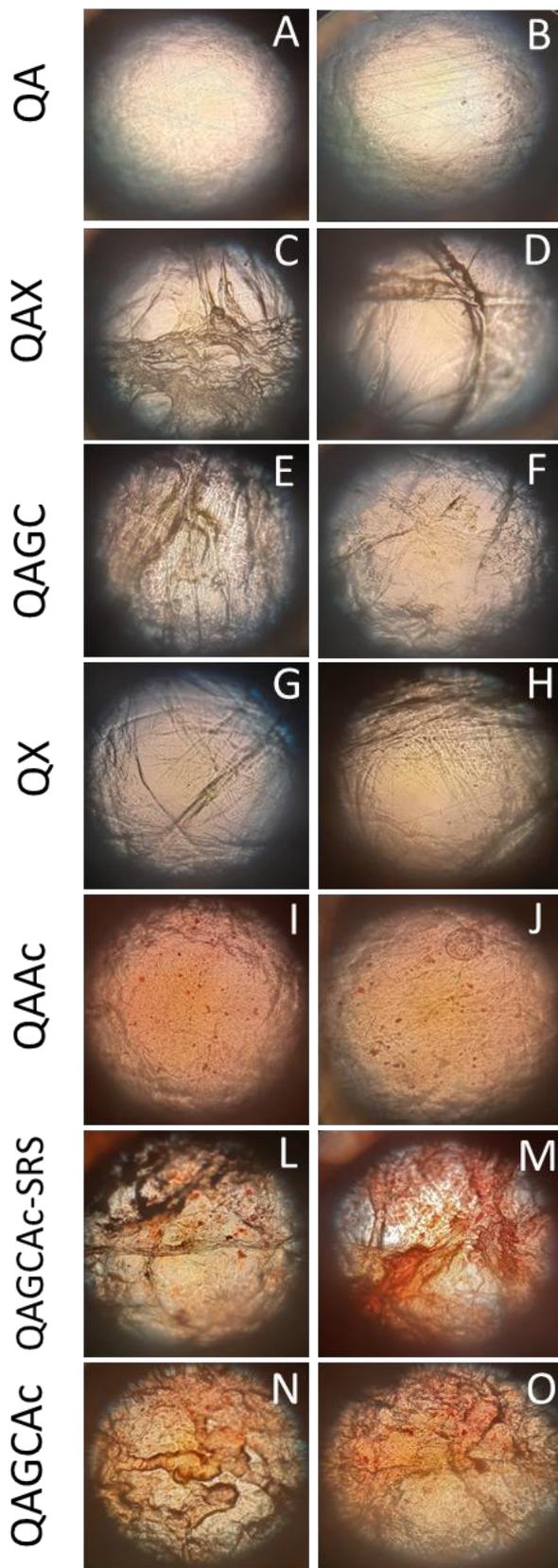
A adição de X ao filme de QA resultou em um aumento significativo em sua rugosidade. As imagens da Figura 16 também indicam uma diferença entre a superfície dos filmes QA e QAX. Enquanto que na formulação QA podem ser vistas fibras finas e uma superfície homogênea, na QAX notam-se formações irregulares e estruturas aparentemente mais espessas, o que pode refletir na rugosidade.

Como já comentado no tópico 3.3 sobre produção de filmes, para produzir a formulação QAX foi necessário adicionar a solução de X à solução de Q e só depois foi adicionado o A, a fim de garantir que Q e X interagissem, caso contrário, observava-se a formação de duas fases. Tais fatos levam a crer que a Q pode ter preferência em formar PEC com o A em detrimento de X, excluindo a xantana de partes do filme e resultando em seu acúmulo em outras regiões, conseqüentemente, interferindo em sua rugosidade.

Curiosamente, o mesmo não ocorreu com a adição de GC ao filme de QA, como pode ser visto pelos valores dos parâmetros de rugosidade e pelas imagens E e F da Figura 16, as quais mostram filmes com superfície aparentemente lisa, com fibras finas e compactadas. Uma possível explicação pode estar na estrutura molecular da GC, uma vez que esta possui uma proporção de pontos de carga negativa por massa menor do que a X. Como ambas foram adicionadas em quantidades mássicas iguais nos filmes, é possível que, para a formulação QAGC, a disputa pelos grupos amina da quitosana não tenha sido tão intensa quanto para a formulação QAX, o que também explicaria o porquê de, durante a formação do filme de QAGC, não ter sido necessário adicionar os poliânions separadamente.

Em relação ao extrato de Ac, este não demonstrou influência na rugosidade dos filmes, porém, é importante destacar que a adição da GC à formulação QAAC aumentou a rugosidade do filme. Como o mesmo não ocorreu nas versões sem o extrato, é provável que a GC tenha interagido com os grupos carregados positivamente ou com as hidroxilas do extrato, gerando um aumento na rugosidade.

Figura 16. Imagens de ambas as faces do filmes obtidas com auxílio de microscópio óptico. Face lisa (esquerda) e face rugosa (direita). Lente com 10x/0,25 de ampliação.



Visualmente, percebe-se que, de fato, o extrato isoladamente não alterou a aparência do filme QA, apenas adicionou alguns pontos avermelhados, os quais devem ser partículas do extrato de Ac. Por outro lado, as imagens I, J, M e N da Figura 16 ilustram a influência da GC na formulação QAAC, a qual levou à formação de estruturas mais espessas, diminuindo a homogeneidade e provavelmente aumentando a rugosidade da superfície.

Já em relação à reticulação, comportamentos diferentes foram identificados para cada face. Para a face lisa, o filme de QAGCAc apresentou rugosidade maior do que a sua versão sem a reticulação secundária, isto ocorreu, provavelmente, devido ao menor número de ligações entre cadeias de alginato na formulação QAGCAc-SRS, o que pode ter permitido que este filme melhor se acomodasse ao fundo da placa de Petri, já que as cadeias têm maior mobilidade pois ligadas de forma tão intensa pelo reticulante.

Já para a face rugosa, o oposto foi observado. O filme de QAGCAc apresentou menor rugosidade quando comparado à sua versão menos reticulada. Tal fato pode ser explicado pela maior organização e empacotamento das cadeias de alginato na versão mais reticulada, fazendo com que o filme apresentasse uma superfície mais lisa do que a do filme sem reticulação secundária (GROVER *et al.*, 2012).

4.7. Efeito da reticulação nos filmes

Como visto nos tópicos anteriores, a reticulação teve influência direta na rugosidade, na espessura e na morfologia da superfície dos filmes. Na Figura 17, é possível observar que a reticulação também impactou no comportamento do filme de QAGCAc em solução de saliva simulada, estabilizando-o estruturalmente, já que a versão com reticulação secundária manteve sua morfologia retangular, enquanto que a formulação menos reticulada dobrou-se em torno de si mesma. Tal fato pode indicar um possível fortalecimento da estrutura do filme em decorrência das ligações entre as cadeias de alginato formadas pelo agente reticulante (GROVER *et al.*, 2012).

Figura 17. Comparação entre as formulações QAGCAc (amostra distendida) e QAGCAc-SRS (amostra enrolada sobre si própria) expostas por 5 min em solução de saliva simulada a 37 °C.



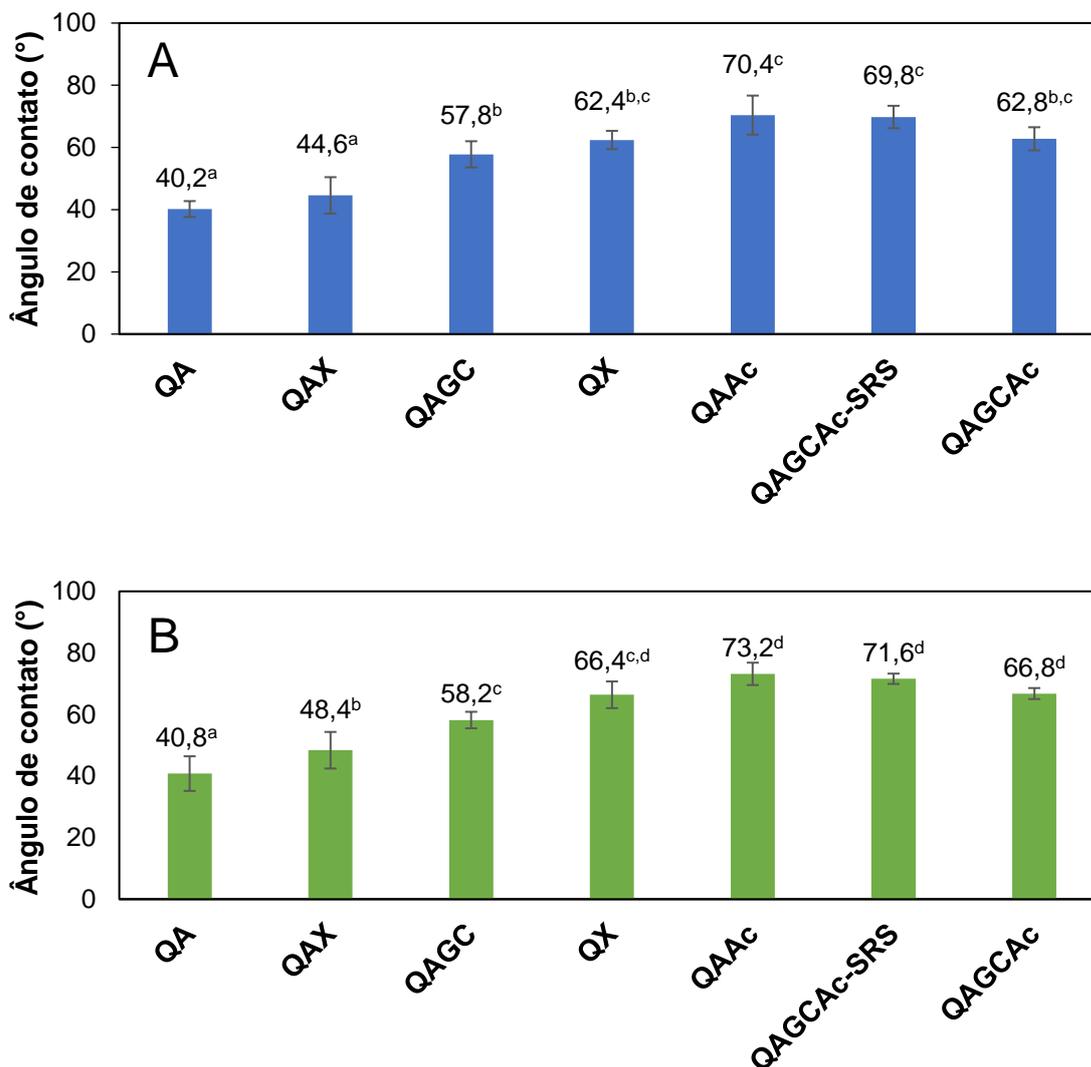
4.8. Ângulo de contato

Na Figura 18 estão descritos os valores de ângulo de contato de água deionizada e da solução de saliva simulada depositadas na superfície lisa dos filmes analisados.

A análise estatística indicou que não há diferença significativa entre os mesmos filmes para os dois fluidos. Além disso, todas as formulações apresentaram caráter hidrofílico, uma vez que nenhum dos filmes apresentaram ângulo de contato maior que 90° (BRACHACZEK, 2014)

Ao analisar o gráfico, é possível notar um aumento no ângulo de contato com a adição da GC e Ac ao filme QA. Como já foi reportado que filmes puros de GC possuem ângulo de contato em torno de 32° (DE BRITTO, DE RIZZO, ASSIS, 2012), não é plausível associar o aumento deste parâmetro com o material isolado e sim como consequência de suas interações com o A e a Q. Já em relação à Ac, o extrato pode ter interagido com grupos que conferiam ao material um caráter mais hidrofílico, de forma similar ao que foi visto no trabalho de Zhu *et al.* (2019), em que flurbiprofeno, um medicamento com ação analgésica e anti-inflamatória foi adicionado a filmes de QA e ocasionou um aumento no ângulo de contato.

Figura 18. Ângulo de contato dos filmes polissacarídicos com água deionizada (A) e com saliva simulada (B) na superfície lisa do filme.



A mesma letra em sobrescrito significa que não há diferença significativa entre os valores médios (teste de Tukey, $p < 0,05$).

A formulação QX apresentou ângulo de contato maior do que a QAX e a QA, um comportamento parecido com o que foi observado no trabalho de Bombaldi de Souza, Bombaldi de Souza e Moraes (2017), onde o ângulo de contato da membrana de QX em água foi de 83° enquanto que a membrana de QA apresentou ângulo de contato de 53° . Tais resultados levam a crer que o A tem papel fundamental na hidrofiliabilidade do filme. Tal influência do A na hidrofiliabilidade já havia sido reportada por Shi *et al.* (2008). Sua adição a uma membrana de Q reduziu o ângulo de contato de $60,7^\circ$ para $53,2^\circ$. Já no trabalho de Chen *et al.* (2006), uma

membrana de Q foi coberta em apenas um lado por A, fazendo com que o lado que continha Q apresentasse um ângulo de contato de $88,4^\circ$, já para o lado do A, o valor foi de $34,2^\circ$.

4.9. Intumescimento

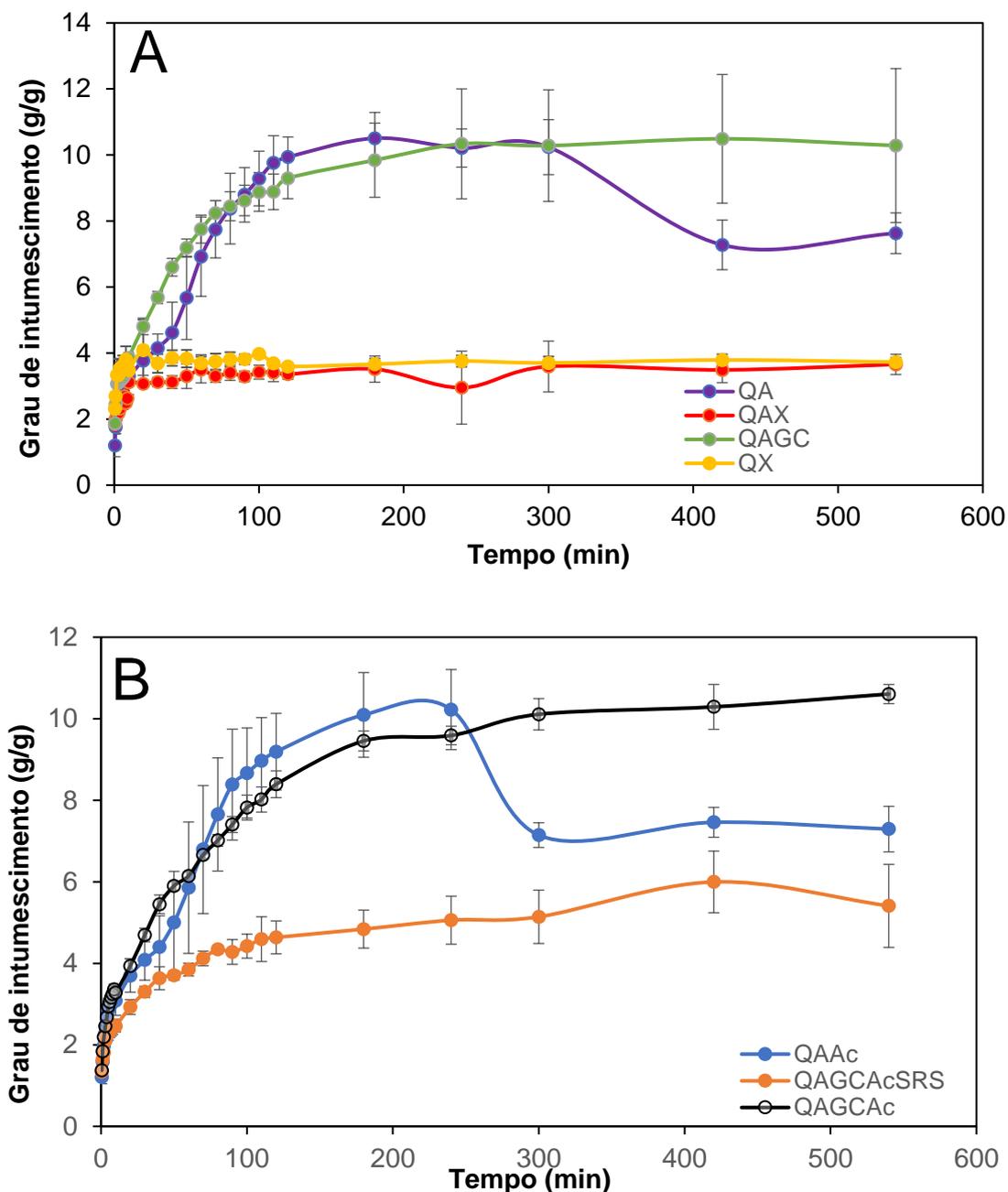
As Figuras 19A e 19B mostram os resultados dos testes de intumescimento dos filmes em saliva simulada. É importante destacar que as formulações QA e QAAC apresentaram falhas e sinais de degradação da matriz após 180 min de teste, logo, somente os valores até deste tempo foram considerados na discussão. O agravamento da desestabilização destes filmes em particular é evidenciado na curva da formulação QA após aproximadamente 290 min e QAAC após 240 min, quando se observa a aparente redução no grau de intumescimento, que é calculado considerando tendo como referência a massa do filme inicial seco.

A partir destes fatos, pode-se afirmar que a adição de GC à QA auxiliou na manutenção da estrutura do filme ao longo do tempo em saliva simulada, sem alterar significativamente o grau de intumescimento.

Nota-se que as amostras contendo X atingiram o platô de equilíbrio mais rapidamente que as demais amostras, em cerca de 10 min, e esta rápida absorção de líquido já foi observada em outros estudos, como no de Kuo *et al.* (2014), em que uma membrana de X, ácido hialurônico e goma gelana atingiu o equilíbrio em PBS após apenas 3 minutos imersa no meio. Já no trabalho de Raschip *et al.* (2020), criogéis de X e álcool polivinílico (PVA) atingiram o equilíbrio após cerca de 10 minutos em água deionizada.

A Ac não apresentou influência no grau de intumescimento, desta forma, as amostras QA e QAAC demonstraram graus de intumescimento em torno de 10, como também foi visto no trabalho de Pires *et al.* (2020), onde o teste foi feito em PBS e as formulações de QA, com e sem o extrato, não apresentaram diferença estatística relevante, com valores de 16 para QA sem extrato e 20 para QA com extrato.

Figura 19. Curva de intumescimento em saliva simulada dos filmes sem (A) e com Ac (B).



Em relação aos graus de intumescimento da QX e QAX, seus valores não ultrapassaram 4,5 g/g sendo, assim, os menores dentre as amostras analisadas. Outros trabalhos também mostram que a mistura de X com outros polímeros pode reduzir sua capacidade de absorção de líquidos, como no trabalho de Singh, Tiwary e Kaur (2010), em que filmes de xantana apresentaram grau de intumescimento de 7,34 g/g, mas quando misturadas a goma guar catiônica, em diferentes proporções, os valores variaram entre 4,37 g/g (20% X) e 6,67 g/g (80% X). Outro exemplo deste

fenômeno pode ser visto na pesquisa de Bhunia *et al.* (2013), na qual filmes de PVA de baixa massa molecular e X, em diferentes proporções, foram avaliados, e notou-se que a adição de X a 10% da massa de PVA na formulação contendo apenas PVA reduziu a absorção de líquido, porém, à medida em que a proporção de X era incrementada, o grau de intumescimento também crescia, chegando próximo do valor inicial da formulação sem X. Segundo os autores esta queda na capacidade de absorção pode estar associada à interação entre os polímeros, que reduz o número de grupos disponíveis para interação com o líquido e conseqüentemente reduz o grau de intumescimento.

Contudo, a ausência da reticulação secundária teve forte influência na redução do grau de intumescimento da amostra QAGCAc-SRS, que atingiu grau de intumescimento próximo de 6 g/g enquanto para a QAGCAc o valor foi em torno de 10 g/g. Baseado naquilo que já foi reportado na literatura, era esperado que o oposto ocorresse, quanto maior a reticulação menor o grau de intumescimento, uma vez que, para a formulação mais reticulada, os grupos com cargas não estão tão disponíveis para interagir com o meio aquoso (TIWARY e RANA 2010; BAYSAL *et al.*, 2013).

4.10. Propriedades mecânicas

Na Tabela 10 estão apresentados os resultados dos ensaios de tração realizados com os filmes, expressos em termos de tensão e alongamento na ruptura e do módulo de elasticidade (ou módulo de Young).

Percebe-se que a adição da GC à QA não alterou significativamente nenhum dos parâmetros analisados; logo, é possível afirmar que a GC pode ser adicionada ao filme QA sem prejuízo a suas propriedades mecânicas. Já as formulações contendo X, apresentaram tensão na ruptura e módulo de Young menores que as formulações QA e QAGC. Uma possível justificativa para esta diferença está na produção e no intumescimento dos filmes, pois, como visto no tópico sobre intumescimento, os filmes contendo xantana atingem o equilíbrio rapidamente, logo, após as etapas de lavagem, neutralização e reticulação secundária (esta apenas para a QAX). Os filmes com X apresentaram diâmetro aparentemente maior que aqueles sem X, e o mantiveram mesmo após a secagem, desta forma, a densidade

polimérica dos filmes era provavelmente menor, o que pode ter influenciado nas suas propriedades mecânicas.

Tabela 10. Propriedades mecânicas dos filmes incorporando ou não o extrato de *A. chica*.

Formulação	Tensão na ruptura (MPa)	Alongamento na ruptura (%)	Módulo de Young (MPa)
QA	17,18 ± 4,88 ^a	1,44 ± 0,67 ^a	1,71 ± 0,40 ^a
QAX	4,99 ± 2,29 ^b	1,14 ± 0,55 ^a	0,51 ± 0,09 ^b
QAGC	17,73 ± 4,33 ^a	2,58 ± 0,34 ^a	1,21 ± 0,16 ^a
QX	3,38 ± 1,66 ^b	1,55 ± 0,68 ^a	0,28 ± 0,04 ^b
QAAc	5,98 ± 1,90 ^b	1,71 ± 0,74 ^a	0,47 ± 0,15 ^b
QAGCAc-SRS	8,49 ± 2,86 ^b	1,63 ± 0,66 ^a	0,76 ± 0,20 ^b
QAGCAc	11,41 ± 2,01 ^a	1,44 ± 0,07 ^a	0,76 ± 0,10 ^b

A mesma letra em sobrescrito em uma mesma coluna significa que não há diferença significativa entre os valores médios (Teste tukey, $p < 0,05$).

A presença da Ac no filme QA reduziu significativamente o valor da tensão na ruptura e o módulo de Young do filme, o que pode ser consequência da interação do extrato com os grupos hidroxila dos polímeros reduzindo o número de ligações de hidrogênio entre eles e consequentemente prejudicando as qualidades mecânicas do filme. Um comportamento similar foi observado no trabalho de Zhu *et al.* (2019), em que *scaffolds* de QA também apresentaram redução da tensão de ruptura após a adição de em que flurbiprofeno, medicamento com ação analgésica e anti-inflamatória.

A formulação QA produzida neste trabalho apresentou tensão na ruptura maior do que a obtida por Pires *et al* (2020), igual a 3,41 MPa, mas alongamento na ruptura e módulo de Young menores (5,94% e 2,43 MPa relatados no trabalho citado, respectivamente). Tais resultados mostram que as reduções na concentração de reticulante e no tempo de reticulação melhoraram sua resistência à tração, mas reduziram sua elasticidade.

Outros estudos mostraram que as propriedades mecânicas de filmes e

membranas QA podem variar entre os seguintes valores: de 0,45 a 2,60 MPa para o módulo de Young, de 4,49 a 31,14 MPa para a tensão na ruptura e de 1,72 a 8,42% para alongamento na ruptura (WANG, KHOR e LIM, 2001; VERMA *et al.*, 2011; YAN, KHOR e LIM, 2000; PIRES *et al.*, 2018; PIRES e MORAES, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2008; BUENO, *et al.*, 2014). Desta forma, pode-se afirmar que os filmes obtidos neste trabalho apresentam valores condizentes com aqueles encontrados na literatura.

Em relação à reticulação secundária, percebe-se que entre as duas versões da formulação QAGCAc não houve diferença significativa no alongamento na ruptura e no módulo de Young, porém, a formulação que passou pela reticulação secundária apresentou maior resistência mecânica. Isto pode ser consequência das ligações entre cadeias de alginato formadas pelo reticulante, que estão mais presentes no filme reticulado do que na formulação que não passou por esta etapa.

Considerando que os valores de resistência à tração de diversas partes da mucosa oral variam entre 1,06 e 3,94 MPa, é razoável afirmar que os filmes produzidos neste trabalho apresentaram resistência à tração coerente com a aplicação desejada (GOKTAS, DMYTRYK e MCFETRIDGE, 2011).

4.11. FT-IR

A análise de FT-IR foi feita para as 7 formulações avaliadas neste trabalho, bem como para os 6 componentes individuais dos filmes. Os resultados estão mostrados na Figura 20.

Como esperado, todos os polissacarídeos, e os filmes formados a partir deles, bem como o extrato de Ac apresentaram um vale na região de 3600 a 3000 cm^{-1} , o que indica o estiramento dos grupos hidroxila presentes nestes compostos (LAWRIE *et al.*, 2007; PAWLICKA *et al.*, 2019). Os vales entre 1700 e 1500 cm^{-1} são característicos dos grupos amina da Q (1584 cm^{-1}) e dos grupos carboxila do A e da X (1600 cm^{-1}). Como eles ocorrem em uma faixa próxima, é possível que haja uma sobreposição dos vales, logo, é inviável afirmar quais destes grupos estão disponíveis para formar ligações apenas a partir deste dado (PAWLICKA *et al.*, 2019; LAWRIE *et al.*, 2007).

Analisando separadamente o extrato de Ac, percebe-se que, além do vale já mencionado, há outros dois que se destacam, em 1613 e em 1401 cm^{-1} , os quais estão relacionados, respectivamente, à vibração de grupos ésteres e ao estiramento de ligações C-H (SAMPAIO *et al.*, 2016).

É possível identificar nos gráficos dos filmes um vale na faixa de 1500 a 1400 cm^{-1} , o qual está relacionado ao alongamento de grupos carboxilas carregados; desta forma, pode-se afirmar que mesmo após a formação do PEC e das etapas de reticulação, ainda haviam grupos carregados negativamente disponíveis para formar ligações (PAWLICKA *et al.*, 2019; LAWRIE *et al.*, 2007). Também é possível notar que todos os filmes demonstraram um vale entre 1200 e 800 cm^{-1} , o qual é característico do estiramento das ligações C-O-C presente nos polissacarídeos analisados, além do estiramento das ligações C-N da Q (PAWLICKA *et al.*, 2019; LAWRIE *et al.*, 2007).

4.12. Liberação do extrato de Ac

Os resultados de liberação de Ac pelos filmes estão expostos na Figura 21 e na Tabela 11. É importante salientar que a liberação foi calculada tendo como base a massa de extrato efetivamente incorporada pelo filme e não a massa inicial de extrato adicionada 200 mg de Ac ao meio durante a preparação do filme.

Como visto no tópico de incorporação, os filmes apresentaram alta incorporação de Ac, com valores médios entre 78 e 94%, porém, não foram capazes de liberar toda a massa incorporada do extrato, como pode ser visto pelos resultados de liberação, com valores entre 26 e 69%. Comparando a formulação QAAC com os filmes de QA contendo Ac do trabalho de Pires *et al.* (2020), percebe-se que a QAAC (26% de liberação) apresentou percentual de liberação significativamente maior do que aquele obtido no trabalho citado, cujos valores não ultrapassaram 10%. Tal resultado era esperado, visto que no presente trabalho a concentração de reticulante e o tempo de reticulação foram reduzidos em relação ao trabalho dos autores citados. Logo, pode-se pressupor que o tamanho dos poros da matriz de QAAC na formulação aqui desenvolvida é maior, permitindo maior liberação da Ac no meio.

Figura 20. Espectro de transmitância dos polímeros isolados (A), do extrato de Ac, CaCl₂ (B), dos filmes sem extrato (C) e com extrato de Ac (D).

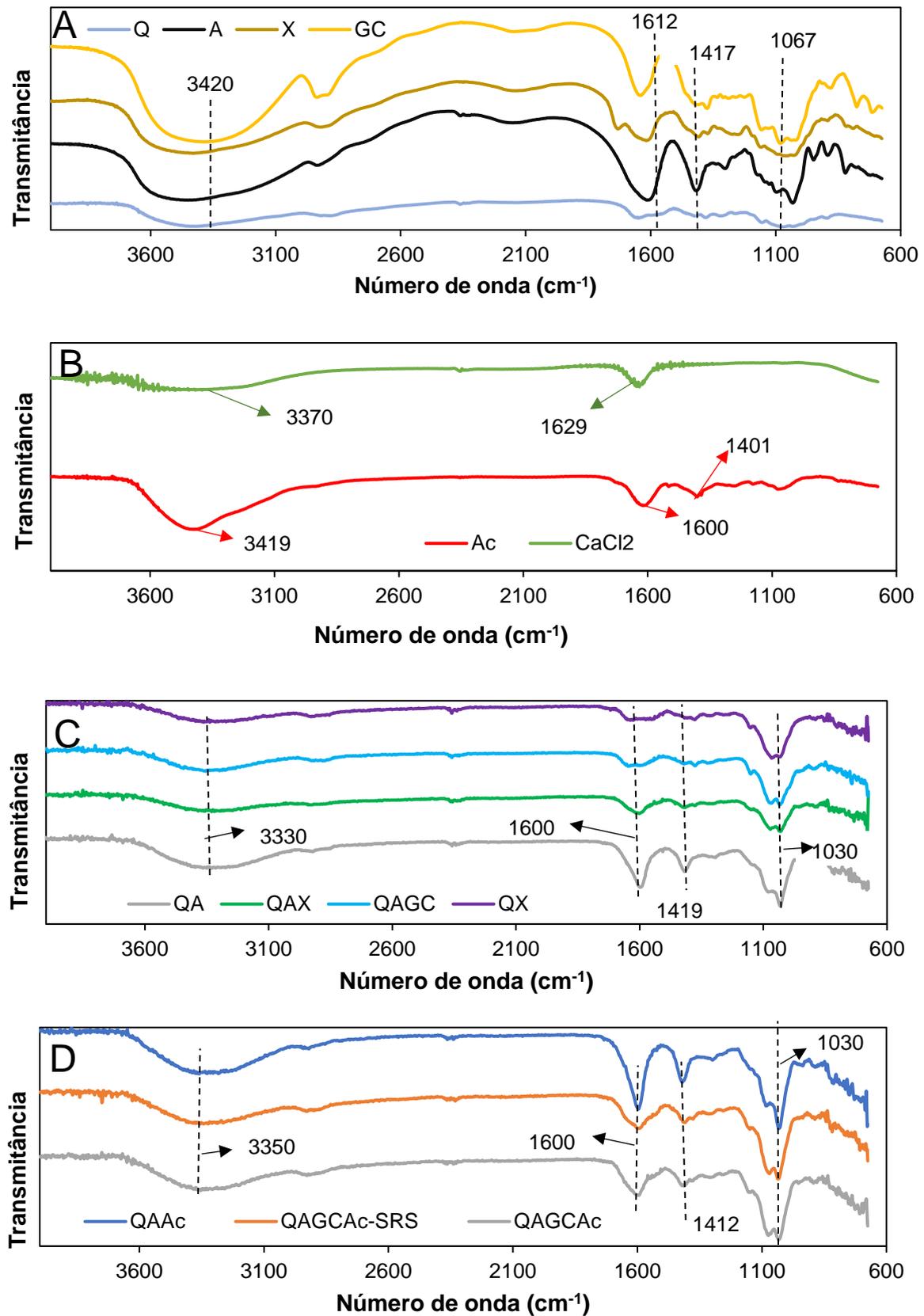
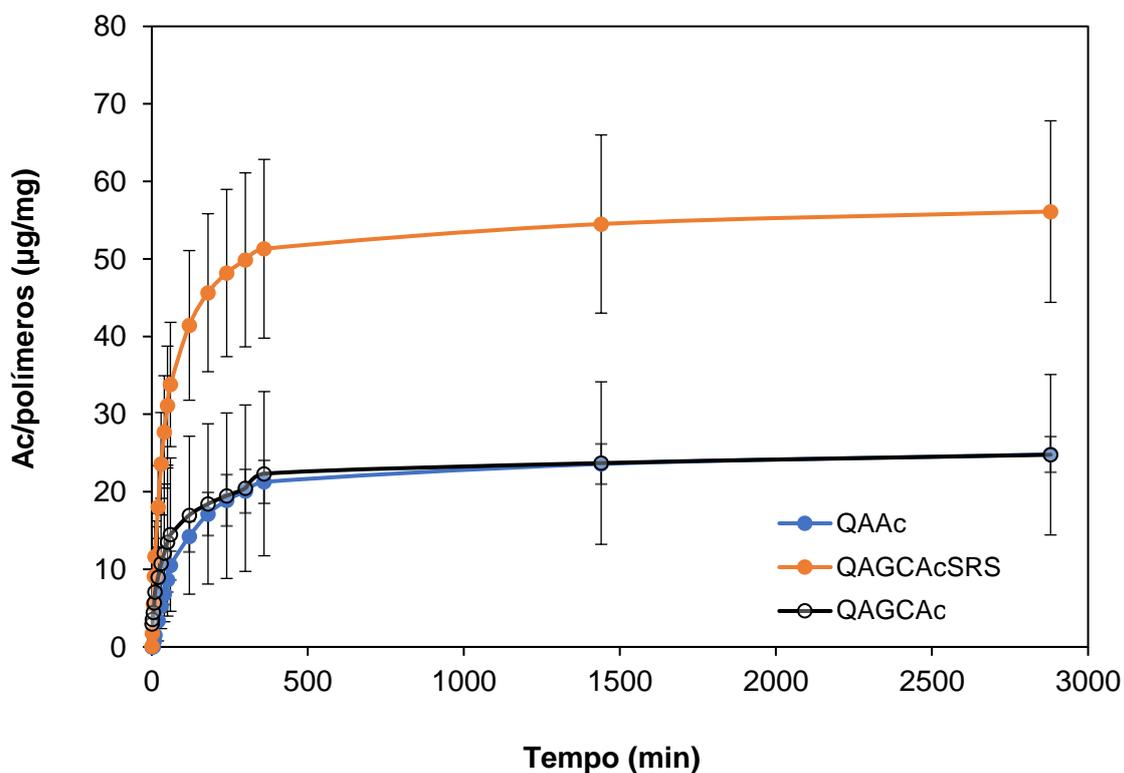


Tabela 11. Porcentagem de liberação de Ac após 48 horas de exposição dos filmes em saliva simulada a 37 °C.

Formulação	liberação (%)
QAAC	26,63 ± 2,46 ^a
QAGCAc-SRS	68,35 ± 14,25 ^b
QAGCAc	31,53 ± 13,16 ^a

Média ± desvio padrão. A mesma letra em sobrescrito significa que não há diferença significativa entre os valores médios (Teste tukey, $p < 0,05$).

Figura 21. Relação da massa de Ac (μg) liberada por massa de polímero (mg) ao longo do tempo de exposição em solução salina a 37 °C.



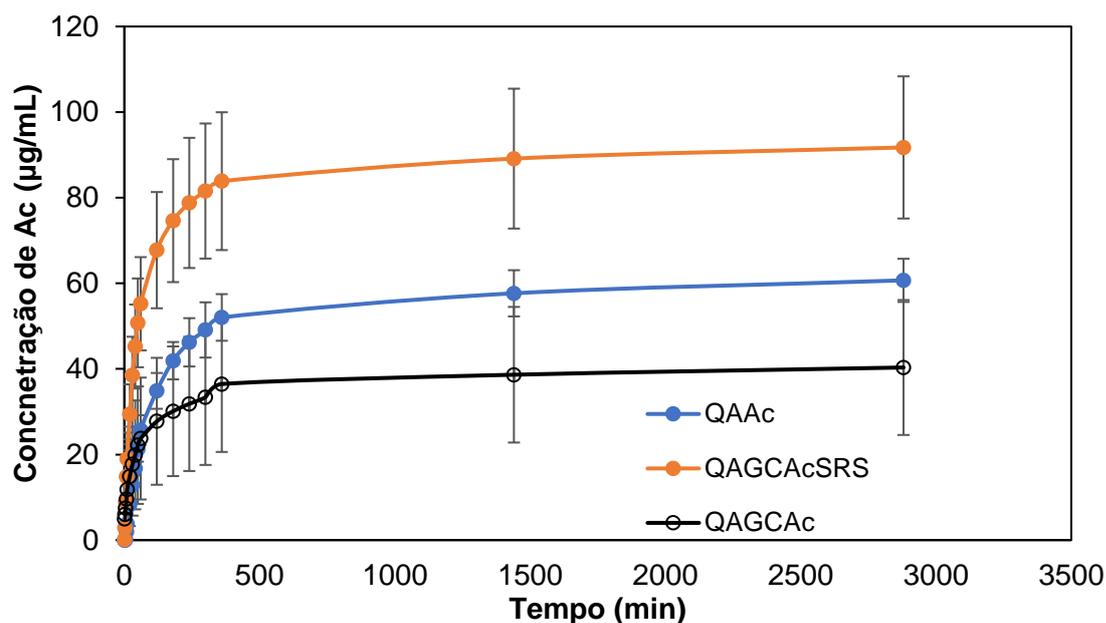
Outro parâmetro que possivelmente foi afetado pelas diferenças na reticulação foi o tempo para atingir o platô de equilíbrio, cujo valor para as três formulações deste trabalho foi de aproximadamente 6 horas, um tempo um pouco abaixo do obtido por Pires *et al.* (2020), que foi de 8 horas para a formulação equivalente.

Já em relação à influência da reticulação secundária na liberação, pode-se afirmar que a ausência desta etapa na confecção do filme QAGCAc-SRS levou a uma maior liberação de Ac (68%) em relação à QAGCAc, sem comprometer de forma expressiva a sua incorporação (82%). Em termos mássicos, a formulação QAGCAc-SRS liberou cerca de 56 µg/mg de filme após 48 horas, ou seja, mais do que o dobro do valor atingido pela formulação QAGCAc, cujo valor foi de aproximadamente 24 µg/mg de filme. Nota-se que a capacidade de liberação foi inversamente proporcional ao intumescimento, o que pode indicar que a difusão ao longo do filme tem papel importante na liberação, uma vez que quanto mais intumescido o filme, maior o caminho difusional a ser percorrido pelo extrato, dificultando sua liberação, principalmente se a espécie a ser liberada é volumosa ou se interage, mesmo que parcialmente, com a matriz.

Comportamento similar foi observado no trabalho de Singh, Tiwary e Kaur (2010), em que membranas de xantana e goma guar catiônica foram analisadas quanto à incorporação e liberação de domperidona, um medicamento usado no tratamento de náuseas. Segundo os autores, a relação inversa entre liberação e intumescimento é comum em situações que envolvem drogas solúveis e matrizes hidrofílicas, devido ao aumento do caminho difusional com o aumento do intumescimento. No caso da Ac, o uso de uma solução alcoólica para misturá-la com a solução polimérica pode ter auxiliado em sua dispersão no filme, o que justificaria tal comportamento de liberação. Entretanto, ainda assim, foi observada a presença de extrato sólido precipitado na forma de pequenas partículas no interior das matrizes formuladas.

Em termos de concentração, como pode ser visto na Figura 22, as formulações de QAAC, QAGCAc-SRS e QAGCAc liberaram em torno de 61, 92 e 40 µg/mL respectivamente, valores significativos no que tange o tratamento clínico, uma vez que soluções de 30 µg/mL de extrato foram capazes de estimular o crescimento de fibroblastos em testes *in vitro* e soluções de 12,5 µg/mL apresentaram ação antimicrobiana contra a bactéria *Helicobacter pylori* (MAFIOLETI *et al.*, 2013). Soluções de 200 µg/mL de Ac não apresentaram citotoxicidade para células epiteliais (JORGE, 2008). Já para o tratamento de leishmaniose, o extrato apresentou resultados satisfatório para soluções de concentração entre 60 e 155 µg/mL (CORTEZ DE SÁ *et al.*, 2015).

Figura 22. Concentração de Ac ao longo do tempo de exposição em solução salina a 37 °C.



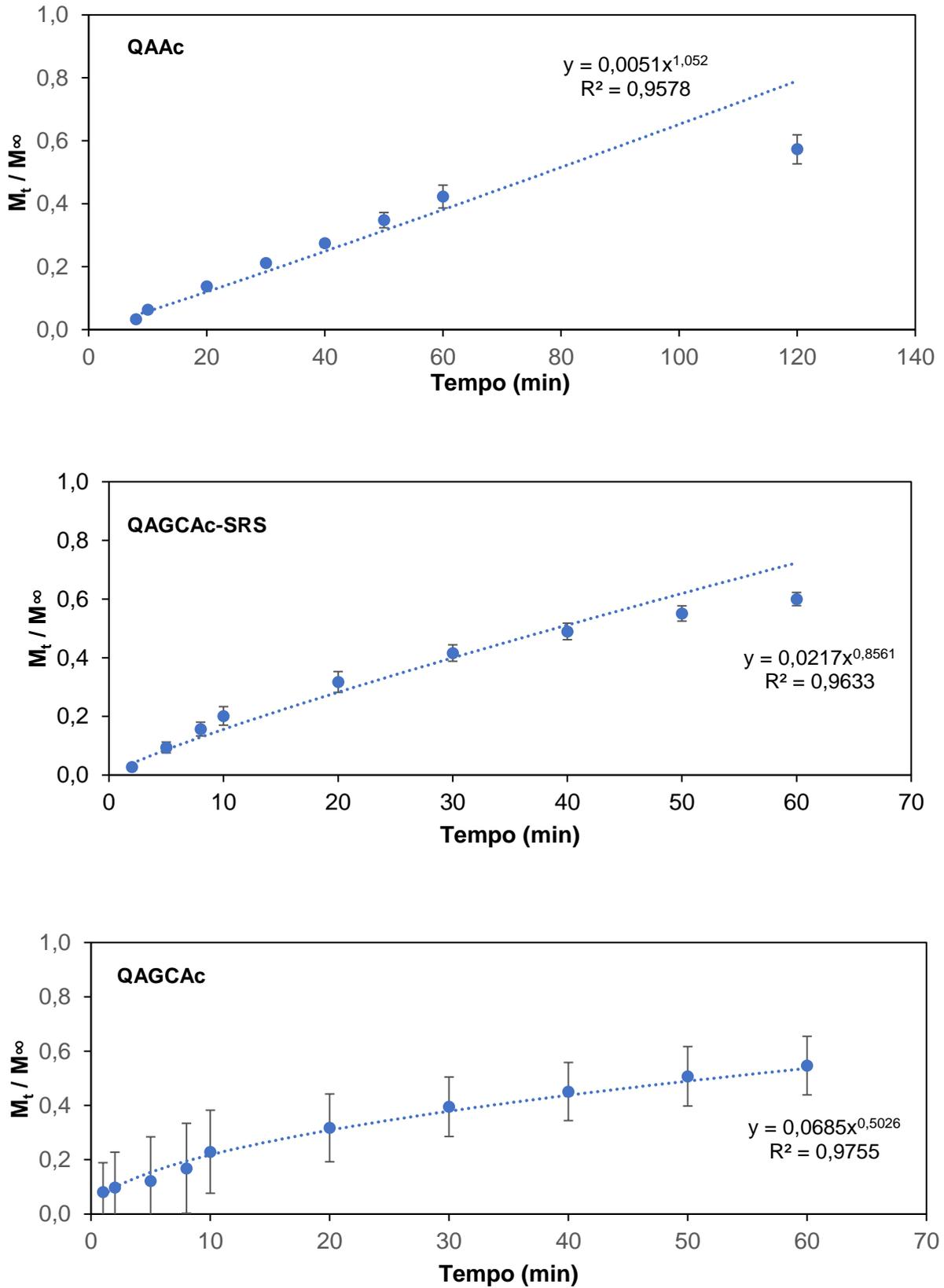
A cinética de liberação também foi avaliada com base nos parâmetros obtidos através do ajuste do modelo de Korsmeyer-Peppas aos dados da região em que se observa valores menores que 60% de M_{∞} . Os valores obtidos para os parâmetros cinéticos estão na Tabela 12 e as curvas ajustadas aos dados dos respectivos intervalos estão disponíveis na Figura 23.

Tabela 12. Parâmetros matemáticos resultantes do ajuste do modelo de Korsmeyer-Peppas aos dados de cinética da liberação de Ac de diferentes formulações de filmes.

Formulação	k (min^{-1})	n	r^2	Mecanismo cinético
QAAc	0,0051	1,052	0,9578	Transporte de caso II
QAGCAc-SRS	0,0217	0,8561	0,9633	Difusão anômala (não-Fickiana)
QAGCAc	0,0685	0,5026	0,9755	Difusão Fickiana

Os valores de M_{∞} para as formulações QAAc, QAGCAc-SRS e QAGCAc são, respectivamente, 60, 92 e 40 $\mu\text{g/mL}$ (assumidos como o máximo alcançado no provável período de uso dos dispositivos, que seria de 6 horas, e não os correspondentes à liberação total do extrato incorporado em cada formulação).

Figura 23. Curvas de ajuste empregando o modelo de Korsmeyer-Peppas para os dados de liberação na região $M_t / M_\infty < 0,6$.



Comparando-se as formulações QAAC e QAGCAC percebe-se que a adição da GC, apesar de não alterar significativamente a massa máxima de Ac liberada por massa de filme, alterou o mecanismo de liberação, tornando a liberação que antes era de transporte de caso II, governada por desprendimento das cadeias e erosão da matriz, em difusão Fickiana, para a qual a difusão é o fenômeno de maior influência na liberação. Fenômeno parecido foi identificado no trabalho de Maciel *et al.* (2006), em que partículas de Q apresentavam diferentes mecanismos dependendo do pH, porém, com a adição de GC o mecanismo se tornou do tipo difusão Fickiana, independentemente do pH.

Provavelmente, a ausência da reticulação secundária para a formulação contendo GC fez com que o mecanismo de liberação, que antes era do tipo difusão Fickiana, passasse a ser do tipo não-Fickiana, ou anômala, para a qual tanto a difusão quanto a erosão da matriz influenciam a liberação do agente bioativo. Este resultado não é surpreendente, pois a reticulação de apenas uma fração dos grupos deixa a matriz mais vulnerável à expansão volumétrica, à dissolução e erosão da matriz.

Como também já discutido, a falta da reticulação secundária fez com que o grau de intumescimento da QAGCAC-SRS fosse menor do que sua versão mais reticulada e a consequência foi uma maior liberação por parte da QAGCAC-SRS, o que condiz com a mudança do mecanismo cinético, pois, para a QAGCAC, a difusão em seu interior tem grande influência na cinética de liberação, já que a matriz está mais intumescida e o caminho difusional é mais longo.

Já para a QAGCAC-SRS, provavelmente, a difusão tem uma influência menor na liberação, uma vez que a matriz está menos intumescida que sua versão reticulada, e conseqüentemente o caminho que o extrato precisa percorrer é menor, logo, é possível que tanto a difusão quanto o desprendimento de cadeia e a erosão da matriz, tenham influência significativa na cinética de liberação, o que é característico do mecanismo não-Fickiano.

Tais resultados corroboram com o que foi observado na estrutura dos filmes após o teste de liberação, como exposto na Figura 24.

Notou-se que as formulações QAAC e QAGCAC-SRS apresentaram morfologia alterada após o teste de liberação, com até mesmo partes do filme se

desprendendo da amostra original, o que ratifica a erosão da matriz apontada pelos parâmetros cinéticos. Por outro lado, a formulação QAGCAc, aparentemente, manteve sua estrutura íntegra após o teste, sendo esta a única formulação cuja liberação não foi governada pelo desprendimento e degradação da matriz segundo os parâmetros obtidos no ajuste.

Figura 24. Aspecto de amostras de filmes de QAAc (topo), QAGCAc (meio) e QAGCAc-SRS (abaixo) de 2x2 cm² antes (esquerda) e após 48 horas (direita) de exposição ao meio de liberação.



5. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos pode-se afirmar que a GC pode ser adicionada ao filme de QA, e influenciar algumas de suas propriedades. A goma de cajueiro processada não interferiu significativamente na resistência mecânica, no grau de intumescimento e na massa de Ac liberada, porém, sua adição ao filme de QA aumentou sua espessura, sua rugosidade e seu ângulo de contato com água e saliva simulada. Além disso, a GC alterou o mecanismo de liberação do filme de QA, que antes era do tipo transporte de caso II, influenciada principalmente pelo desprendimento das cadeias e pela erosão da matriz, e tornou-se do tipo difusão Fickiana, após a adição da GC. Tal mudança também foi percebida visualmente, uma vez que o filme contendo a GC manteve sua estrutura após 48 horas de contato com a solução de liberação, o que não ocorreu com a formulação QA, a qual apresentou fragmentação a partir de 180 min em saliva simulada a 37 °C.

A redução da concentração de reticulante e do tempo de reticulação em relação aos filmes de QA produzidas por Pires *et al.* (2020) se mostraram medidas efetivas para aumentar a liberação de Ac por parte do filme. Além disso, essas mudanças levaram a um filme com maior resistência à tração, porém, estas mudanças acarretaram na diminuição da elasticidade do filme.

A presença da X nas formulações de QA aumentou a sua rugosidade, prejudicou as propriedades mecânicas dos filmes, reduzindo a sua resistência à tração, além de impedir a formação de filmes contendo o extrato de *A. chica*. Desta forma, pode-se afirmar que a X não foi um aditivo relevante para a finalidade proposta.

Já a ausência da etapa de reticulação secundária para os filmes de QAGCAc, se mostrou uma etapa de impacto significativo na liberação, uma vez que sua ausência aumentou substancialmente a liberação de Ac por parte do filme, apresentando o melhor resultado entre as formulações analisadas (68%). Além disso, a versão do filme que não passou por esta etapa apresentou um mecanismo de liberação de difusão anômala, onde tanto a difusão como o desprendimento das cadeias são relevantes para a liberação do extrato.

6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para projetos futuros seria atraente uma abordagem que englobasse a produção de QAAc sem a reticulação secundária, a fim de compará-la com sua equivalente contendo GC, e a análise de diferentes proporções de Ac e GC na formação da QAGCAc-SRS a fim de determinar concentrações ideais para se atingir a liberação com maior eficiência possível para esta formulação.

Além disso, testar outras gomas, como a arábica por exemplo, em filmes de QAAc poderia trazer resultados relevantes quanto à incorporação e a liberação de Ac, além de permitirem sua comparação com os obtidos neste trabalho com a GC. É possível encontrar na literatura dispositivos contendo estes três polímeros, porém, em nenhum destes trabalhos foi feito o estudo com Ac.

Em relação à purificação da GC, seria interessante o desenvolvimento de novas metodologias de purificação, pois a usada neste trabalho, bem como outras que podem ser encontradas na literatura, utilizam grandes quantidades de sais e solventes que, após este processo, se não devidamente tratados, podem causar danos ao meio ambiente.

A adição de plastificantes, como o glicerol, pode ser interessante do ponto de vista da melhoria das propriedades do filme no que se refere ao alongamento e à flexibilidade do biomaterial. A abordagem de estudo de formulações por meio de planejamento estatístico de experimentos poderia, neste caso e em outras variações de composição dos filmes trazer resultados relevantes no que tange ao efeito dos componentes isolados e em conjunto nas propriedades finais do biomaterial.

Por fim, a análise do comportamento de cinética de liberação pode também ser futuramente explorada considerando modelos que considerem os efeitos da espessura e da cinética de intumescimento no transporte dos componentes do extrato.

7. REFERÊNCIAS

ABRAHÃO, Ana Paula de Sá Pinto; MAGALHÃES, Flávia Almada do Carmo; MANSUR, Claudia Regina Elias. Pre-formulation study for preparation of mucoadhesive buccal tablets containing nystatin and cashew gum by direct compression. **Journal of Physical Science and Application**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2019.

AGULHON, Pierre *et al.* Structural regime identification in ionotropic alginate gels: influence of the cation nature and alginate structure. **Biomacromolecules**, v. 13, n. 1, p. 215-220, 2012.

AHUJA, Munish; SINGH, Seema; KUMAR, Ashok. Evaluation of carboxymethyl gellan gum as a mucoadhesive polymer. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 53, p. 114-121, 2013.

ANTUNES, Fernanda Camargo. Dissolução intrínseca de fármacos e sua determinação. **Revista da Graduação**, v. 7, n. 1, 2014.

ARAÚJO, Thiago SL *et al.* Antidiarrheal activity of cashew GUM, a complex heteropolysaccharide extracted from exudate of *Anacardium occidentale* L. in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 174, p. 299-307, 2015.

ASTM, D882-12, American society for testing and materials–astm. Standard test method for tensile properties of thin plastic sheeting. **ASTM International**, v. 12, 2012.

AXÉLL, Tony. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. **Odontologisk Revy**, v. 36, p. 1-103, 1976.

BAI, Yong-Xiao; LI, Yan-Feng. Preparation and characterization of crosslinked porous cellulose beads. **Carbohydrate Polymers**, v. 64, n. 3, p. 402-407, 2006.

BAIMARK, Yodthong; SRISUWAN, Yaowalak. Preparation of alginate microspheres by water-in-oil emulsion method for drug delivery: Effect of Ca²⁺ post-crosslinking. **Advanced Powder Technology**, v. 25, n. 5, p. 1541-1546, 2014.

BALAKRISHNAN, Preetha *et al.* Polymeric biomaterials: state-of-the-art and new challenges. In: **Fundamental Biomaterials: Polymers**. Woodhead Publishing, p. 1-20, 2018.

BALAKRISHNAN, Preetha; SREEKALA, Meyyarappallil Sadasivan; THOMAS, Sabu (Ed.). **Fundamental Biomaterials: Metals**. Duxford, UK: Woodhead Publishing, 450 p. 2018.

BARBOSA, Rafael Maza. **Incorporação de hidroxiapatita em matrizes de quitosana e xantana e liberação de doxiciclina em membranas aplicáveis na regeneração tecidual e terapia avançada**. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, SP. 119 p. 2019.

BARROS, Ayslan Batista. *et al.* Evaluation of antitumor potential of cashew gum extracted from *Anacardium occidentale* Linn. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 154, p. 319-328, 2020.

BARROS, Levi de Moura. *et al.* Recomendações técnicas para a cultura do cajueiro anão precoce. **Embrapa Agroindústria Tropical-Circular Técnica (INFOTECA-E)**, 1993.

BARROSO, Graziela. Maciel. Sistemática de Angiospermas do Brasil, UFV, Viçosa, MG;(c) Guimarães EF, Giordano LCS.(2004) *Piperaceae* do Nordeste brasileiro I: estado do Ceará. **Rodriguésia**, v. 55, p. 21-46, 1986.

BAYSAL, Kemal *et al.* Chitosan/alginate crosslinked hydrogels: Preparation, characterization and application for cell growth purposes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 59, p. 342-348, 2013.

BEMILLER, James N. Gums and related polysaccharides. **Glycoscience**, p. 1513-1533, 2008.

BERTHELSEN, Ragna *et al.* Kolliphor surfactants affect solubilization and bioavailability of fenofibrate. Studies of in vitro digestion and absorption in rats. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 1062-1071, 2015.

BHATIA, Saurabh. Natural polymers vs synthetic polymer. In: **Natural Polymer Drug Delivery Systems**. Springer, 2016. p. 95-118.

BHUNIA, Tridib *et al.* Uniquely different PVA-xanthan gum irradiated membranes as transdermal diltiazem delivery device. **Carbohydrate Polymers**, v. 95, n. 1, p. 252-261, 2013.

BHUMKAR, Devika R.; POKHARKAR, Varsha B. Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate: a technical note. **Aaps Pharmscitech**, v. 7, n. 2, p. E138-E143, 2006.

BIOMATERIALS. Elsevier. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/biomaterials>. Acesso em: 13 de outubro de 2020.

BODDUPALLI, Bindu M. *et al.* Mucoadhesive drug delivery system: An overview. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 1, n. 4, p. 381, 2010.

BONADUCE, Ilaria *et al.* Gas chromatographic–mass spectrometric characterisation of plant gums in samples from painted works of art. **Journal of Chromatography A**, v. 1175, n. 2, p. 275-282, 2007.

BOMBALDI DE SOUZA, Renata Francielle; BOMBALDI DE SOUZA, Fernanda Carla; MORAES, Ângela Maria. Analysis of the performance of polysaccharide membranes in aqueous media as a tool to assist wound-dressing selection. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 40, p. 45386, 2017.

BORGES, Ana Filipa *et al.* Oral films: current status and future perspectives: I—galenical development and quality attributes. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 1-19, 2015.

BRACHACZEK, Waclaw. The modelling technology of protective silicone coatings in terms of selected physical properties: Hydrophobicity, scrub resistance and water vapour diffusion. **Progress in Organic Coatings**, v. 77, n. 4, p. 859-867, 2014.

BUENO, Cecilia Zorzi; MORAES, Ângela Maria. Development of porous lamellar chitosan-alginate membranes: Effect of different surfactants on biomaterial properties. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 122, n. 1, p. 624-631, 2011.

BUENO, Cecilia Zorzi *et al.* Control of the properties of porous chitosan–alginate membranes through the addition of different proportions of Pluronic F68. **Materials Science and Engineering: C**, v. 44, p. 117-125, 2014.

BUENO, Vania Blasques *et al.* Synthesis and swelling behavior of xanthan-based hydrogels. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 2, p. 1091-1099, 2013.

BYROM, David. **Biomaterials: novel materials from biological sources**. Springer, 361 p. 1991.

CAETANO, Guilherme Ferreira *et al.* Chitosan-alginate membranes accelerate wound healing. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 103, n. 5, p. 1013-1022, 2015.

CAMARGO, Lucas Garcia. **Desenvolvimento de membranas mucoadesivas compostas por diferentes proporções de quitosana e alginato para a liberação controlada do fármaco antineoplásico imiquimode**. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, SP. 108 p. 2017.

CAMPANA-FILHO, Sergio P. *et al.* Extração, estruturas e propriedades de alfa-e beta-quitina. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 644-650, 2007.

CAMPOS, Débora A. *et al.* Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy imaging of the action mechanism of cashew tree gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, n. 1, p. 270-274, 2012.

CARVALHO, Flávia Chiva *et al.* Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, p. 1-17, 2010.

CASAS, Jose; SANTOS, Vitória; GARCIA-OCHOA, Félix. Xanthan gum production under several operational conditions: molecular structure and rheological properties☆. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 26, n. 2-4, p. 282-291, 2000.

CERON JAYME, Cristiano; FERREIRA PIRES, Ananda; TEDESCO, Antonio Claudio. Development of DNA polymer films as a drug delivery system for the treatment of oral cancer. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 10, n. 6, p. 1612-1625, 2020.

CHEN, Lingyun; TIAN, Zhigang; DU, Yumin. Synthesis and pH sensitivity of carboxymethyl chitosan-based polyampholyte hydrogels for protein carrier matrices. **Biomaterials**, v. 25, n. 17, p. 3725-3732, 2004.

CHEN, Ta Wei *et al.* Alginate-coated chitosan membrane for guided tissue regeneration. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, n. 5, p. 4528-4534,

2006.

CHIARAPPA, Gianluca *et al.* Mathematical modeling of drug release from natural polysaccharides-based matrices. **Natural Product Communications**, v. 12, n. 6, p. 1934578X1701200610, 2017.

CLARE, Kenneth; WHISTLER, Roy; BEMILLER, James (Eds.). **Industrial Gums, Polysaccharides and their Derivatives**. 3rd ed, Academic Press, New York, 642 p. 1993.

COON, John S. *et al.* Solutol HS 15, nontoxic polyoxyethylene esters of 12-hydroxystearic acid, reverses multidrug resistance. **Cancer Research**, v. 51, n. 3, p. 897-902, 1991.

CORTEZ DE SÁ, Joicy *et al.* Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. **BMC Complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2015.

DAS, Biswarup *et al.* Zinc alginate-carboxymethyl cashew gum microbeads for prolonged drug release: development and optimization. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 70, p. 506-515, 2014.

DE ALVARENGA, Elson Santiago. Characterization and properties of chitosan. **Biotechnology of Biopolymers**, v. 91, p. 48-53, 2011.

DE BRITTO, Douglas; DE RIZZO, Jackeline S.; ASSIS, Odilio BG. Effect of carboxymethylcellulose and plasticizer concentration on wetting and mechanical properties of cashew tree gum-based films. **International Journal of Polymer Analysis and Characterization**, v. 17, n. 4, p. 302-311, 2012.

DE MORAES, Mariana Agostini *et al.* Chitosan and alginate biopolymer membranes for remediation of contaminated water with herbicides. **Journal of Environmental Management**, v. 131, p. 222-227, 2013.

DE MOURA, Catarina Motta *et al.* Evaluation of molar weight and deacetylation degree of chitosan during chitin deacetylation reaction: used to produce biofilm. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 50, n. 4, p. 351-355, 2011.

DEVIA, Beatriz *et al.* New 3-deoxyanthocyanidins from leaves of *Arrabidaea chica*. **Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques**, v. 13, n. 2, p. 114-120, 2002.

DUMITRIU, Severian. Polysaccharides as biomaterials. **Polymeric Biomaterials**, v. 2, p. 1-61, 2001.

ELIADES, Theodore *et al.* Enamel surface roughness following debonding using two resin grinding methods. **The European Journal of Orthodontics**, v. 26, n. 3, p. 333-338, 2004.

ESPINOZA, Iris *et al.* Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 32, n. 10, p. 571-575, 2003.

GALVANO, Fabio *et al.* Cyanidins: metabolism and biological properties. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 15, n. 1, p. 2-11, 2004.

GOMBOTZ, Wayne R.; WEE, Siow Fong. Protein release from alginate matrices. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 194-205, 2012.

GONSALVES, Wanda C.; CHI, Angela C.; NEVILLE, Brad W. Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions. **American Family Physician**, v. 75, n. 4, p. 501-507, 2007a.

GONSALVES, Wanda C.; CHI, Angela C.; NEVILLE, Brad W. Common oral lesions: Part II. Masses and neoplasia. **American Family Physician**, v. 75, n. 4, p. 509-512, 2007b.

GOKTAS, Selda; DMYTRYK, John J.; MCFETRIDGE, Peter S. Biomechanical behavior of oral soft tissues. **Journal of Periodontology**, v. 82, n. 8, p. 1178-1186, 2011.

GROVER, Chloe N. *et al.* Crosslinking and composition influence the surface properties, mechanical stiffness and cell reactivity of collagen-based films. **Acta biomaterialia**, v. 8, n. 8, p. 3080-3090, 2012.

GUPTA, Babita; CHAURASIA, Urmi; CHAKRABORTY, Prithviraj. Design and development of oral transmucosal film for delivery of salbutamol sulphate. **Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, v. 2, n. 2, p. 118-129, 2014.

GYEDU-AKOTO, Esther *et al.* Physico-chemical properties of cashew tree gum. **African Journal of Food Science**, v. 2, n. 5, p. 060-064, 2008.

HASSLER, Randal A.; DOHERTY, Daniel H. Genetic engineering of polysaccharide structure: production of variants of xanthan gum in *Xanthomonas campestris*. **Biotechnology Progress**, v. 6, n. 3, p. 182-187, 1990.

HAUG, Arne; LARSEN, Bjørn; SMIDSRØD, Olav. Uronic acid sequence in alginate from different sources. **Carbohydrate Research**, v. 32, n. 2, p. 217-225, 1974.

HIGUCHI, Takeru. Mechanism of sustained action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 52, 1145-1149, 1963.

HOPFENBERG, Harold B. **Permeability of plastic films and coatings**. Plenum Press, New York, 482 p. 1974.

HUDECKI, Andrzej; KIRYCZYŃSKI, Gerard; ŁOS, Marek J. **Biomaterials, Definition, Overview**. In: **Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine**. Academic Press, p. 85-98. 2019.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Levantamento Sistemático da Produção Agrícola**. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/home/lspa/brasil> . Acesso em 26 de janeiro de 2022.

JEANES, A.; PITTSLEY, J. E.; SENTI, F. R. Polysaccharide B-1459: A new

hydrocolloid polyelectrolyte produced from glucose by bacterial fermentation. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 6, n. 21, p. S17-S17, 1962.

JIANG, Xuan; CHEN, Lirong; ZHONG, Wei. A new linear potentiometric titration method for the determination of deacetylation degree of chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 54, n. 4, p. 457-463, 2003.

JORGE, Michelle Pedroza *et al.* Clinical Safety Evaluation of an Herbal Gel Containing 2.5% *Arrabidaea chica* Verlot Standardized Extract. **Clinical Case Report Internetal**. v. 1201, n. 4, 2020.

JORGE, Michelle Pedroza. **Atividade cicatrizante do extrato bruto de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) verlot**. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. 145 p. 2008.

JOST, Verena *et al.* Influence of plasticiser on the barrier, mechanical and grease resistance properties of alginate cast films. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, p. 309-319, 2014.

KALKHORAN, Amir Hossein Zeinali *et al.* Synthesis and characterization of graphene-grafted gelatin nanocomposite hydrogels as emerging drug delivery systems. **Biomedical Physics & Engineering Express**, v. 4, n. 5, p. 055017, 2018.

KANG, Ji *et al.* Structural investigation of a glycoprotein from gum ghatti. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, n. 3, p. 749-758, 2012.

KANJICKAL, Deenu G.; LOPINA, Stephanie T. Modeling of drug release from polymeric delivery systems—a review. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 21, n. 5, 2004.

KARAPINAR, Gökay; ÜNÜR, Meral. Drugs used in the treatment of oral mucosal diseases. **7tepe Klinik Dergisi**, v. 15, n. 3, p. 366-373, 2019.

KATZBAUER, Barbara. Properties and applications of xanthan gum. **Polymer Degradation and Stability**, v. 59, n. 1-3, p. 81-84, 1998.

KAYGUSUZ, Hakan *et al.* Antimicrobial cerium ion-chitosan crosslinked alginate biopolymer films: A novel and potential wound dressing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 105, p. 1161-1165, 2017.

KHUTORYANSKIY, Vitaliy V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. **Macromolecular bioscience**, v. 11, n. 6, p. 748-764, 2011.

KICKELBICK, Guido (Ed.). **Hybrid materials: synthesis, characterization, and applications**. John Wiley & Sons, Austria, 2007.

KIM, SungKoo *et al.* Chitosan. In: **Cell Encapsulation Technology and Therapeutics**. Birkhäuser, Boston, MA, 1999. p. 151-172.

KIM, Yoseop *et al.* Effect of cross-linking on the performance of micelles as drug delivery carriers: a cell uptake study. **Biomacromolecules**, v. 13, n. 3, p. 814-825, 2012.

KIPCAK, Azmi Seyhun *et al.* Modeling and investigation of the swelling kinetics of

- acrylamide-sodium acrylate hydrogel. **Journal of Chemistry**, v. 2014, 2014.
- KISS, Lóránd *et al.* Kinetic analysis of the toxicity of pharmaceutical excipients Cremophor EL and RH40 on endothelial and epithelial cells. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 4, p. 1173-1181, 2013.
- KORSMEYER, Richard W. *et al.* Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25-35, 1983.
- KOVAČ-KAVČIČ, Marija; SKALERIČ, Uroš. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 29, n. 7, p. 331-335, 2000.
- KRUMOVA, Marina. *et al.* Effect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly (vinyl alcohol). **Polymer**, v. 41, n. 26, p. 9265-9272, 2000.
- KUMAR, Animesh *et al.* Cashew gum a versatile hydrophilic polymer: a review. **Current Drug Therapy**, v. 7, n. 1, p. 2-12, 2012.
- KUMAR, Majeti Ravi. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive and Functional Polymers**, v. 46, n. 1, p. 1-27, 2000.
- KUO, Catherine K.; MA, Peter X. Maintaining dimensions and mechanical properties of ionically crosslinked alginate hydrogel scaffolds in vitro. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 84, n. 4, p. 899-907, 2008.
- KUO, Shyh Ming *et al.* Evaluation of the ability of xanthan gum/gellan gum/hyaluronan hydrogel membranes to prevent the adhesion of postrepaired tendons. **Carbohydrate Polymers**, v. 114, p. 230-237, 2014.
- LANGER, Robert Samuel; PEPPAS, Nicholas. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. **Biomaterials**, v. 2, n. 4, p. 201-214, 1981.
- LAWRIE, Gwen *et al.* Interactions between alginate and chitosan biopolymers characterized using FTIR and XPS. **Biomacromolecules**, v. 8, n. 8, p. 2533-2541, 2007.
- LI, Shijie *et al.* Molecular modification of polysaccharides and resulting bioactivities. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 15, n. 2, p. 237-250, 2016.
- LIN, Huan Cai; CORBET, Esmond; LO, Edward Chin Man Oral mucosal lesions in adult Chinese. **Journal of Dental Research**, v. 80, n. 5, p. 1486-1490, 2001.
- LIU, Li *et al.* Kolliphor® HS 15 micelles for the delivery of coenzyme Q10: preparation, characterization, and stability. **Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 17, n. 3, p. 757-766, 2016.
- MACHADO, Adélio. A síntese verde: conceito e gênese. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, p. 43-48, 2011.

MACIEL, Jeanny S. *et al.* Formation of cashew gum thin films onto silicon wafers or amino-terminated surfaces and the immobilization of Concanavalin A on them. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 3, p. 522-529, 2007.

MACIEL, Jeanny S. *et al.* Reacetylated chitosan/cashew gum gel: Preliminary study for potential utilization as drug release matrix. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 99, n. 1, p. 326-334, 2006.

MADALENO, Emerson *et al.* Estudo do uso de plastificantes de fontes renovável em composições de PVC. **Polímeros**, v. 19, n. 4, p. 263-270, 2009.

MAFIOLETI, Luciano *et al.* Evaluation of the toxicity and antimicrobial activity of hydroethanolic extract of *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, n. 2, p. 576-582, 2013.

MALACRIDA, Cassia R.; MOTTA, Silvana da. Compostos fenólicos totais e antocianinas em suco de uva. **Food Science and Technology**, v. 25, n. 4, p. 659-664, 2005.

MARQUES, Jéssica S. *et al.* Removal of aqueous copper (II) by using crosslinked chitosan films. **Reactive and Functional Polymers**, v. 134, p. 31-39, 2019.

MARSHALL, John A. Measuring copper surface roughness for high speed applications. In: **Proc. IPC**. p. 1-6, 2015.

MARQUES, Margareth R.C.; LOEBENBERG, Raimar; ALMUKAINZI, May. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. **Dissolution Technologies**, v. 18, n. 3, p. 15-28, 2011.

MARQUES, Maria Rita; ALBUQUERQUE, Laurenia Maria; XAVIER-FILHO, José. Antimicrobial and insecticidal activities of cashew tree gum exudate. **Annals of Applied Biology**, v. 121, n. 2, p. 371-377, 1992.

MARTINS, Carla Silva; MORGADO, Daniella Lury; ASSIS, Odilio Benedito Garrido. Cashew gum-chitosan blended films: Spectral, mechanical and surface wetting evaluations. **Macromolecular Research**, v. 24, n. 8, p. 691-697, 2016.

MENG, Xin *et al.* Chitosan and alginate polyelectrolyte complex membranes and their properties for wound dressing application. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 21, n. 5, p. 1751-1759, 2010.

MIMA, Seiichi *et al.* Highly deacetylated chitosan and its properties. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 28, n. 6, p. 1909-1917, 1983.

MIRHOSSEINI, Hamed; AMID, Bahareh Tabatabaee. A review study on chemical composition and molecular structure of newly plant gum exudates and seed gums. **Food Research International**, v. 46, n. 1, p. 387-398, 2012.

MITCHELL, Jonh. The rheology of gels. **Journal of Texture Studies**, v. 11, n. 4, p. 315-337, 1980.

MOTHE, Cheila Gonçalves; RAO, Anandha. Rheological behavior of aqueous dispersions of cashew gum and gum arabic: effect of concentration and

blending. **Food Hydrocolloids**, v. 13, n. 6, p. 501-506, 1999.

MOTHÉ, Cheila G.; CORREIA, Denise Z. Rheological properties of cashew/xanthan gums blends in cashew juice. In: **3rd Int Symposium on Food Rheology and Structure, ETH**. 2003.

MOTTA, Liana. Azevedo; PIRES, Ana Luiza Resende; MORAES, Ângela Maria. CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA EM INICIAÇÃO CIENTÍFICA. 11. **Efeito da adição de diferentes concentrações de silpuran® 2130 A/B nas características de membranas de quitosana e alginato**. Campinas, 7 p. 2015.

MOURYA, Vishnukant; INAMDAR, Nazma; TIWARI, Ashutosh. Carboxymethyl chitosan and its applications. **Advanced Materials Letters**, v. 1, n. 1, p. 11-33, 2010.

MUZZARELLI, Ricardo A.A. Chitin. In: **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering 3**: 430-441, 1990.

NATARAJ, Divya *et al.* Crosslinked chitosan films with controllable properties for commercial applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1256-1264, 2018.

NARASHIMHAN, Balaji; MALLAPRAGADA, Surya; PEPPAS, Nicholas. **Release kinetics, data interpretation**, in: Encyclopedia of controlled drug delivery, Mathiowitz E. Ed., John Wiley and Sons, Inc, New York 1999.

NAYAK, Amit Kumar *et al.* Cashew gum in drug delivery applications. In: **Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications**. Academic Press, 2019. p. 263-283.

OLIVEIRA, Leilanne Marcia Nogueira. **Revestimento de gomas do cajueiro e gelana com extratos de plantas para aplicação em barra de fruta**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Departamento de Biotecnologia, Fortaleza, 120 p. 2019.

OPREA, Ana-Maria *et al.* Evaluation of the controlled release ability of theophylline from xanthan/chondroitin sulfate hydrogels. **Scientific Research**. 2013.

PACHECO, Murilo Santos *et al.* Silk fibroin/chitosan/alginate multilayer membranes as a system for controlled drug release in wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 152, p. 803-811, 2020.

PAN, Ying *et al.* Influences of metal ions crosslinked alginate-based coatings on thermal stability and fire resistance of cotton fabrics. **Carbohydrate Polymers**, v. 170, p. 133-139, 2017.

PAPANASTASIOU, Tasos; GEORGIU, Georgios; ALEXANDROU, Andreas N. **Viscous Fluid Flow**. CRC press, USA, 2021.

PATINO, Victor. **Plantas Cultivadas y Animales Domesticados en America Equinoccial**, Vol. 3. p. 352-360. Colômbia, 1967.

PAULA, Haroldo CB *et al.* Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with *Lippia sidoides* essential oil. **Materials Science and Engineering: C**, v. 31, n. 2, p. 173-178, 2011.

PAULA, Julia T. *et al.* Extraction of anthocyanins from *Arrabidaea chica* in fixed bed using CO₂ and CO₂/ethanol/water mixtures as solvents. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 81, p. 33-41, 2013.

PAULA, Regina CM; HEATLEY, Frank; BUDD, Peter M. Characterization of *Anacardium occidentale* exudate polysaccharide. **Polymer International**, v. 45, n. 1, p. 27-35, 1998.

PAWLICKA, A. *et al.* Dielectric behavior and FTIR studies of xanthan gum-based solid polymer electrolytes. **Electrochimica Acta**, v. 305, p. 232-239, 2019.

PINTO, Ana Paula de Sá; HOLANDA E SILVA, Kattya Giselle de; MANSUR, Claudia Regina Elias. Evaluation of the application of cashew gum as an excipient to produce tablets. **Polímeros**, v. 28, n. 4, p. 302-308, 2018.

PIRES, Ana Luiza Resende. *et al.* Towards wound dressings with improved properties: Effects of poly (dimethylsiloxane) on chitosan-alginate films loaded with thymol and beta-carotene. **Materials Science and Engineering: C**, v. 93, p. 595-605, 2018.

PIRES, Ana Luiza Resende *et al.* Flexible, dense and porous chitosan and alginate membranes containing the standardized extract of *Arrabidaea chica* Verlot for the treatment of skin lesions. **Materials Science and Engineering: C**, v. 112, p. 110869, 2020.

PIRES, Ana Luiza Resende. **Desenvolvimento de dispositivos flexíveis densos e porosos visando a liberação controlada de compostos bioativos extraídos de plantas para potencial aplicação em lesões de pele**. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, SP. 172 p. 2017.

PIRES, Ana Luiza Resende; MORAES, Ângela Maria. Improvement of the mechanical properties of chitosan-alginate wound dressings containing silver through the addition of a biocompatible silicone rubber. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 132, n. 12, p. 41686, 2015.

PRITHIVIRAJ, B. *et al.* Antifungal activity of anacardic acid, a naturally occurring derivative of salicylic acid. **Canadian Journal of Botany**, v. 75, n. 1, p. 207-211, 1997.

QUELEMES, Patrick V. *et al.* Development and antibacterial activity of cashew gum-based silver nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 3, p. 4969-4981, 2013.

RABELLO, Isabel Portela. **Desenvolvimento de membranas de gelatina para liberação controlada de fármacos em ulcerações de mucosa oral**. Tese (doutorado). Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, Campina Grande, PB. 94 p. 2017.

RAMADHANI, Nisrina; SHABIR, Mehwish; MCCONVILLE, Christopher. Preparation and characterisation of Kolliphor® P 188 and P 237 solid dispersion oral tablets containing the poorly water soluble drug disulfiram. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 475, n. 1-2, p. 514-522, 2014.

RASCHIP, Irina Elena *et al.* Development of antioxidant and antimicrobial xanthan-based cryogels with tuned porous morphology and controlled swelling features. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 156, p. 608-620, 2020.

RATNER, Buddy D. *et al.* **Biomaterials Science: an Introduction to Materials in Medicine**. 2nd ed. California. Elsevier, p. 867, 2004.

RAZAVI, Seyed Mohammad Ali; AMINI, Asad Mohammad; ZAHEDI, Younes. Characterisation of a new biodegradable edible film based on sage seed gum: Influence of plasticiser type and concentration. **Food Hydrocolloids**, v. 43, p. 290-298, 2015.

REMUÑÁN-LÓPEZ, Carmen *et al.* Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 55, n. 2-3, p. 143-152, 1998.

RHIM, Jong-Whan. Physical and mechanical properties of water-resistant sodium alginate films. **LWT-Food Science and Technology**, v. 37, n. 3, p. 323-330, 2004.

RIBEIRO, António J. *et al.* Gums' based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 147, p. 188-200, 2016.

RITGER, Philip L.; PEPPAS, Nikolaos A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, n. 1, p. 37-42, 1987.

RODRIGUES, Ana Paula *et al.* The influence of preparation conditions on the characteristics of chitosan-alginate dressings for skin lesions. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 109, n. 4, p. 2703-2710, 2008.

SÆTHER, Heidi Vogt *et al.* Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 74, n. 4, p. 813-821, 2008.

SAHA, Anuradha *et al.* Natural gums of plant origin as edible coatings for food industry applications. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 37, n. 8, p. 959-973, 2017.

SALEHI, Bahare *et al.* Plant-derived bioactives in oral mucosal lesions: a key emphasis to curcumin, lycopene, chamomile, aloe vera, green tea and coffee properties. **Biomolecules**, v. 9, n. 3, p. 106, 2019.

SALEHI, Sahar; BODDOHI, Soheil. New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. **Progress in Biomaterials**, v. 6, n. 4, p. 175-187, 2017.

SAMPAIO, Rita de Cássia Almeida *et al.* Thermal characterization of *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. dry extracts obtained by spray dryer. **Journal of**

Thermal Analysis and Calorimetry, v. 123, n. 3, p. 2469-2475, 2016.

SANKALIA, Mayur G. *et al.* Reversed chitosan–alginate polyelectrolyte complex for stability improvement of alpha-amylase: optimization and physicochemical characterization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, n. 2, p. 215-232, 2007.

SANKAR, Vidya *et al.* Local drug delivery for oral mucosal diseases: challenges and opportunities. **Oral Diseases**, v. 17, p. 73-84, 2011.

SARUBBO, Leonie Asfora *et al.* A goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) como sistema inovador de extração líquido-líquido. **Exacta**, v. 5, n. 1, p. 145-154, 2007.

SATISH, C. S.; SATISH, K. P.; SHIVAKUMAR, H. G. Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 68, n. 2, 2006.

SCHIRATO, Giuliana Viegas *et al.* O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, n. 1, p. 149-154, 2006.

ŞENEL, S. *et al.* Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 193, n. 2, p. 197-203, 2000.

SHI, Guoqi *et al.* Study on the preparation of chitosan–alginate complex membrane and the effects on adhesion and activation of endothelial cells. **Applied Surface Science**, v. 255, n. 2, p. 422-425, 2008.

SHILEDAR, Rewathi R.; TAGALPALLEWAR, Amol A.; KOKARE, Chandrakant R. Formulation and in vitro evaluation of xanthan gum-based bilayered mucoadhesive buccal patches of zolmitriptan. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, p. 1234-1242, 2014.

SIEPMANN, J.; GÖPFERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n. 2-3, p. 229-247, 2001.

SIMSEK-EGE, Fatma A.; BOND, Gillian M.; STRINGER, John. Polyelectrolyte complex formation between alginate and chitosan as a function of pH. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 88, n. 2, p. 346-351, 2003.

SINGH, Archana. *et al.* External stimuli response on a novel chitosan hydrogel crosslinked with formaldehyde. **Bulletin of Materials Science**, v. 29, n. 3, p. 233-238, 2006.

SINGH, Mahakpreet.; TIWARY, Anup. Kumar.; KAUR, Ripandeep. Investigations on interpolymer complexes of cationic guar gum and xanthan gum for formulation of bioadhesive films. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 2, p. 79, 2010.

SINGH, Pratiksha; BAISTHAKUR, Pankaj; YEMUL, Omprakash S. Synthesis, characterization and application of crosslinked alginate as green packaging

material. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. e03026, 2020.

SORLIER, Pierre *et al.* Relation between the degree of acetylation and the electrostatic properties of chitin and chitosan. **Biomacromolecules**, v. 2, n. 3, p. 765-772, 2001.

SZEKALSKA, Marta *et al.* Alginate Oligosaccharides Affect Mechanical Properties and Antifungal Activity of Alginate Buccal Films with Posaconazole. **Marine Drugs**, v. 17, n. 12, p. 692, 2019.

THOMAS, Noreen L.; WINDLE, A. H. A theory of case II diffusion. **Polymer**, v. 23, n. 4, p. 529-542, 1982.

THOMAS, Sabu; BALAKRISHNAN, Preetha; SREEKALA, Meyyarappallil Sadasivan (Ed.). **Fundamental Biomaterials: Ceramics**. Woodhead Publishing. United Kingdom, 475 p. 2018.

TIWARY, Ashok Kumar; RANA, Vikas. Cross-linked chitosan films: effect of cross-linking density on swelling parameters. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 4, p. 443-448, 2010.

TYLISZCZAK, Bożena *et al.* Sustainable production of chitosan. In: **Sustainable Production: Novel Trends in Energy, Environment and Material Systems**. Springer, Cham, p. 45-60, 2020.

URLACHER, Vlada.; NOBLE, Charles. Xanthan gum. In: **Thickening and Gelling Agents for Food**. Springer, Boston, MA, p. 284-311, 1997.

VANDELLI, Maria Angela *et al.* Gelatin microspheres crosslinked with D, L-glyceraldehyde as a potential drug delivery system: preparation, characterization, in vitro and in vivo studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 215, n. 1-2, p. 175-184, 2001.

VASCONCELOS, Artur C. *et al.* A scientific survey on 1550 cases of oral lesions diagnosed in a Brazilian referral center. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 89, n. 3, p. 1691-1697, 2017.

VERBEKEN, Dirk; DIERCKX, S.; DEWETTINCK, Koen. Exudate gums: occurrence, production, and applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 63, n. 1, p. 10-21, 2003.

VERMA, Devendra *et al.* Characterization of surface charge and mechanical properties of chitosan/alginate-based biomaterials. **Materials Science and Engineering: C**, v. 31, n. 8, p. 1741-1747, 2011.

VIEIRA, Melissa Gurgel Adeodato *et al.* Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. **European Polymer Journal**, v. 47, n. 3, p. 254-263, 2011(a).

VIEIRA, Rodrigo S. *et al.* Copper, mercury and chromium adsorption on natural and crosslinked chitosan films: an XPS investigation of mechanism. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 374, n. 1-3, p. 108-114, 2011(b).

WANG, Bing *et al.* Alginate-based composites for environmental applications: a critical review. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 49, n. 4, p. 318-356, 2019.

WANG, Lishan; KHOR, Eugene; LIM, Lee-Yong. Chitosan–alginate–CaCl₂ system for membrane coat application. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, n. 8, p. 1134-1142, 2001.

WASUPALLI, Geeta K.; VERMA, Devendra. Polysaccharides as biomaterials. In: **Fundamental Biomaterials: Polymers**. Woodhead Publishing, p. 37-70, 2018.

WESSELY, Isabelle D. *et al.* Dynamic porous organic polymers with tuneable crosslinking degree and porosity. **RSC Advances**, v. 11, n. 44, p. 27714-27719, 2021.

WHITCOMB, Patrick James; MACOSKO, C. W. Rheology of xanthan gum. **Journal of Rheology**, v. 22, n. 5, p. 493-505, 1978.

WILLIAMS, David Franklyn (Ed.). **Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials**. Elsevier Science Limited, England, 1987.

YAN, Xiaoliang; KHOR, Eugene; LIM, Lee-Yong. PEC films prepared from chitosan-alginate coacervates. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 48, n. 7, p. 941-946, 2000.

YALPANI, Manssur. **Polysaccharides: syntheses, modifications and structure/property relations**. Elsevier, Netherlands, 481 p. 2013.

YU, Tao; ANDREWS, Gavin P.; JONES, David S. Mucoadhesion and characterization of mucoadhesive properties. In: **Mucosal Delivery of Biopharmaceuticals**. Springer, Boston, MA, 2014. p. 35-58.

ZAGO, Patricia Maria Wiziack *et al.* Standardized *Arrabidaea chica* Extract Shows Cytoprotective Effects in Zoledronic Acid-Treated Fibroblasts and Osteoblasts. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, v. 12, p. 327, 2020.

ZARGAR, Vida; ASGHARI, Morteza; DASHTI, Amir. A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications. **ChemBioEng Reviews**, v. 2, n. 3, p. 204-226, 2015.

ZORN, Bettina *et al.* 3-Desoxyanthocyanidins from *Arrabidaea chica*. **Phytochemistry**, v. 56, n. 8, p. 831-835, 2001.

ZHU, Tonghe *et al.* Regulating preparation of functional alginate-chitosan three-dimensional scaffold for skin tissue engineering. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 8891, 2019.