



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - UFPB
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO
E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS
UFPB/UFRN/UFC/UFRPE



REBECCA RHUANNY TOLENTINO LIMEIRA

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E AVALIAÇÃO DOS
EFEITOS ANTIBACTERIANO, ANTIOXIDANTES E
CITOTÓXICOS DO EXSUDATO DE *Anacardium occidentale*
L. (GOMA DO CAJUEIRO): UM POSSÍVEL TRATAMENTO
PARA MUCOSITE ORAL**

JOÃO PESSOA - PB

2024

REBECCA RHUANNY TOLENTINO LIMEIRA

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIBACTERIANO, ANTIOXIDANTES E CITOTÓXICOS DO EXSUDATO DE *Anacardium occidentale* L. (GOMA DO CAJUEIRO): UM POSSÍVEL TRATAMENTO PARA MUCOSITE ORAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, como requisito para obtenção do título de Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

ORIENTADORA: Hilzeth de Luna Freire Pêsoa

JOÃO PESSOA - PB

2024

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L733c Limeira, Rebecca Rhuanny Tolentino.

Caracterização físico-química e avaliação dos efeitos antibacteriano, antioxidantes e citotóxicos do exsudato de *Anacardium occidentale* L. (goma do cajueiro) : um possível tratamento para mucosite oral / Rebecca Rhuanny Tolentino Limeira. - João Pessoa, 2024. 79 f. : il.

Orientação: Hilzeth de Luna Freire Pessoa.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. *Anacardium occidentale*. 2. Cajueiro. 3. Citotoxicidade. 4. Mucosa oral. 5. Atividades antibacterianas. I. Pessoa, Hilzeth de Luna Freire. II. Título.

UFPB/BC

CDU 634.573(043)

	UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)	
---	---	---

Ata da defesa da Tese de doutorado do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos de **REBECCA RHUANNY TOLENTINO LIMEIRA**, candidata ao título de "Doutor" em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos/UFPB.

1 Às quatorze horas (14:00) do dia vinte e oito de junho do ano de dois mil e vinte quatro
2 (28/06/2024), na sala virtual, reuniram-se em caráter de Solenidade pública os membros da
3 Comissão designada para examinar a **REBECCA RHUANNY TOLENTINO LIMEIRA**, candidata
4 ao Título de "Doutor" em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Foram
5 componentes da Banca Examinadora os Professores Doutores: Hilzeth de Luna Freire Pêssoa
6 (orientadora), Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz (examinadora interna), Abrahão Alves de
7 Oliveira Filho (examinador externo - UFCG), Vivyanne Falcão Silva da Nóbrega (examinadora
8 interna) e Sávio Benvindo Ferreira (examinador externo - UFCG). Dando início aos trabalhos a
9 presidente da banca, Prof^a. Dr^a. Hilzeth de Luna Freire Pêssoa, após declarar os objetivos da
10 reunião, apresentou a candidata, **REBECCA RHUANNY TOLENTINO LIMEIRA**, a quem
11 concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado
12 intitulado "**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E AVALIAÇÃO DOS EFEITOS**
13 **ANTIBACTERIANOS, ANTIOXIDANTES E CITOTÓXICOS DO EXSUDATO DE Anacardium**
14 **occidentale L. (GOMA DO CAJUEIRO): UM POSSÍVEL TRATAMENTO PARA MUCOSITE**
15 **ORAL**". Após discorrer sobre o referido tema durante cerca de cinquenta minutos, a candidata
16 foi arguida pelos examinadores na forma Regimental. Em seguida passou a comissão, em
17 caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o
18 conceito APROVADO. Em face da aprovação declarou a presidente achar-se a examinada,
19 **REBECCA RHUANNY TOLENTINO LIMEIRA**, legalmente habilitada a receber o Título de
20 "Doutor" em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, área Farmácia,
21 cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito, a expedição do
22 Diploma que a mesma faz jus. Os trabalhos foram encerrados determinando a leitura para fins
23 de aprovação e a lavratura da presente ata devidamente assinada por todos os membros da
24 Banca Examinadora.

João Pessoa, em 28 de Junho de 2024.

Prof^a. Dr^a. Hilzeth de Luna Freire Pêssoa (Presidente)

[Assinatura]

Prof^a. Dr^a. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz (Examinadora Interna)

[Assinatura]

Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho (Examinador Externo - UFCG)

[Assinatura]

Prof^a. Dr^a. Vivyanne Falcão Silva da Nóbrega (Examinadora Interna)

[Assinatura]

Prof. Dr. Sávio Benvindo Ferreira (Examinador Externo - UFCG)

Documento assinado digitalmente
 **SÁVIO BENVINDO FERREIRA**
 Data: 28/07/2024 13:50:05-0330
 Verifique em: <https://validador.in.gov.br>

Centro de Ciências da Saúde, Cidade Universitária
 Campus 1 - Castelo Branco
<http://www.ufpb.br/pos/ditm>
 e-mail: ditmufpb@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PARAÍBA

REITOR

Prof. Dr. Valdiney Veloso Gouveia

VICE-REITORA

Profa. Dra. Liana Filgueira Albuquerque

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Valdir de Andrade Braga

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. João Euclides Fernandes Braga

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Fabiano Gonzaga Rodrigues

**COORDENADORA LOCAL DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS**

Profa. Dra. Hilzeth de Luna Freire Pêssoa

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Valmir e Rubênia, e ao meu
Irmão Rhuan. Vocês são parte de mim, e eu
de vocês, e juntos construímos uma família.*

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, a quem entrego a minha vida. Sob as Suas bênçãos guio os meus passos e sob a Sua luz ilumino o meu caminho, e assim enfrento os desafios e ensinamentos dessa vida.

Aos meus pais, **Valmir Limeira de Souza e Rubênia Rúbia Tolentino Limeira**, por toda dedicação para me permitir estudar, pelas orações que me fortaleceram, e principalmente, pelo incentivo diário diante todas as dificuldades.

Ao meu irmão, **Walber Rhuan Tolentino Limeira**, pelo companheirismo e paciência de todos esses anos.

Ao meu noivo, **Alexandre Dantas Fernandes**, por ter sido fundamental na minha caminhada, por sempre acreditar e confiar no meu potencial, sendo o meu ombro amigo em meio às tribulações.

A professora e orientadora **Hilzeth de Luna Freire Pêsoa**, por todo aprendizado e crescimento proporcionados, pela paciência com o meu processo de aprendizagem. Obrigada por todo o incentivo e apoio na realização do doutorado, mesmo que em uma área diferente da minha formação, obrigada por ter acreditado em mim, e ter me conduzido nesta caminhada. Por ter sido fundamental para que chegasse até aqui!

Aos meus amigos e colegas de doutorado que dividiram comigo os desafios e as conquistas ao longo da caminhada.

Aos professores **Dra. Vivyanne Falcão Silva da Nóbrega, Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho, Dr. Sávio Benvindo Ferreira e Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz**, agradeço a disponibilidade em avaliar o meu trabalho e participarem da minha banca de defesa com contribuições importantes para a minha tese.

À equipe que compõe o LABETOX, em especial as técnicas Fabiana e Zilmara, pelas conversas e partilhas.

Ao Núcleo de Pesquisa e Processamento de Alimentos (NUPPA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), pela parceria e disponibilidade em coletar as amostras.

Ao Laboratório de Operações Unitárias do CTDR-UFPB, na pessoa do Técnico Henrique, pela disponibilidade em contribuir e liofilizar as amostras.

Aos técnicos do Laboratório de Tecnologia de Alimentos (LTA), especialmente Adriana e Diógenes por todo apoio, disponibilidade e ensinamentos transmitidos a mim.

À **Universidade Federal da Paraíba**, por ter proporcionado a minha formação acadêmica, desde a graduação.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos** pela oportunidade de um novo aprendizado.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos por todos os seus conhecimentos e experiências transmitidos.

Aos funcionários do DITM, Adriana e Juliana, pela disponibilidade e gentileza em todas as horas.

E por fim, a FAPESQ/PB pela concessão da bolsa de estudos.

A todos que estiveram presentes nesta etapa profissional e acadêmica da minha vida.

Muito Obrigada!

EPÍGRAFE

*“Tudo tem o seu tempo determinado e há
Tempo para todo propósito debaixo do céu.
Tempo de plantar e tempo de colher.”*

(Eclesiastes 3:1)

RESUMO

A mucosite oral (MO) é um efeito adverso agudo importante na cavidade oral em pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia. As lesões podem levar a uma diminuição considerável da qualidade de vida ocasionando dificuldade na alimentação, dor ou ardor ao engolir e podem representar uma porta de entrada para infecções oportunistas. A literatura científica descreve alguns tratamentos paliativos para a mucosite oral, entretanto eles não trazem grandes benefícios para a prevenção e/ou tratamento da doença. As plantas medicinais têm contribuído fortemente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas por meio de seus metabólitos secundários, dentre elas está a *Anacardium occidentale* L. que já tem evidenciado que a casca, as folhas e o óleo da casca são usados em preparações medicamentosas como anti-inflamatórios, e a goma tem sido usada recentemente tanto na indústria farmacêutica como na indústria alimentar e possui muitas propriedades farmacológicas já descritas, como atividade cicatrizante, antibacteriana, antifúngica, gastroprotetora, antidiarreica e antitumoral. Caracterizar e investigar as atividades antibacterianas, antioxidantes e citotóxicas do exsudato de *Anacardium occidentale* L. (goma do cajueiro) como um tratamento alternativo para mucosite oral. Foi realizado a caracterização físico-química, quanto a cor, odor, aspecto sólido, pH e viscosidade. E também foi analisado os açúcares totais, redutores e não-redutores presentes na goma do cajueiro. Foi realizada a triagem antibacteriana sobre linhagens Gram-positivas e Gram-negativas de importância clínica e coleção, determinou a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração bactericida mínima (CBM) frente às cepas selecionadas. Foi avaliado o uso combinado da goma do cajueiro com antibacterianos sintéticos, pelo método de disco de infusão. Posteriormente, avaliou a atividade da goma sobre a formação e na pré-formação de biofilmes. Foi determinada a atividade oxidante e antioxidante sobre hemoglobina humana. Amostras de sangue humano do tipo A, B e O foram submetidas à avaliação de citotoxicidade nas concentrações do extrato de 125µg/mL a 1000µg/mL frente aos ensaios de atividade hemolítica e anti-hemolítica. A goma do cajueiro apresentou uma CIM e CBM de 1000µg/mL para *Streptococcus mutans* de coleção ATCC25175 e *Pseudomonas aeruginosa* da coleção ATCC9027, com natureza bactericida. Foi possível identificar efeito sinérgico quando associado à azitromicina frente à cepa de *Pseudomonas aeruginosa* e efeito indiferente frente à *Streptococcus mutans*. Em relação ao biofilme, a goma do cajueiro reduziu a formação, mas não foi capaz de destruir o biofilme pré-formado. Não foi observada atividade oxidante da goma do cajueiro, mas no que se refere a sua atividade antioxidante, verificou-se que a goma foi capaz de reduzir em 59,7% o efeito do agente oxidante fenilhidrazina. Na atividade hemolítica, nas concentrações testadas, apresentou baixa atividade sobre os eritrócitos humanos do sistema ABO, e apresentou atividade anti-hemolítica, reduzindo 42,78% o grau de hemólise causado pela solução hipotônica no sangue tipo A, 62% no sangue tipo B e 49,96% no sangue O. Os dados encontrados demonstram que a goma do cajueiro é um candidato para possíveis aplicações terapêuticas frente à mucosite oral e seu perfil de toxicidade indica viabilidade para estudos futuros.

Palavras-chave: Cajueiro; Citotoxicidade; Mucosa oral.

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is an important acute adverse effect in the oral cavity in patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy. The lesions can lead to a considerable decrease in quality of life, causing difficulty in eating, pain or burning when swallowing and can represent a gateway for opportunistic infections. The scientific literature describes some palliative treatments for oral mucositis, however they do not bring great benefits for the prevention and/or treatment of the disease. Medicinal plants have strongly contributed to the development of new therapeutic strategies through their secondary metabolites, among them is *Anacardium occidentale* L., which has already shown that the bark, leaves and bark oil are used in medicinal preparations such as anti-inflammatory, and the gum has recently been used in both the pharmaceutical and food industries and has many pharmacological properties already described, such as healing, antibacterial, antifungal, gastroprotective, antidiarrheal and antitumor activity. To characterize and investigate the antibacterial, antioxidant and cytotoxic activities of *Anacardium occidentale* L. (cashew tree gum) exudate as an alternative possible for oral mucositis. The physical-chemical characterization was carried out regarding color, odor, solid appearance, pH and viscosity. The total, reducing and non-reducing sugars present in cashew tree gum were also analyzed. Antibacterial screening was carried out on Gram-positive and Gram-negative strains of clinical importance and collection, determining the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (CBM) against the selected strains. The combined use of cashew tree gum with synthetic antibacterials was evaluated using the infusion disc method. Subsequently, the activity of the gum on the formation and pre-formation of biofilms was evaluated. The oxidant and antioxidant activity on human hemoglobin was determined. Human blood samples of types A, B and O were subjected to cytotoxicity assessment at extract concentrations of 125µg/mL to 1000µg/mL against hemolytic and anti-hemolytic activity assays. Cashew tree gum presented an MIC and MBC of 1000µg/mL for *Streptococcus mutans* from the ATCC25175 collection and *Pseudomonas aeruginosa* from the ATCC9027 collection, with a bactericidal nature. It was possible to identify a synergistic effect when associated with azithromycin against the *Pseudomonas aeruginosa* strain and an indifferent effect against *Streptococcus mutans*. In relation to the biofilm, the cashew tree gum reduced the formation, but was not able to destroy the pre-formed biofilm. No oxidizing activity of the cashew tree gum was observed, but with regard to its antioxidant activity, it was found that the gum was able to reduce the effect of the oxidizing agent phenylhydrazine by 59.7%. In terms of hemolytic activity, at the concentrations tested, it presented low activity on human erythrocytes of the ABO system, and presented anti-hemolytic activity, reducing the degree of hemolysis caused by the hypotonic solution in type A blood by 42.78%, 62% in type B blood. and 49.96% in blood O. The data found demonstrate that cashew tree gum is a candidate for possible therapeutic applications against oral mucositis and its toxicity profile indicates feasibility for future studies.

Keywords: Cashew tree; Cytotoxicity; Oral mucosa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação da Mucosite Oral	20
Figura 2. Fotografia da árvore e goma do Cajueiro.....	24
Figura 3. Unidades monossacarídicas que compõe a goma do cajueiro.....	25
Figura 4. Fluxograma das etapas do processo de isolamento do Cajueiro.....	30
Figura 5. Goma Liofilizada.....	30
Figura 6. Análise de açúcares.....	32
Figura 7. Preparação de inóculo das cepas bacterianas.....	34
Figura 8. Determinação da Concentração Inibitória Mínima.....	36
Figura 9. Determinação da Concentração Bactericida Mínima.....	37
Figura 10. Estudo de associação com antibióticos licenciados.....	38
Figura 11. Avaliação do Potencial Oxidante.....	39
Figura 12. Avaliação do Potencial Antioxidante.....	40
Figura 13. Avaliação da citotoxicidade em eritrócitos humanos.....	41
Figura 14. Avaliação da fragilidade osmótica em eritrócitos humanos.....	42
Figura 15. Composição da goma de diferentes origens.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Linhagens bacterianas utilizadas para triagem e seleção.....	35
Tabela 2. Características físico-químicas da goma do cajueiro.....	43
Tabela 3. Triagem das cepas bacterianas.....	46
Tabela 4. Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	47
Tabela 5. Concentração Bactericida Mínima (CBM).....	48
Tabela 6. Halo de inibição com antibacterianos sintéticos.....	50
Tabela 7. Efeito da associação com antibacterianos sintéticos.....	51
Tabela 8. Efeito da goma cajueiro na formação e pré-formação do biofilme.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Avaliação do potencial oxidante em diferentes concentrações.....	54
Gráfico 2. Avaliação do potencial antioxidante em diferentes concentrações.....	54
Gráfico 3. Avaliação hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo A. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100).....	56
Gráfico 4. Avaliação hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo B. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100).....	57
Gráfico 5. Avaliação hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo O. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100).....	57
Gráfico 6. Avaliação anti-hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo A. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100).....	60
Gráfico 7. Avaliação anti-hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo B. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100).....	60
Gráfico 8. Avaliação anti-hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo O. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100).....	61

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	American Type Culture Collection
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CBM	Concentração Bactericida Mínima
DMSO	Dimetilsulfóxido
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
GC	Goma do Cajueiro
MO	Mucosite Oral
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
IpeFarm	Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos
LABETOX	Laboratório de Ensaios Toxicológicos
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
NUPPA	Núcleo de Pesquisa e Processamento de Alimentos
MICROLAB	Laboratório de Microbiologia
CTDR	Centro de Tecnologia e Desenvolvimento Regional
OMS	Organização Mundial de Saúde
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
UFC	Unidade Formadora de Colônias
mL	Mililitro
µg	Micrograma
µL	Microlitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
HCl	Ácido Clorídrico
NaOH	Hidróxido de Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
metHB	Metahemoglobina
UI	Unidade Internacional
pH	Potencial Hidrogeniônico
CuSO₄	Sulfato de cobre II
AT	Açúcares Totais
AR	Açúcares Redutores
ANR	Açúcares Não-Redutores

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
	2.1 MUCOSITE ORAL.....	19
	2.2 TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL.....	20
	2.3 PLANTAS MEDICINAIS COMO FONTE DE MEDICAMENTOS.....	21
	2.4 <i>Anacardium occidentale</i> L.....	22
	2.5 GOMA DO CAJUEIRO.....	23
	2.6 IMPORTÂNCIA DAS GOMAS.....	26
	2.7 TOXICIDADE DE PRODUTO NATURAL CANDIDATO A MEDICAMENTO.....	27
3	OBJETIVOS.....	28
	3.1 OBJETIVO GERAL.....	28
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
	4.1 ÁREA DE ESTUDO E LOCALIZAÇÃO DOS TESTES EXPERIMENTAIS... ..	29
	4.2 MATERIAL BOTÂNICO.....	29
	4.2.1 Material Vegetal.....	29
	4.2.2 Extração e Liofilização.....	29
	4.3 ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DA GOMA DO CAJUEIRO.....	30
	4.4 DETERMINAÇÃO DOS AÇÚCARES.....	31
	4.4.1 Açúcares Totais (AT).....	31
	4.4.2 Açúcares Redutores (AR).....	33
	4.4.3 Açúcares Não Redutores (ANR).....	33
	4.5 SUBSTÂNCIAS.....	33
	4.5.1 Meio de Cultura.....	33
	4.5.2 Produto Teste.....	34
	4.6 SUSPENSÃO BACTERIANA.....	34
	4.7 TRIAGEM ANTIBACTERIANA.....	34
	4.8 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM).....	35
	4.9 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA (CBM). ..	36
	4.10 ASSOCIAÇÃO COM ANTIBIÓTICOS LICENCIADOS.....	37
	4.11 AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA SOBRE BIOFILMES.....	38

4.12	OBTENÇÃO DE ERITRÓCITOS HUMANOS.....	38
4.15	AVALIAÇÃO DO POTENCIAL OXIDANTE E ANTIOXIDANTE.....	39
4.13	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HEMOLÍTICA.....	40
4.14	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-HEMOLÍTICA.....	41
4.16	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
5.1	CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....	43
5.2	DETERMINAÇÃO DOS AÇÚCARES.....	44
5.3	DETERMINAÇÃO DAS LINHAGENS BACTERINAS.....	45
5.4	AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO.....	46
5.5	AVALIAÇÃO COM ANTIBACTERIANOS SINTÉTICOS.....	50
5.6	ATIVIDADE ANTIBIOFILME.....	52
5.7	DETERMINAÇÃO DO POTENCIAL OXIDANTE E ANTIOXIDANTE.....	53
5.8	ATIVIDADE HEMOLÍTICA DA GOMA DO CAJUEIRO EM ERITRÓCITOS HUMANOS.....	56
5.9	ATIVIDADE ANTI-HEMOLÍTICA DA GOMA DO CAJUEIRO.....	59
6	CONCLUSÃO	64
	REFERÊNCIAS	65
	ANEXO A. ARTIGO PUBLICADO.....	79
	ANEXO B. ARTIGO PUBLICADO.....	80

1. INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma lesão inflamatória da mucosa induzida por drogas citotóxicas administradas durante o tratamento oncológico e/ou irradiação na região de cabeça e pescoço (Redman *et al.*, 2022). Esta condição é considerada um dos efeitos colaterais mais frequentes, debilitante e limitador para a terapia antineoplásica e seu quadro inflamatório gera dor e desconforto, com prejuízo da fala, deglutição e alimentação (Docimo *et al.*, 2022; Alqahtani; Khan, 2022).

A literatura científica descreve alguns tratamentos paliativos para a mucosite oral e incluem cuidados com a higiene oral (Do Nascimento *et al.*, 2023), bochechos com soluções antissépticas e agentes antimicrobianos para evitar infecções secundárias (Avelino *et al.*, 2020), uso de anti-inflamatórios (Vitale *et al.*, 2017), analgésicos tópicos e sistêmicos para alívio da dor (Ritwik, 2020), antioxidantes tópicos (Carreón-Burciaga, 2018), agentes de proteção e revestimento da mucosa com vitaminas do complexo B (Proc *et al.*, 2020) e crioterapia (Do Nascimento *et al.*, 2023).

Um estudo de metanálise evidenciou que a utilização da laserterapia de baixa potência e de soluções para bochecho a base de antimicrobianos, especialmente digluconato de clorexidina a 0,12%, são eficazes para o tratamento da mucosite oral (Moody *et al.*, 2021). Porém, a eficácia de outros fármacos, com ação anti-inflamatória, analgésica e cicatrizante, por exemplo, ainda não foi estabelecida, impulsionando o desenvolvimento de investigações que colaborem para o avanço do conhecimento científico nessa área (Limeira *et al.*, 2023).

Nesse contexto, as plantas medicinais têm contribuído fortemente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas por meio de seus metabólitos secundários (Newman; Cragg, 2020). Estes são conhecidos por atuar de forma direta ou indireta no organismo, podendo inibir ou ativar importantes alvos moleculares e celulares, constituindo uma ajuda nos cuidados primários de saúde e um complemento terapêutico. Para isso, deve haver garantia de segurança em relação a efeitos tóxicos e conhecimentos sobre efeitos secundários, interações, contra-indicações e mutagenicidade (Feyaerts *et al.*, 2020).

E dentre as importantes plantas medicinais, destaca-se a *Anacardium occidentale* L., popularmente conhecida como o cajueiro, está é considerada uma planta de grande valor medicinal, originária do Brasil, encontrada principalmente em

climas tropicais e subtropicais, e do seu gênero é a única espécie cultivada comercialmente (Rizaludin *et al.*, 2021). No nordeste brasileiro, os extratos das folhas, das cascas, das raízes, assim como a castanha de caju e o exsudato (goma) do cajueiro são amplamente utilizados na medicina tradicional para o tratamento de várias doenças (Novaes, 2021).

Em estudos com extratos da casca do caule do cajueiro tem-se relatado efeito hipoglicemiante (Jaiswal *et al.*, 2016), antioxidante e anti-inflamatória (Souza *et al.*, 2017), atividade antimicrobiana (Araruna *et al.*, 2020), anti-hipertensiva (Nayak *et al.*, 2019); já para a casca e o fruto há relatos de eficácia sobre no tratamento da gastrite e diarreia (Palheta *et al.*, 2017), além de atividade anticancerígena (Amorim *et al.*, 2019) e potencial cicatrizante de feridas (Limeira *et al.*, 2022).

Já a goma do cajueiro (GC) foi estudada frente à periodontite induzida na formulação de um gel, e o estudo sugeriu que a GC pode ser um componente com efeito positivo em formulações odontológica, em especial nas utilizadas no tratamento da periodontite (Souza Filho *et al.*, 2018). Outro estudo avaliou a GC como protetora para mucosite intestinal induzida por 5-fluoracil em camundongos, e os autores concluíram que a goma do cajueiro foi capaz de reverter a mucosite intestinal, indicando uma diminuição do estresse oxidativo (De Miranda *et al.*, 2019).

Além disso, a literatura aponta que a goma do cajueiro tem sido extensivamente estudada devido a sua ampla disponibilidade, flexibilidade para modificação, caráter hidrofílico, baixo custo, biocompatibilidade, biodegradabilidade, potencial farmacêutico e aplicações biomédicas (Padilha *et al.*, 2020).

Diante disso, com o intuito de atrelar o potencial tecnológico da goma do cajueiro e a sua eficácia farmacológica, bem como a avaliação por novas terapias derivadas de plantas medicinais, corroborou para a realização do presente estudo, a fim de avaliar a atividade antibacteriana, antioxidante e citotóxica da goma extraída da *Anacardium occidentale* L. através de análise *in vitro* como um possível tratamento para mucosite oral.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 MUCOSITE ORAL

A mucosite oral são lesões inflamatórias da mucosa oral que se manifestam em pacientes oncológicos no período de 7 a 10 dias após o tratamento (Gerhard *et al.*, 2017; Spezzia *et al.*, 2020). As lesões podem afetar não só a mucosa oral, mas todo o trato digestivo (Alves, 2021). Inicialmente as lesões surgem como leves eritemas na mucosa não queratinizada e evoluem a úlceras de sintomatologia extremamente dolorosa, e variam de acordo com o grau de severidade (Jesus *et al.*, 2017).

É considerada a mais severa complicação não hematológica da terapia do câncer (Cicchelli *et al.*, 2017). Pode comprometer funções como a fala e deglutição, o que diminui a qualidade de vida dos pacientes e pode tornar-se um fator limitante no tratamento oncológico (Jesus *et al.*, 2017; Mello *et al.*, 2020). Ocorre em cerca de 40 a 80% dos pacientes tratados com quimioterapia e em praticamente todos submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço (Cicchelli *et al.*, 2017).

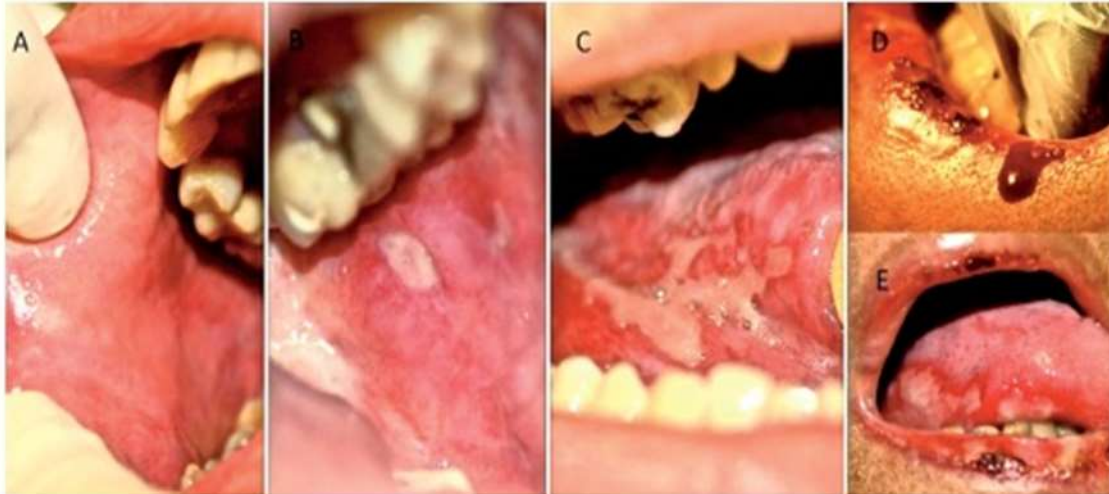
O surgimento e a duração dos episódios de mucosite estão diretamente relacionados ao nível de higiene oral, idade, condições clínicas bucais, exposição ao álcool e tabaco, uso de próteses dentárias, consumo de alimentos ácidos ou condimentados, estadiamento clínico da neoplasia e presença de morbididades (Senel *et al.*, 2021).

Este processo é reiniciado a cada novo tratamento oncológico em diferentes locais da mucosa com manifestações clínicas próprias. Acredita-se que o mecanismo de surgimento da mucosite induzida seja semelhante na radioterapia e quimioterapia (Sonis, 2013). O alvo primário da quimio e radioterapia são as células neoplásicas que apresentam alta atividade mitótica. As células epiteliais da mucosa oral apresentam essa mesma característica, sendo também lesionadas (Sonis, 2013). A mucosite oral não acomete somente o epitélio, mas todo o tecido conjuntivo (camada submucosa) em um processo que progride em cinco fases (Sonis, 2004, 2007, 2009, 2013).

Diversas escalas têm sido propostas para classificação e graduação das lesões. A mais utilizada é a definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1979), onde estão preconizados critérios como presença de eritema e ulceração, dor local e capacidade de deglutição. As lesões são classificadas (graus 0, I, II, III, IV) a

partir da ausência de lesões até a impossibilidade de alimentação pelo paciente (Daugélaite *et al.*, 2019; Hong *et al.*, 2019), conforme apresentado na figura 1.

Figura 1. Classificação da Mucosite Oral segundo OMS



Legenda: A (ausência de lesão – grau 0); B (presença de eritema – grau I); C (presença de eritema e úlceras – grau II); D (presença de úlceras e sangramento – grau III); E (presença de necrose e sangramento – grau IV).

Fonte: OMS (1979)

2.2 TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

A ausência de um protocolo ideal para o tratamento da mucosite oral aponta para necessidade de mais estudos que avaliem o efeito de possíveis intervenções alternativas (Marques *et al.*, 2020), pois as medidas utilizadas se baseiam em cuidados paliativos como boa higiene oral, uso de colutório oral, anti-inflamatórios e prevenção de infecções secundárias (Oliveira *et al.*, 2018).

Alguns estudos, como medida preventiva, têm documentado o uso do laser de baixa potência, pelo fato deste possuir mecanismos de ação biológica capaz de interferir nas fases da mucosite (Hong *et al.*, 2019) e a crioterapia, pelo uso de baixas temperaturas na mucosa oral, capaz de reduzir a severidade e o tempo da manifestação clínica das lesões (Oliveira, 2021).

Como controle químico, o digluconato de clorexidina a 0,12% é considerado padrão-ouro na linhagem dos antissépticos bucais (Nogueira *et al.*, 2020). Além da efetiva ação da clorexidina no biofilme dental, o seu uso também é indicado para mucosite oral, pois atua na redução da severidade das lesões, proporcionando mais conforto e evitando infecções secundárias (Pereira *et al.*, 2022).

Porém, o uso da clorexidina por períodos prolongados é contraindicado, por induzir efeitos colaterais como descoloração dos dentes, descamação da mucosa,

alteração do paladar e sabor desagradável (Pereira *et al.*, 2020). Por esse motivo, ainda há a necessidade de encontrar um produto alternativo que apresente a mesma propriedade e que possa ser utilizado por períodos mais longos.

2.3 PLANTAS MEDICINAIS COMO FONTE DE MEDICAMENTOS

A utilização de plantas medicinais com o objetivo de tratar, curar e prevenir doenças caracteriza-se como uma prática ancestral utilizada até os dias atuais (Ferreira *et al.*, 2019). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1998), 80% da população mundial faz uso de plantas medicinais para suprir necessidades de cuidados médicos na atenção primária (Rodrigues, 2018).

Há evidências do uso de plantas medicinais durante a época dos homens primitivos. Enquanto buscavam plantas para sua subsistência, eles descobriram espécies com propriedades tóxicas ou medicinais, iniciando assim um processo de sistematização empírica pelos seres vivos, de acordo com o uso que poderiam fazer dessas plantas. Essa tradição tem sido transmitida e incorporada ao longo das gerações até os dias de hoje (Amaral *et al.*, 2019).

Até o século XIX, o uso terapêutico era principalmente baseado em plantas e extratos derivados de vegetais, como demonstrado nas Farmacopeias da época. Portanto, as plantas e seus extratos eram os principais componentes dos remédios, que apresentavam pouca distinção em relação aos medicamentos utilizados na medicina popular (Ferreira *et al.*, 2019).

Os medicamentos derivados de plantas medicinais, fitoterápicos, consistem em misturas complexas de diferentes componentes químicos que produzem efeitos diversos. Esses efeitos podem ser explicados pela sua interdependência única, quando vários princípios químicos ativos interagem em diferentes locais de ação, em diferentes órgãos e tecidos, resultando em efeitos aditivos, antagônicos e/ou sinérgicos (Trivella *et al.*, 2020). Porém, essas plantas produzem princípios ativos não apenas por variação genética, mas também de acordo com estímulos ambientais como clima, origem geográfica, época de colheita, forma de cultivo, uso de fertilizantes químicos e nutrição mineral (Martins *et al.*, 2019).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) descreve os fitoterápicos como todo medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas

ativas vegetais e relata que estes necessitam ser caracterizados quanto à eficácia e riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização e documentações tecno-científicas produzidas a partir de estudos clínicos e não clínicos (Brasil, 2014).

Atualmente, as plantas têm representado uma fonte valiosa de produtos para manutenção da saúde humana, havendo um aumento no interesse por produtos naturais, especialmente nos últimos anos. Diante disso, a literatura aponta que a seleção de plantas a partir de informações da medicina tradicional ou popular pode conduzir à descoberta de moléculas promissoras, ou seja, os fitoterápicos, portanto, constituem uma alternativa de tratamento de diversas doenças (Martins *et al.*, 2019).

2.4 *Anacardium occidentale* L.

Anacardium occidentale L., popularmente conhecido como cajueiro, é um membro da família Anacardiaceae, uma planta tropical do Brasil. É amplamente cultivada na Índia e no leste da África. Produz um pseudofruto suculento, fibroso e comestível (Novaes, 2021). O cajueiro (pseudofruto, casca e folhas) é utilizado na medicina tradicional, com efeitos terapêuticos descritos na literatura como anti-inflamatório e suas atividades contra células carcinogênicas (Hasnain *et al.*, 2018). As folhas, o pseudofruto e a casca possuem polifenólicos, principalmente taninos que podem atuar como antibiótico natural (Botrel *et al.*, 2017).

Os componentes majoritários presentes em extratos obtidos de plantas da família Anacardiaceae são: triterpenos, bi-flavonoides e lipídeos fenólicos. Estudos fitoquímicos de *A. occidentale* L. mostraram que a planta se caracteriza pela presença de taninos condensados abundantes na casca, folhas, no pedúnculo frutífero e no tegumento da castanha, sendo esses os principais responsáveis pelas ações farmacológicas observadas (Rizaludin *et al.*, 2021).

Os taninos são encontrados em muitas outras frutas, sendo caracterizados como compostos fenólicos de alto peso molecular, que precipitam proteínas, incluindo proteínas salivares da cavidade oral (D' almeida *et al.*, 2017; Araújo, 2018). A análise fitoquímica, especificamente da casca de *A. occidentale* L., revelou não apenas a presença de taninos, bem como de: açúcares redutores, ácidos orgânicos

e fenóis (Vilar *et al.*, 2016; Fyfe *et al.*, 2020).

Em relação à medicina popular, *A. occidentale* L. é utilizada para diversos fins terapêuticos como: alívio da dor de dente, anti-inflamatório para a gengiva e garganta, bronquites, artrites, cólicas intestinais, icterícia, contra diabetes, asma e até mesmo usado como afrodisíaco (Silva-Luz *et al.*, 2020). Diversos estudos demonstram que as folhas do cajueiro apresentam potencial para produção de compostos bioativos (Borges *et al.*, 2021). Alguns estudos apontam que o extrato etanólico (70%) de folhas de *Anacardium occidentale* L. apresentam compostos taninos, flavonoides, triterpenos, cumarinas e saponinas (Alvarenga *et al.*, 2021).

Vários trabalhos já relatam uma diversidade de propriedades farmacológicas da *Anacardium occidentale* L. evidenciando que a casca, as folhas e o óleo da casca são usados em preparações medicamentosas como anti-inflamatórios e adstringentes, objetivando o tratamento da diarreia (Chikezie, 2011). Em estudos com extratos da casca do caule do cajueiro tem-se relatado efeito hipoglicemiante (Jaiswal *et al.*, 2016), antioxidante e anti-inflamatória (Souza *et al.*, 2017), atividade antimicrobiana (Silva *et al.*, 2007), anti-hipertensiva (Tchikaya *et al.*, 2011); já para a casca e o fruto há relatos de eficácia sobre no tratamento da gastrite, diarreia e feridas (Palheta *et al.*, 2017), além de atividade anticancerígena (Okonkwo *et al.*, 2010). E para a castanha do caju foram relatadas atividades anti-inflamatórias e potencial cicatrizante de feridas (Limeira; Medeiros; Pessôa, 2022).

2.5 GOMA DO CAJUEIRO

A goma do cajueiro é um exsudato da espécie *Anacardiaceae*, originária do nordeste do Brasil (Martins *et al.*, 2019). Pode ser obtida naturalmente ou por incisões no tronco e ramos da árvore apresentando-se como resina de coloração amarelada-amarronzado e solúvel em água (Magalhães *et al.*, 2019) (Figura 2).

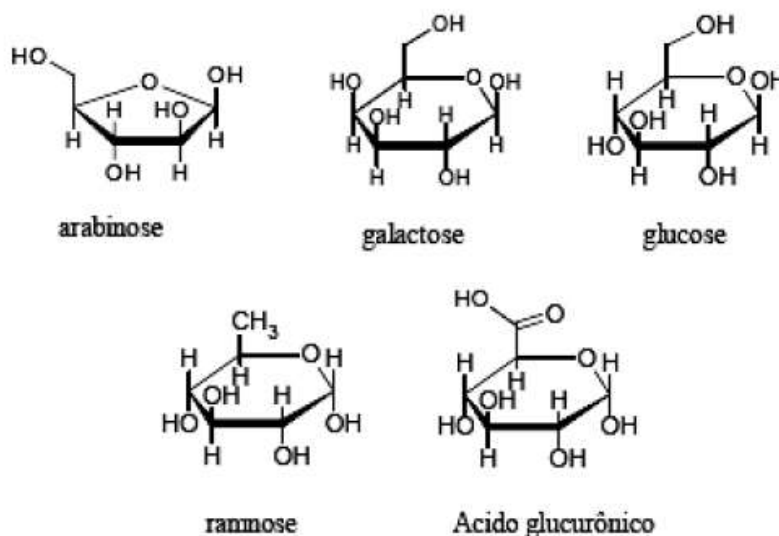
Figura 2. Fotografia da árvore do Cajueiro^a e exsudato (goma) do Cajueiro^{b,c,d}



Fonte: Dados da Pesquisa (2023)

A goma produzida pelo tronco do cajueiro é considerada um heteropolissacarídeo complexo, composto por ramnose (7%), arabinose (14%), xilose (1%), galactose (61%), glicose (8%), ácido glucurônico (5%), galacturônico (1%) e anacárdico (1%) e 2% de resíduos de açúcares (Figura 3), que podem estar associados à sua atividade antimicrobiana (Marques *et al.*, 1992). A quantidade de cada um dos monossacarídeos presentes na GC varia de acordo com a região geográfica de ocorrência da planta (Quelemes *et al.*, 2017). Esse heteropolissacarídeo forma uma solução de baixa viscosidade e é precipitado por solventes orgânicos polares como o etanol (Nayak *et al.*, 2019).

Figura 3: Unidades monossacarídicas que compõe a goma do cajueiro.



Fonte: Cunha (2007).

Estudos realizados abrangendo árvores provenientes de países como Índia, Nova Guiné e também árvores originárias de dois estados brasileiros (Ceará e Piauí), comprovam que a porcentagem de monossacarídeos pode variar de acordo com a idade da árvore, localização geográfica, a sazonalidade a qual a planta é submetida, a época de extração e o tempo de exsudação (Cunha *et al.*, 2020). Ou seja, a quantidade de cada um dos monossacarídeos presentes na goma do cajueiro varia de acordo com a região geográfica de ocorrência da planta (Quelemes *et al.*, 2017).

A área cultivada com cajueiro, segundo o IBGE, em 2020 era de 710.404 hectares. A produção média de goma/planta/ano é de 700g, essa quantidade pode ainda ser aumentada em casos de injúria na planta. Tomando em consideração que o adensamento médio é de 100 plantas/hectare a possibilidade de produção da goma/ano seria de 50.000 toneladas, quantidade muito superior à importada de goma arábica, por exemplo, em 2008 (6.700 toneladas). Seria uma forma de agregar valor à cajucultura, desde que existisse mercado para a goma (Wattanathorn *et al.*, 2019; Onoja *et al.*, 2019).

A goma do cajueiro vem tomando grande impulso por múltiplas e lucrativas possibilidades de industrialização (Süntar, 2020; Pires *et al.*, 2020; Oderinlo *et al.*, 2021), tendo potencial de uso para as indústrias farmacêutica, cosmética e alimentícia, representando um uso alternativo e não-convencional, mas também pelo

seu potencial em inúmeras utilidades comerciais, tais como: fabricação de cola para papel, estabilização da espuma da cerveja, clarificação de sucos, conservação do sabor nos alimentos industrializados e retardo no descongelamento, afim de evitar a formação de cristais de açúcar. Atualmente, seu maior uso tem sido na indústria farmacêutica, participando na fabricação de cápsulas e comprimidos, agindo como aglutinante de seus componentes (Sudjaroen *et al.*, 2018).

Dessa forma, além de possuir essa vasta utilização industrial (Cotabarren *et al.*, 2020), como na indústria alimentar (Oliveira *et al.*, 2019), na medicina popular o exsudato (goma do cajueiro) apresenta também vastas aplicações, tais como anti-inflamatória (Baptista *et al.*, 2020), antibacteriana (Quelemes *et al.*, 2017), cicatrizante de feridas (Nweke *et al.*, 2019), antisséptica (Tafinta *et al.*, 2020), antidiabética (Jaiswal *et al.*, 2017; Olotu *et al.*, 2017), inibidor da enzima acetilcolinesterase (Oliveira Barbosa *et al.*, 2021), antimicrobiana (Hassan *et al.*, 2019), antifúngica (Tafinta *et al.*, 2020), gastroprotetora (Monteiro *et al.*, 2020), antidiarreica (Omolaso *et al.*, 2018) e antitumoral (Duangjan *et al.*, 2021).

2.6 IMPORTÂNCIA DAS GOMAS

As gomas são polissacarídeos produzidos pelas células epiteliais das plantas quando o córtex é agredido por injúria física ou ataque microbiano. Em outros casos a produção da goma exsudada é um mecanismo de defesa destas plantas que crescem em áreas semiáridas (Duangjan *et al.*, 2021). Consistem em múltiplas unidades de açúcares, interligados por ligações glicosídicas, para formar um polímero com longa cadeia e alta massa molecular (Rana *et al.*, 2011).

O termo “goma” é usado para descrever um grupo de polissacarídeos que ocorre naturalmente e vem sendo difundido em aplicações industriais devido à sua capacidade de formar gel, tornar as soluções mais viscosas ou estabilizar sistemas de emulsões (Martinetti *et al.*, 2014). As gomas são consideradas substâncias inodoras, insípidas, não tóxicas, amorfas, com propriedades coloidais, com funções espessantes, gelificantes, emulsificantes, estabilizantes e aglutinantes (Barros *et al.*, 2019).

Atualmente um vasto leque de seguimentos industriais vem mostrando interesse nas gomas, em especial na goma do cajueiro, não só por ter custo mais baixo quando comparado à goma arábica, podendo ser utilizada como um substituto

para esta goma (Licá *et al.*, 2018), mas também pelo seu potencial em inúmeras utilidades comerciais, tais como: fabricação de cola para papel, estabilização da espuma da cerveja, clarificação de sucos, conservação do sabor nos alimentos industrializados e retardo no descongelamento, afim de evitar a formação de cristais de açúcar. Atualmente, seu maior uso tem sido na indústria farmacêutica, participando na fabricação de cápsulas e comprimidos, agindo como aglutinante de seus componentes (Quelemes *et al.*, 2017).

2.7 TOXICIDADE DE PRODUTO NATURAL CANDIDATO A MEDICAMENTO

As atividades de pesquisa na área de medicamentos têm passado por constante evolução. A descoberta e isolamento de substâncias e o potencial bioativo molecular contam com um arsenal de testes pré-clínicos e clínicos, envolvendo experimentos que buscam alcançar os padrões de segurança e eficácia exigidos para os fins comerciais farmacêuticos (Santos; Vale; Costa, 2017).

Os estudos de toxicidade de produtos naturais são imprescindíveis para garantir o uso seguro desses produtos pela população, além de serem requisitos para o registro de comercialização pelas agências reguladoras. Por maior que sejam as vantagens tecnológicas e farmacológica ou química de uma substância, caso apresente efeitos tóxicos diretos ou indiretos significativos ao homem seu uso será expressamente contraindicado. (Rodrigues Filho, 2017).

Por isso, estudos de toxicidade aguda são importantes para avaliar os possíveis efeitos tóxicos de uma substância a partir de uma exposição única e pontual. Devido à questão ética animal, estudos *in vitro* vem sendo encorajados para substituir ou reduzir o número de animais utilizados em pesquisa. Estudos toxicológicos *in vitro* também são alternativas seguras para demonstrar a segurança de uma substância (Quelemes, *et al.*, 2017).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar as propriedades físico-químicas e investigar as atividades antibacterianas, antioxidantes e citotóxicas do exsudato de *Anacardium occidentale* L. (goma do cajueiro) como possível tratamento para mucosite oral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Coletar, extrair e purificar a goma do cajueiro;
2. Caracterizar as propriedades físico-químicas;
3. Determinar os açúcares totais, açúcares redutores e os açúcares não-redutores;
4. Realizar triagem das bactérias;
5. Avaliar o efeito antibacteriano, quantificando sua Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM);
6. Descrever o efeito da associação com antibacterianos sintéticos;
7. Aferir o efeito antibiofilme pela ação produzida da substância em estudo;
8. Avaliar a atividade oxidante e antioxidante sobre hemoglobina humana;
9. Demonstrar o potencial citotóxico através da atividade hemolítica em eritrócitos humanos dos tipos sanguíneos A, B e O;
10. Investigar o efeito anti-hemolítico da goma do cajueiro em células sanguíneas humanas.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ÁREA DE ESTUDO E LOCALIZAÇÃO DOS TESTES EXPERIMENTAIS

Todo trabalho experimental foi realizado no Laboratório de Ensaio Toxicológicos (LABETOX) no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM) no campus I da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), o mesmo possui a infraestrutura e todos os equipamentos necessários para a realização dos estudos antibacterianos e toxicológicos experimentais *in vitro*.

4.2 MATERIAL BOTÂNICO

4.2.1 Material Vegetal

O exsudato de *Anacardium occidentale* L. (goma do cajueiro) foram coletadas na cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil, na seguinte localização geográfica (7°09'55" S, 34°48'52") no Núcleo de Pesquisa e Processamento de Alimentos (NUPPA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), no mês de maio de 2023, durante o período da manhã. A coleta foi realizada com o auxílio de uma faca para a separação do exsudato do caule da planta. Não foram necessárias técnicas para estimular a produção do exsudato, como por exemplo, inserções em seu tronco, uma vez que esse foi coletado no período da exsudação natural da resina. A exsicata da *Anacardium occidentale* L. está depositada no Herbário do Departamento de Biologia da UFPB sob número 63941.

4.2.2 Extração e Liofilização

A goma do cajueiro (GC) foi purificada como um sal de sódio utilizando método descrito por Rinaudo e Millas (1991) modificado por Rodrigues, De Paula e Costa, 1993. A goma do cajueiro foi triturada e dissolvida em água destilada gerando uma solução de 4%(m/v) e após a dissolução total, a solução foi filtrada.

O último passo consistiu na secagem por liofilização, que foi realizado em parceria com o Laboratório de Operações Unitárias do Centro de Tecnologia e Desenvolvimento Regional (CTDR) (Figura 4 e 5).

Figura 4: Fluxograma das etapas do processo de isolamento do polímero do cajueiro



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Figura 5. Goma Liofilizada



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

4.3 ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DA GOMA DO CAJUEIRO

Após o processo de extração e liofilização, a goma de cajueiro obtida passou por uma série de análises físico-químicas para a devida caracterização, abrangendo a avaliação da cor, odor, aspecto sólido, pH e viscosidade.

O pH da solução aquosa contendo 1% da goma de cajueiro foi mensurado em medidor de pH digital com eletrodo de vidro completamente submerso na solução e

a viscosidade, por sua vez, foi avaliada empregando um viscosímetro digital de Brookfield, com a rotação ajustada para 100rpm, de acordo com a metodologia de Becker *et al.* (2001).

4.4 QUANTIFICAÇÃO DOS AÇÚCARES

Os açúcares são carboidratos, e os carboidratos são classificados de acordo com suas características químicas. Os carboidratos simples são os monossacarídeos como a frutose, a glicose e a galactose; já os carboidratos complexos, são compostos por dois ou mais monossacarídeos ligados entre si, podendo ser dissacarídeos (>2 monossacarídeos), oligossacarídeos (de 3-10 monossacarídeos) e polissacarídeos (>10 monossacarídeos). Pode-se citar como exemplos de dissacarídeos: a sacarose, a maltose e a lactose; o amido e a celulose como exemplos de polissacarídeos (Santos, Mól, 2013; Bruice, 2014; Santos, Gemmer, Oliveira, 2016)

No Brasil, a metodologia oficial para a determinação de açúcares, é o método titulométrico de oxirredução de Lane-Eynon, descrito pelo Instituto Adolfo Lutz (2008) e pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2005). Neste método, os açúcares sofrem hidrólise em meio ácido, dissociando os dissacarídeos em seus monossacarídeos, que reagem com íons cúpricos do licor de Fehling, reduzindo-os a íons cuprosos, sob a ação de temperatura elevada em meio alcalino. Os açúcares sofrem oxidação quando reagem com íons cúpricos, o Cu II é reduzido a Cu I, formando então um precipitado de coloração avermelhada do óxido cuproso (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 1986). Esta metodologia foi desenvolvida em parceria com o Laboratório de Tecnologia de Alimentos (LTA) do Centro de Tecnologia (CT) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

4.4.1 Açúcares Totais (AT)

A quantidade de açúcares totais (AT) foi determinada através do método de Lane-Eynon (Consecana, 2015). Para a determinação de açúcares totais da goma do cajueiro, pesou 5g da amostra liofilizada em um béquer, anotou-se o peso, adicionou água destilada até completar o volume de 200mL, homogeneizou, filtrou a amostra a vácuo e adicionou 10 de HCl (Ácido clorídrico). Em seguida, colocou o filtrado em banho-maria por 20minutos a 70°C. Após o tempo de aquecimento,

aguardou a amostra esfriar, verificou o pH, e neutralizou a amostra com NaOH (Hidróxido de sódio) a 40%, até atingir um pH 7,0, adicionou a amostra em uma bureta.

Em um Erlenmeyer pipetou-se 5mL solução de Fehling A (contendo CuSO_4) e 5mL de Fehling B (contendo Tartarato duplo de sódio e potássio) e adicionou 40mL de água destilada. O ensaio foi realizado em triplicata.

Montou-se a estrutura para titulação junto com a chapa de aquecimento (Figura 6a), quando iniciou a fervura (ebulição), começou-se a gotejar a solução da bureta no Erlenmeyer preparado anteriormente com as soluções de Fehling, até o início do descoramento, adicionou 1 gota de azul de metileno a 1% como indicador e completou a titulação até a coloração vermelho-tijolo (Figura 6b). Anotou o volume gasto para a realização do cálculo (Instituto Adolfo Lutz, 2008):

$$\% \text{Áçúcares totais} = \frac{(F \times C \times 100)}{(P \times V)}$$

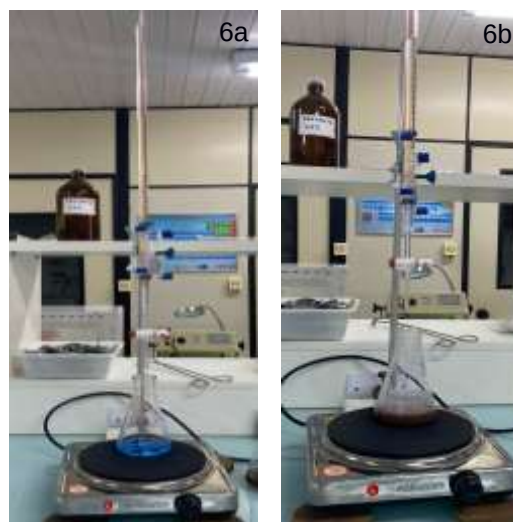
Onde: F = Fator do licor de Fehling (0,0285)

C = Capacidade volumétrica do balão utilizado (200mL)

P = Peso da amostra

V = Volume gasto na titulação

Figura 6. Análise de açúcares



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

4.4.2 Açúcares Redutores (AR)

Os valores de açúcares redutores (AR) foram obtidos pelo método de Lane-Eynon (Consecana, 2015). Na determinação de açúcares redutores da goma do cajueiro, pesou 10g da amostra liofilizada em um béquer, anotou-se o peso, adicionou água destilada até completar o volume de 250mL, homogeneizou, filtrou a amostra a vácuo, posteriormente, verificou o pH do filtrado e neutralizou com NaOH, até atingir um pH 7,0, adicionou o filtrado em uma bureta.

No Erlenmeyer pipetou-se 5mL solução de Fehling A (contendo CuSO_4) e 5mL de Fehling B (contendo Tartarato duplo de sódio e potássio) e adicionou 40mL de água destilada. O ensaio foi realizado em triplicata.

Montou-se a estrutura para titulação junto com a chapa de aquecimento (Figura 6a), quando iniciou a fervura, começou-se a gotejar a solução da bureta até o início do descoramento, adicionou 1 gota de azul de metileno a 1% como indicador e completou a titulação até a coloração vermelho-tijolo (Figura 6b). Anotou o volume gasto para a realização do cálculo (Instituto Adolfo Lutz, 2008):

$$\% \text{Açúcares redutores} = \frac{(F \times C \times 100)}{(P \times V)}$$

Onde: F = Fator do licor de Fehling (0,0285)

C = Capacidade volumétrica do balão utilizado (250mL)

P = Peso da amostra

V = Volume gasto na titulação

4.4.3 Açúcares Não-Redutores (ANR)

Para esta determinação foi utilizado os resultados das análises anteriores, empregando o seguinte cálculo (Lutz, 2008):

$$\% \text{Açúcares não-redutores} = \text{Açúcares totais} - \text{Açúcares redutores}$$

4.5 SUBSTÂNCIAS

4.5.1 Meio de Cultura

O meio de cultura utilizado nos ensaios para avaliação da atividade

antibacteriana foi o meio líquido BHI – HIMEDIA®, preparado de acordo com as instruções do fabricante.

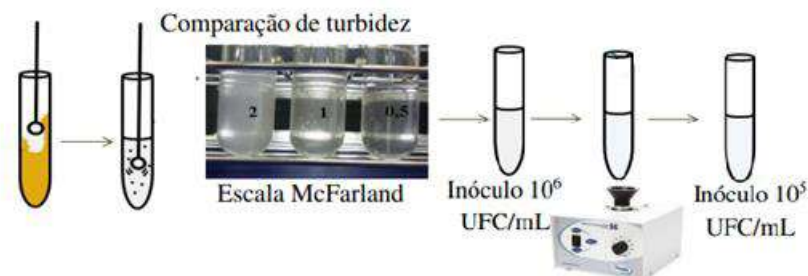
4.5.2 Produto teste

O produto teste foi pesado e preparado imediatamente antes do uso através de solubilização em dimetilsulfóxido (DMSO) a 10% e Tween 80 a 2%, completando-se o volume final com água destilada esterilizada (q.s.p.) de forma a se obter uma concentração final de 10mg/mL.

4.7 SUSPENSÃO BACTERIANA

A obtenção do inóculo, colônias obtidas de repiques recentes, mantidas em meio *Brain Heart Infusion* (BHI), foram suspensas em solução de NaCl 0,9% estéril e ajustadas de acordo com o padrão 0,5 de McFarland para obtenção de $1,5 \times 10^5$ unidades formadoras de colônias UFC/mL (Freire *et al.*, 2014), conforme visto na figura 7.

Figura 7. Preparação de inóculo das cepas bacterianas



Fonte: Sousa (2022, p. 48)

4.6 TRIAGEM ANTIBACTERIANA

Para determinar as linhagens bacterianas utilizadas neste estudo, foram testadas dez (10) cepas que faz parte da flora endógena normal da cavidade oral (Thomas *et al.*, 2017), incluindo bactérias Gram-Positivas e Gram-Negativas, e que pode infectar as áreas onde a integridade da mucosa está comprometida (Sampaio-Maia *et al.*, 2016), sendo assim, a triagem foi realizada com cepas de coleção *American Typing Culture Collection* (ATCC) e clínica, como descritas na Tabela 1.

TABELA 1 - Linhagens bacterianas utilizadas para triagem e seleção

Cepas Bacterianas	Coleção	Linhagem
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	Gram-positiva
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA ATCC 29212	Gram-positiva
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	Gram-positiva
<i>Streptococcus mitis</i>	ATCC 903	Gram-positiva
<i>Streptococcus mutans</i>	Clínica*	Gram-positiva
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175	Gram-positiva
<i>Streptococcus oralis</i>	ATCC 10557	Gram-positiva
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	ATCC 15912	Gram-positiva
<i>Streptococcus sanguinis</i>	ATCC 15300	Gram-positiva
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	ATCC 9027	Gram-negativa

Legenda: ATCC = American Typing Culture Collection. *=Obtido da Clínica de Microbiologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Na realização da triagem das bactérias, foram distribuídos em uma placa de 96 poços 100µL de caldo BHI e 100µL do produto teste na concentração de 1000µg/mL. Em seguida, foi adicionado 10µL das suspensões das dez cepas bacterianas ($1,5 \times 10^5$ UFC/mL) em cada poço, e as placas foram incubadas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 24h. Após a incubação, foram adicionados 20µL de resazurina sódica (Sigma-Aldrich®), e as bactérias que seguiram para o estudo foram aquelas que não evidenciaram crescimento bacteriano.

Concomitantemente, foi realizado controle de viabilidade das cepas ensaiadas (100µL de meio BHI e 10µL do inóculo de cada cepa). E para verificar a interferência ou não dos agentes emulsificantes, empregados na diluição da goma do cajueiro, nos resultados, foi feito um controle no qual foi colocado nas cavidades 100 µL do meio BHI, DMSO (10%), Tween 80 (2%) e 10µL da suspensão. Um controle de esterilidade do meio também foi realizado, onde foi colocado apenas 100µL do BHI em cavidades sem a suspensão bacteriana.

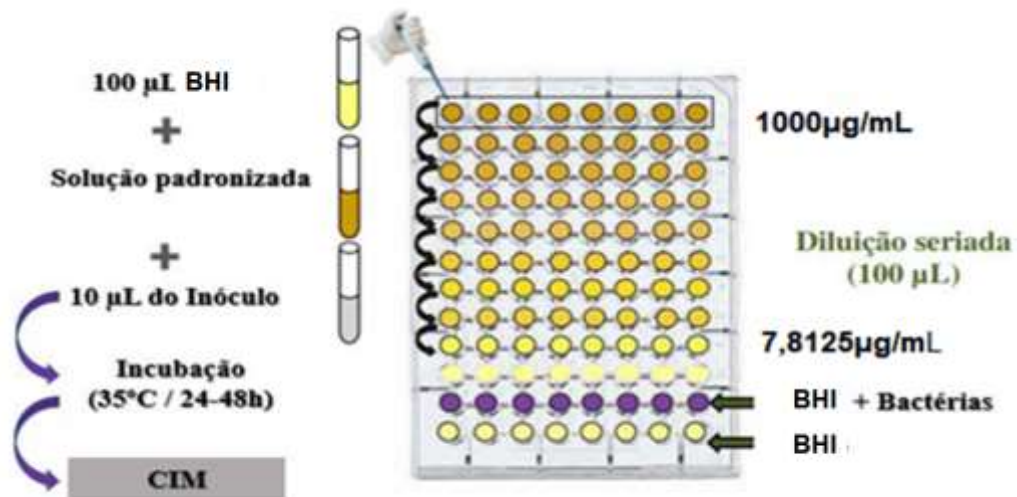
4.8 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM)

A CIM do produto teste foi determinada utilizando a técnica da microdiluição em caldo e placa para cultura de células, contendo 96 poços. Foram distribuídos 100µL de caldo BHI nos poços para microdiluição, e 100µL do produto teste foram dispensados nas cavidades com diluição seriada a uma razão de dois, dos quais foram obtidas concentrações de 1000 µg/mL a 7,825µg/mL. Por fim, foi adicionado 10µL das suspensões das cepas bacterianas ($1,5 \times 10^5$ UFC/mL) determinadas na triagem. O ensaio foi realizado em triplicata. As placas foram incubadas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$

por 24h. Também foram realizados os controles de viabilidade das cepas, esterilidade do meio de cultura e diluentes, em paralelo (CLSI, 2015).

Após o tempo de incubação, foram adicionados 20µL de resazurina sódica (Sigma-Aldrich®), na concentração de 0,01%(p/v). As placas foram novamente incubadas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 20min, para posterior leitura dos ensaios, observando a mudança de coloração nos poços de azul para rosa, o que indica crescimento bacteriano. A CIM para o produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento do microrganismo e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador de crescimento (Elshikh *et al.*, 2016) (Figura 8).

Figura 8. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)



Fonte: Adaptado de Sousa (2022).

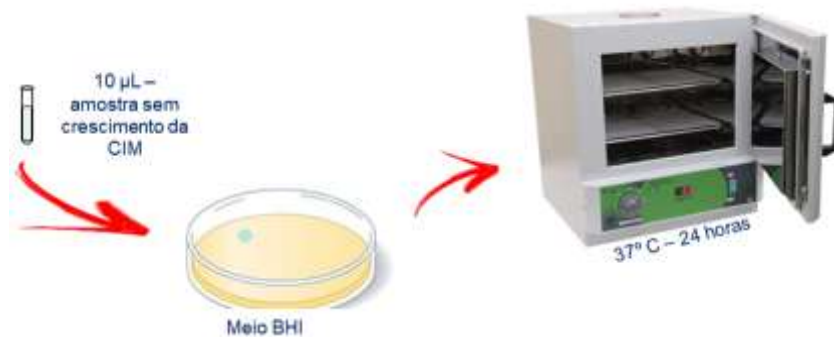
A susceptibilidade das espécies bacterianas no estudo das substâncias testes foi interpretado e considerado conforme os seguintes critérios: 50-500 µg/mL= forte/ótima atividade antibacteriana; 600-1500 µg/mL = moderada atividade; > acima de 1500 µg/mL = fraca atividade ou produto inativo (Sartoratto *et al.*, 2004; Houghton *et al.*, 2007).

4.9 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA (CBM)

Para determinar a Concentração Bactericida Mínima, uma alíquota de 10µL da amostra que não apresentou crescimento, durante a determinação da CIM, foi plaqueada em meio BHI – HIMEDIA® em placa de petri na ausência do produto teste e em seguida incubadas a 37°C por 24h (Figura 9). O composto pode ser

considerado bactericida ou bacteriostático de acordo com sua CBM, que deve ser, respectivamente, igual ou duas vezes maior que a CIM ou a CBM ser maior que duas vezes a CIM (Hafidh *et al.*, 2011).

Figura 9. Determinação da Concentração Bactericida Mínima

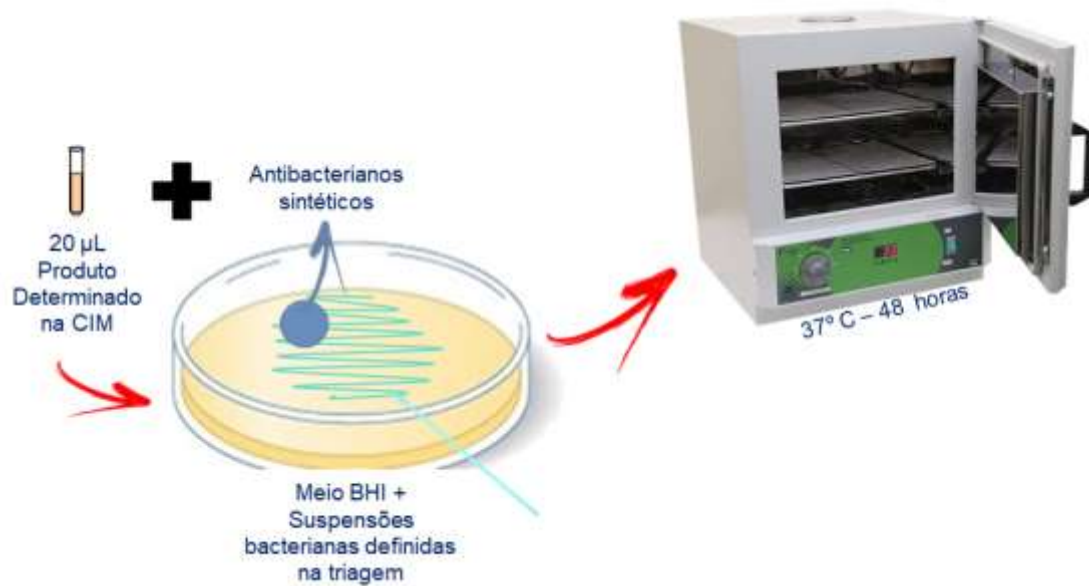


Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

4.10 ASSOCIAÇÃO COM ANTIBACTERIANOS SINTÉTICOS

O efeito da associação do produto teste com antibacterianos sintéticos foi determinada pelo método de difusão em meio sólido utilizando discos de papel de filtro em placa de petri. Em placas contendo meio de cultura BHI, com auxílio de um *swab* estéril coletou-se uma amostra no tubo das suspensões bacterianas, e esta inoculação foi feita em forma de estrias na superfície do BHI e os discos contendo os antibióticos sintéticos foram embebidos com 20µL do produto teste determinado na CIM e colocados com auxílio de uma pinça estéril para evitar contaminação. Todos os discos foram pressionados suavemente para o contato total com a superfície do BH e as placas foram incubadas. Após a incubação das placas a 37°C por 48h foi observada a interferência do produto teste sobre o efeito dos antibióticos nas linhagens bacterianas (Figura 10). A partir do resultado obtido foi calculado e comparado o tamanho do halo de inibição do antibiótico com o halo de inibição do antibiótico combinado com o produto teste, considerando: efeito sinérgico quando o halo da combinação maior, já quando o halo da combinação é igual ao halo do antibiótico considera-se o efeito indiferente e quando o halo é menor o efeito é antagônico (Oliveira *et al.*, 2006).

Figura 10. Estudo de associação com antibacterianos sintéticos



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

4.11 AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA SOBRE BIOFILMES

Para avaliar o efeito do produto teste sobre bactérias em biofilme uniespécie, suspensões bacterianas das diferentes espécies foram preparadas como descrito no item 4.5. Em placas de 96 poços foram adicionados 100µL de meio de cultura, 100µL do produto teste determinado na CIM e 10µL do inóculo de cada linhagem isoladamente. As placas foram incubadas a 37°C por 48h. Decorrido este tempo o meio de cultura foi retirado, as bactérias do biofilme foram dispersas em NaCl 0,9% e plaqueadas. Também foi avaliado o efeito do produto teste sobre biofilmes uniespécie pré-formados, ou seja, foram colocados 100µL de meio de cultura e 10µL do inóculo de cada linhagem, a placa foi incubada a 37°C por 24h, após esse tempo, foram adicionados 100µL do produto teste na concentração determinado na CIM e em seguida a placa foi novamente incubada a 37°C por 24h, e passou pelo mesmo processo já supracitado com o biofilme na presença do produto teste. A partir disso, foi determinado e comparado o número de Unidade Formada de Colônias (UFC/mL) de crescimento livre no biofilme na presença e na ausência do produto teste (Graziano *et al.*, 2015).

4.12 OBTENÇÃO DE ERITRÓCITOS HUMANOS

Os eritrócitos humanos (A, B, O), todos Rh + (positivo), foram obtidos na

Unidade Transfusional do Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB, a partir de bolsas de sangue com prazo para uso em transfusões sanguíneas vencido (sangue a ser descartado). A manipulação e o descarte do sangue foram realizados de acordo com as Normas de Segurança seguidas pela referida Unidade.

4.13 AVALIAÇÃO DO POTENCIAL OXIDANTE E ANTIOXIDANTE

O potencial oxidante foi avaliado sobre uma suspensão de eritrócitos humanos (tipo O) a 30% em PBS (11,35g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 24,36g Na_2HPO_4 e 7,18g NaCl para 1L; pH 7,4) suplementado com glicose (200mg/dL; pH 7,6). Em seguida, a solução do produto teste, nas concentrações utilizadas nos experimentos, foram adicionadas a 2mL da suspensão de eritrócitos e incubados por um período de 1 hora sob agitação lenta e constante (100rpm) a $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Decorrido o tempo preconizado, as amostras foram centrifugadas a 3000rpm durante 5 minutos e a porcentagem de metahemoglobina (metHb) em relação a hemoglobina (Hb) total foi quantificada por espectrofotometria a 630nm e 540nm, respectivamente. A porcentagem de metHb formada foi comparada com os valores obtidos para a fenilhidrazina (PH), um comprovado agente oxidante (Arbos *et al.*, 2008) (Figura 11).

Figura 11. Avaliação do Potencial Oxidante sobre a Hemoglobina Humana



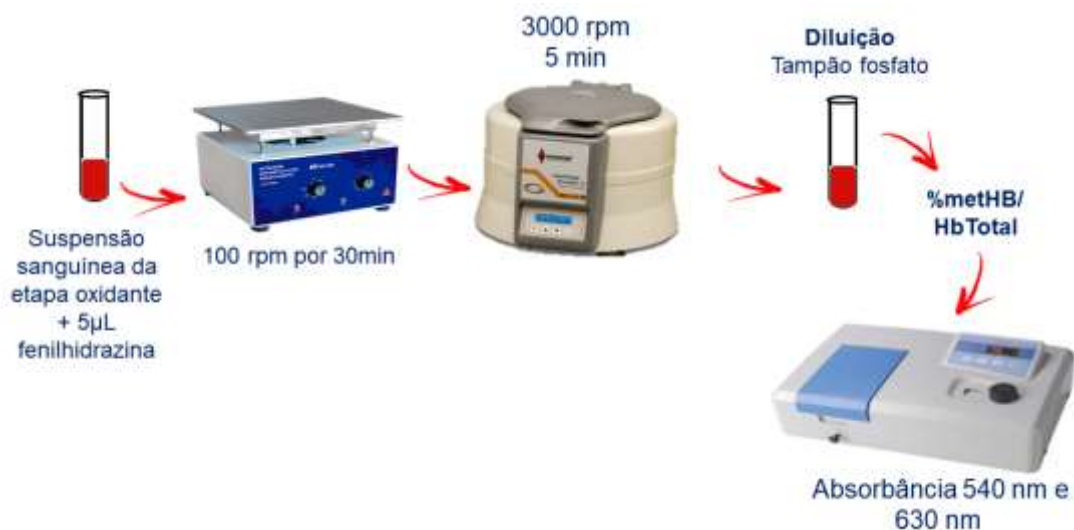
Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Já o potencial antioxidante foi avaliado adicionando-se 1mmol/L do agente oxidante fenilhidrazina às amostras da etapa anterior. As soluções foram aeradas e mantidas sob agitação lenta e constante (100rpm) por mais 30 minutos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Após este período, as amostras foram centrifugadas a 3000rpm durante 5 minutos,

diluídas em tampão fosfato (9g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 5,7g KH_2PO_4 para 1L) e a porcentagem de metHb em relação a Hb total foi quantificada por espectrofotometria a 630nm e 540nm, respectivamente (Figura 12).

Segundo Camargo *et al.* (2007), valores de metHb entre 1,9 e 3,8% são considerados normais, enquanto que valores acima de 4% considera-se elevados. A porcentagem de metHb formada foi comparada com os valores obtidos para a solução de ácido ascórbico 1000 $\mu\text{g/mL}$, um comprovado agente antioxidante. Os experimentos foram realizados em triplicata e o resultado expresso em % de formação de metahemoglobina (metHB) em função da hemoglobina (%Hb) (Arbos *et al.*, 2008).

Figura 12. Avaliação do Potencial Antioxidante sobre a Hemoglobina Humana



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

4.14 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HEMOLÍTICA

Alíquotas de sangue humano (tipos A, B e O) foram misturadas com NaCl a 0,9% (1:30) e centrifugadas a 2500rpm por 5min. Após repetir este procedimento duas vezes, o sedimento da última centrifugação foi ressuspensos em NaCl a 0,9% para produzir uma suspensão de hemácias a 0,5% livre de leucócitos e plaquetas. Em seguida, 2mL de suspensões de hemácias foram tratadas com o produto teste, nas concentrações de 50, 100, 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$. As amostras foram incubadas por 1h a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e mantidas em agitação lenta e contínua (100rpm). Posteriormente, foram centrifugadas a 2500rpm por 5 min.

A hemólise foi quantificada por espectrofotometria no comprimento de onda de absorvância máxima (540nm), como mostra a figura 13. Uma suspensão de hemácias foi utilizada como controle negativo (0% hemólise) e outra suspensão de hemácias com Triton X-100 a 1% foi usada como controle positivo (100% hemólise) (Rangel *et al.*, 1997). Cada teste foi realizado em triplicata e os dados foram expressos em porcentagens de hemólise que representam a média aritmética de três medidas, e a atividade hemolítica foi expressa pela fórmula seguinte:

$$\text{Atividade hemolítica (\%)} = \frac{(Aa - As) \times 100}{(Ac - As)}$$

Onde: Aa= Absorbância da Amostra

As= Absorbância do Solvente

Ac = Absorbância do Controle Positivo

A lise de hemácias foi avaliada e expressa em porcentagem (potencial hemolítico) e classificada como baixa, quando os valores estão entre 0 e 40%, moderada, quando estão entre 40 e 80%, e alta, acima de 80% (Rangel *et al.*, 1997).

Figura 13. Avaliação da citotoxicidade em eritrócitos humanos



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

4.15 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-HEMOLÍTICA

A avaliação da atividade anti-hemolítica dos eritrócitos humanos foi realizada com uma suspensão de eritrócitos a 0,5%. As soluções contendo concentrações diferentes (125, 250, 500, 750 e 1000 µg/mL) da goma de cajueiro, foram incubadas

em tubos contendo 2 mL de uma suspensão de eritrócitos por 1h a 22 ± 2 °C. Decorrido este tempo, as preparações foram centrifugadas a 2500 rpm por 5 minutos e o sobrenadante foi descartado.

Os eritrócitos foram ressuspensos em solução hipotônica de cloreto de sódio 0,24% e agitadas a 100 rpm, por uma hora a 22 ± 2 °C. Após este período, as amostras foram centrifugadas a 2500 rpm por 5 minutos e a hemólise foi quantificada por espectrofotometria em comprimento de onda de 540 nm (Dacie; Lewis, 2001). Foi realizado o controle negativo (suspensão de eritrócitos sem adição da goma do cajueiro - 0 % de hemólise) e o controle positivo (suspensão de eritrócitos acrescida da solução hipotônica - 100 % de hemólise) (Figura 14). Os testes foram realizados em triplicata e expressos como uma porcentagem que representa a média aritmética das três medidas.

Figura 14. Avaliação da fragilidade osmótica em eritrócitos humanos



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

4.16 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os experimentos foram realizados em triplicata e expressos em porcentagens a média aritmética de três medidas. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste *t* pareado. Os testes foram realizados no software GraphPadPrism (versão 4.0 para Windows). As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A goma do cajueiro tem sido utilizada desde os primórdios pelos habitantes locais para fins múltiplos e tem sido extensivamente estudada por sua ampla disponibilidade, por ser um polímero hidrofílico no processo de encapsulamento de ativos de interesse às indústrias alimentícias, cosméticas e farmacêuticas (Martins *et al.*, 2019). Na presente pesquisa a goma de cajueiro foi caracterizada quanto às propriedades físico-químicas, quantificada quanto aos açúcares totais, redutores e não redutores, e analisada com relação a sua atividade antibacteriana de forma isolada e associada com antibacterianos sintéticos. Além disso, a goma do cajueiro também foi avaliada quanto a sua atividade antioxidante e citotoxicidade.

5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

As propriedades físico-químicas da goma do cajueiro estão dispostas na Tabela 2. A goma do cajueiro apresentou-se como grânulos (flocos) branco, inodoro, levemente ácido e baixa viscosidade.

TABELA 2 - Características físico-químicas da goma do cajueiro

PARÂMETRO	RESULTADO
COR	Branca
ODOR	Inodora
ASPECTO SÓLIDO	Grânulos (flocos)
pH	4,66 ± 0,2
VISCOSIDADE	15,67 ± 3,2cps

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

O aspecto da goma do cajueiro antes e após o processo de liofilização, modifica substancialmente, como observado nas Figuras 2 e 5. A GC bruta é rígida, com um aspecto âmbar avermelhada, enquanto a GC liofilizada possui aspecto de flocos (grânulos) de coloração branca. Estes resultados corroboram as descobertas de Rodrigues, Paula e Costa (1993), Nayak *et al.* (2019) e Azevedo, Heinrichs e Moraes (2022) sugerindo a semelhança entre os produtos obtidos.

A goma do cajueiro (GC) apresenta baixa viscosidade em comparação a outras gomas comumente utilizadas devido a sua estrutura altamente ramificada, porém, é observado um aumento na viscosidade proporcional à concentração de

goma (Botrel *et al.*, 2017).

Na indústria farmacêutica, a busca por novos excipientes com potencial de uso como agentes de ligação está em constante evolução. Nesse cenário, a goma do cajueiro mostra-se como uma candidata promissora devido às características hidrofílica, biodegradável e biocompatível (Cunha *et al.*, 2020; Paz *et al.*, 2022).

5.2 DETERMINAÇÃO DOS AÇÚCARES

O método titulométrico por oxirredução de Lane-Eynon, foi adotado para análises de açúcares totais (AT), açúcares redutores (AR) e açúcares não-redutores (ANR), e mostraram eficácia para análise quantitativa de açúcares na goma do cajueiro. A propósito, Takeuchi (2021) afirma que este método analítico clássico, desenvolvido por volta de 300 anos, é de suma importância na obtenção da quantidade de um determinado analito mesmo após o desenvolvimento de novos métodos analíticos ou evolução desta técnica com a mudança das necessidades dos tempos.

Os resultados quantitativos dos açúcares encontrados para esse estudo referente aos açúcares totais, açúcares redutores e açúcares não-redutores presentes na goma do cajueiro, foram, respectivamente, 4,67%, 3,61% e 1,06%.

Os açúcares totais (AT) são carboidratos de moléculas menores, como a sacarose, glucose, lactose, glicose e frutose, que têm a capacidade de adoçar e que estão presentes naturalmente em alguns alimentos, como nos sucos das frutas. Já os açúcares redutores (AR) são monossacarídeos e alguns dissacarídeos, como a maltose (formada por glicose) e a lactose (formada por galactose e glicose). Por outro lado, alguns açúcares não possuem essa característica sem sofrer hidrólise prévia, sendo chamados de açúcares não-redutores (ANR) (Tavares *et al.*, 2010).

Alguns estudos abrangendo árvores provenientes de países como Índia e Nova Guiné, e também árvores originárias de dois estados brasileiros, como o Ceará e Piauí, comprovam que a porcentagem de monossacarídeos pode variar de acordo com a idade da árvore, localização geográfica, a sazonalidade a qual a planta é submetida, a época de extração e o tempo de exsudação (Araújo *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2013). A figura 15 mostra essa variação da composição nas diferentes origens, comparando dois estudos realizados.

Figura 15. Composição (%) da goma do cajueiro de diferentes origens

% DE MONOSSACARÍDIOS							
	GALACTOSE	GLICOSE	ARABINOSE	RAMNOSE	MANOSE	XILOSE	ÁC. GLUCORÔNICO
BRASIL	73	11	5	4	1	-	6
PAPUA/NOVA GUINÉ	63	9	15	7	1	-	5
ÍNDIA	61	8	14	7	2	2	6
VENEZUELA	-	-	-	-	-	-	-
BRASIL	73	11	5	4	1	-	-
PAPUA/NOVA GUINÉ	63	9	15	7	1	-	4,5
ÍNDIA	61	8	14	7	2	2	4,3
VENEZUELA	49	-	31	7	4	1	-

RODRIGUES
et al., 1993BUDD,
PAULA E
HEATLEY,
1998

Fonte: Adaptado de Rodrigues (1993); Budd; Paula e Heatley (1998).

No estudo de Sancho *et al.* (2007), analisando suco de caju, constatou teores de açúcares totais e redutores de 9,06% e 8,60%, respectivamente. Em relação aos açúcares não-redutores, a porcentagem observada foi de 5,86%. São valores acima do que foi encontrado nesse estudo para goma do cajueiro, porém, a variação no teor de açúcares é esperada, considerando que o tipo de produto avaliado influencia diretamente no teor de açúcares identificado.

Em um estudo desenvolvido por Rodrigues da Silva e colaboradores (2021), os autores avaliaram o quantitativo de açúcares totais, redutores e não-redutores na polpa de caju, e as porcentagens detectadas, respectivamente, foram 5,48%, 3,62% e 1,74%, valores similares ao encontrado nesse estudo para goma do cajueiro.

5.3 DETERMINAÇÃO DAS LINHAGENS BACTERIANAS

Após a triagem das 10 (dez) cepas bacterianas, foram escolhidas as linhagens que apresentaram ausência de crescimento bacteriano para utilização nesse estudo, sendo uma linhagem Gram-positiva de *Streptococcus mutans* de coleção (ATCC 25175), e uma linhagem Gram-negativa de coleção de referência, a *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), como expressos na Tabela 3.

TABELA 3 - Triagem das cepas bacterianas

Cepas Bacterianas	Linhagem	Crescimento
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Gram-positiva	+
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 29212	Gram-positiva	+
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Gram-positiva	+
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 903	Gram-positiva	+
<i>Streptococcus mutans</i> Clínica	Gram-positiva	+
<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175	Gram-positiva	-
<i>Streptococcus oralis</i> ATCC 10557	Gram-positiva	+
<i>Streptococcus parasanguinis</i> ATCC 15912	Gram-positiva	+
<i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 15300	Gram-positiva	+
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ATCC 9027	Gram-negativa	-

Legenda: (+) com crescimento (-) sem crescimento

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Segundo Ben-Zaken *et al.* (2021), o *Streptococcus* é o gênero bacteriano predominante na cavidade oral, são considerados microrganismos Gram-positivos, imóveis, não-esporulados e, às vezes, encapsulados, e dentre elas, destaca-se a *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), correspondente a um grupo de espécies microbianas que possuem muitas características fenotípicas comuns com alto potencial cariogênico.

A literatura aponta que a cavidade oral pode ser um reservatório de *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente em pacientes com periodontite, o que dificulta o tratamento e, em caso de infecções oportunistas, pode comprometer pacientes debilitados (Chávez-Jacobo, 2020). A espécie *Pseudomonas aeruginosa*, bacilo Gram-negativo, é responsável por 70% das infecções por *Pseudomonas* no ser humano (Reynolds; Kollef, 2021).

5.4 AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada em meio líquido e nas diferentes concentrações do produto teste sugeridas na metodologia (1000µg/mL a 7,8125µg/mL). Dessa maneira, a menor concentração capaz de inibir de forma visível o crescimento bacteriano foi considerada a CIM.

Conforme apresentado na tabela 4, observou-se que os resultados da CIM para o produto teste da goma do cajueiro foi de 1000µg/mL para *Streptococcus mutans* e 1000µg/mL para *Pseudomonas aeruginosa*.

TABELA 4 - Concentração Inibitória Mínima (CIM) da goma do cajueiro contra cepa de *Streptococcus mutans* e *Pseudomonas aeruginosa*

Cepas	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (µg/mL)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027 (µg/mL)
Amostra		
1000µg/mL	-	-
750µg/mL	+	+
500µg/mL	+	+
250µg/mL	+	+
125µg/mL	+	+
62,5µg/mL	+	+
31,25µg/mL	+	+
15,625µg/mL	+	+
7,8125µg/mL	+	+
Meio de cultura	-	-
Microorganismo	+	+

Legenda: (-) Sem crescimento bacteriano (+) Crescimento bacteriano

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Após a incubação, os controles do meio de cultura permaneceram estéril durante o tempo em que ficou incubado e em todos os poços contendo o meio BHI e os inóculos bacterianos foi possível visualizar crescimento microbiano, o que comprova que as cepas utilizadas estavam viáveis para o experimento e que os solventes, DMSO e Tween 80, empregados para solubilizar a goma do cajueiro não interferiu no crescimento das cepas nas concentrações utilizadas no teste.

Então, tendo em conta a categorização de Sartoratto *et al.* (2004), através da qual classifica os produtos originários de plantas de acordo com o seu potencial antimicrobiano, para esse estudo, obteve-se que a goma do cajueiro apresentou atividade antimicrobiana moderada sobre cepas de *Streptococcus mutans* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Outra avaliação realizada sobre a atividade antibacteriana da goma do cajueiro refere-se à característica bactericida ou bacteriostática e para isso, é analisada a razão da Concentração Bactericida Mínima (CBM) pela CIM. Então, a CBM para as cepas de *Streptococcus mutans* e *Pseudomonas aeruginosa* foi determinada a partir da menor concentração da goma do cajueiro que resultou em inibição visível do crescimento do microorganismo.

De acordo com a tabela 5, observa-se que os dados obtidos para a CBM da goma do cajueiro e é possível perceber que os valores da CBM para as duas cepas testadas foram os mesmos em relação a CIM.

TABELA 5 - Concentração Bactericida Mínima (CBM) da goma do cajueiro contra cepa de *Streptococcus mutans* e *Pseudomonas aeruginosa*

Cepa bacteriana	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Amostra	ATCC 25175	ATCC 9027
Goma do cajueiro	1000µg/mL	1000µg/mL
Meio de cultura	-	-
Microorganismo	+	+

Legenda: (+) com crescimento (-) sem crescimento

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Por fim, para determinação da atividade bactericida ou bacteriostática, a razão da CBM e CIM é analisada. Pois, de acordo com Hafidh *et al.* (2011), o composto é considerado bactericida quando essa razão está entre 1: 1 a 2: 1, e o composto é considerado como bacteriostático quando a relação for maior que 2: 1.

Sendo assim, de acordo com a tabela 4, a goma do cajueiro apresentou uma CIM de 1000µg/mL para as duas cepas testadas. E, como apresentado na tabela 5, a goma do cajueiro apresentou atividade bactericida com CBM de 1000µg/mL sobre as cepas de *S. mutans* e *P. aeruginosa*.

Nesse contexto, verifica-se que na literatura existem estudos voltados a análise da atividade antibacteriana da goma do cajueiro, como por exemplo, no estudo de Torquato (2004) foram realizados testes utilizando concentrações de 400, 800, 1200, 1600 e 2000µg diluídos em um volume de 200µL, onde estes apontam que a atividade antimicrobiana da goma do cajueiro não apresenta variações quando relacionadas à concentração das diluições das amostras, pois, mesmo na presença de 2000µg a goma do cajueiro produziu fraca inibição de crescimento relacionada aos microrganismos *Escherichia coli* e *Aspergillus níger*.

Já, Campos *et al.* (2012), avaliaram duas amostras de goma de *A. occidentale*, bruta e purificada, nas concentrações de 10 a 60mg/mL, contra cepas de *E. coli*, *S. aureus*, *Listeria innocua*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium* e *Lactobacillus acidophilus*. Ambas as amostras da goma foram capazes de inibir o crescimento, com CIM's variando de 20 a 30mg/mL para a goma bruta e 40 a 60mg/mL para a goma purificada. Já o resultado obtido para *P. aeruginosa* foi de 20mg/mL na CIM e no ensaio de subcultura, concentração bactericida mínima (CBM), apenas a amostra de goma purificada apresentou ação na concentração 50mg/mL.

Em outro estudo, Quelemes *et al.* (2013), ao analisar o efeito antibacteriano da goma de cajueiro (GC) por microdiluição, bem como de seus derivados

quaternizados (QGC-1, QGC-2 e QGC-3) contra uma série de bactérias. Identificou que QGC-2 e QGC-3 apresentaram atividade antimicrobiana contra *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (padrão e resistente) onde foram obtidos CIM de 31,5 a 250µg/mL e CBM de 62,5 a 500µg/mL. Estes resultados mostram que os derivados quaternizados podem ser uma ferramenta promissora no desenvolvimento de biomateriais com ação antisséptica.

E, também, no estudo de Shinde *et al.* (2014), os autores avaliaram a goma do cajueiro sobre cepa bacteriana de *Streptococcus aureus*, pelo método de microdiluição, e obtiveram que a GC não apresentou atividade bacteriana, corroborando com os achados desse estudo. Porém, no estudo de Marques *et al.* (1992) e Muroi e Kubo (1993), relataram resultados conflitantes, afirmando que a goma do cajueiro possui atividade antimicrobiana contra *S. aureus*.

Ao passo que, Lustosa e colaboradores (2017) observaram que nanopartículas de prata (AgNPs) contendo hidrogel à base de carboximetilcelulose e goma do cajueiro pura (NGC-AgNPs) ou modificadas por anidrido ftálico (PhGC-AgNPs) apresentaram atividade antibacteriana tanto contra *S. aureus resistente* a meticilina quanto para *P. aeruginosa*, sendo que, em *P. aeruginosa* (Gram-negativa) as moléculas NGC-AgNPs e PhGC-AgNPs demonstraram valores da CIM e CBM iguais, indicando forte ação bactericida dos hidrogéis avaliados.

A atividade antibacteriana de outras partes da *A. occidentale* já foi amplamente relatada na literatura (Araújo *et al.*, 2018; Timothy e Haruna, 2020; Tafinta *et al.*, 2020). De acordo com Araújo *et al.* (2018), extratos ricos em taninos obtidos da casca do caule de *A. occidentale*, inibiram o crescimento de bactérias cariogênicas do gênero *Streptococcus*, obtendo CIM de 3.125 µg/mL para *S. mitis* e *S. mutans*, e de 6,25µg/mL para *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis* e *Streptococcus sobrinus*.

Apesar do extrato etanólico das raízes desta planta ter apresentado atividade antibacteriana significativa em cepas clínicas, Timothy e Haruna (2020) relataram que este extrato foi inativo contra os fungos testados. Por outro lado, Tafinta *et al.* (2020) observaram que o extrato aquoso das folhas de *A. occidentale* apresentou maior atividade contra o fungo *Aspergillus niger* em relação ao extrato etanólico, no entanto, ambos os extratos não apresentaram atividade sobre a cepa fúngica de *Rhizopus stolonifer*.

5.5 AVALIAÇÃO COM ANTIBACTERIANOS SINTÉTICOS

Em relação ao efeito da associação da goma do cajueiro com antibacterianos sintéticos (Tabela 6), foram utilizados os discos de antibióticos de penicilina, amoxicilina e azitromicina, pois de acordo com a literatura a penicilina e seus derivados, como a amoxicilina, são considerados antibióticos de primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por essas linhagens do estudo, e quando ocorre resistência, a azitromicina é uma alternativa (Guimarães *et al.*, 2010).

Dessa forma, neste estudo, as linhagens de *Streptococcus mutans* e *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram resistência a amoxicilina de 25µg e penicilina 10UI e sensíveis a azitromicina 15µg. Na presença de azitromicina o diâmetro do halo de inibição para *S. mutans* e *P. aeruginosa* foi de 2cm.

TABELA 6 - Halo de inibição com antibacterianos sintéticos

SUBSTÂNCIA TESTE	CEPAS	
	<i>S. mutans</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	HALO DE INIBIÇÃO	
Penicilina 10UI	Não inibiu	Não inibiu
Amoxicilina 25µg	Não inibiu	Não inibiu
Azitromicina 15µg	2cm	2cm
P + GC 20µL	Não inibiu	Não inibiu
A + GC 20µL	Não inibiu	Não inibiu
AZT + GC 20µL	2cm	3cm

Legenda: UI = Unidades internacionais. µg = micrograma. µL = microlitro. P + E = Penicilina + goma do cajueiro. A + E = amoxicilina + goma do cajueiro. AZT + E = azitromicina + goma do cajueiro.

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Já em relação ao efeito da associação de azitromicina com a goma do cajueiro na concentração de 1000µg/mL (CIM) frente à cepa *S. mutans* não alterou o tamanho do halo de inibição, permanecendo 2cm, ou seja, efeito indiferente. Já na associação de azitromicina com a goma do cajueiro na concentração de 1000µg/mL (CIM) frente à cepa *P. aeruginosa* apresentou um halo de inibição maior de 3cm quando comparado com a azitromicina, ou seja, o efeito é considerado sinérgico (Tabela 7).

TABELA 7 - Efeito da associação com antibacterianos sintéticos

SUBSTÂNCIA TESTE	CEPAS	
	<i>S. mutans</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	EFEITO	
P + GC 20µL	Sem efeito	Sem efeito
A + GC 20µL	Sem efeito	Sem efeito
AZT + GC 20µL	Indiferente	Sinérgico

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Nesse caso, não foram encontrados estudos que abordassem a associação da goma de cajueiro e antibacterianos sintéticos. Porém, outras partes da *Anacardium occidentale* já foram amplamente estudadas na associação com antibióticos licenciados. Verifica-se na literatura pesquisas como a de Melo *et al.* (2008), na qual demonstraram a ação do extrato hidroalcoólico da casca do caule do cajueiro contra *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguis* utilizando técnicas de difusão e microdiluição. As concentrações do extrato (50 a 0,04mg/mL) apresentaram halos variando de 19 a 0mm para *S. mitis*, 16 a 20mm para *S. mutans* e 18 a 20mm para *S. sanguis*. A clorexidina foi usada como comparativo nas concentrações de 0,12 a 0,001875%, e obteve halos de inibição de 14 a 12mm frente as mesmas cepas.

No estudo de associação de Silva *et al.* (2007) demonstraram que amostras de *S. aureus* resistentes e sensíveis à metilicina eram sensíveis ao extrato puro (100 mg/mL) e diluído (1:2-1:64) da casca do caule de *A. occidentale*, apresentando halos de inibição variando de 10 a 20mm, já os halos de inibição da associação com a norfloxacin, variaram de 11 a 36mm, demonstrando um efeito sinérgico, ou seja, halos maiores na associação.

Kaewpiboon *et al.* (2012), confirmaram a ação do extrato etanólico de folhas secas de *A. occidentale* (5%) por disco-difusão, obtendo halos de inibição de 15 e 13mm para *E. coli* e *P. aeruginosa*, respectivamente. A associação do extrato etanólico com o cloranfenicol (20µg/disco) obteve diâmetro de 15mm para *E. coli* e 30mm para *P. aeruginosa*. Para *E. coli* a associação apresentou-se como efeito indiferente, mas para *P. aeruginosa* observou-se um aumento no halo de inibição, referindo-se a um efeito sinérgico, de acordo com a metodologia de Oliveira *et al.* (2006).

Como também, na pesquisa de Martinez *et al.* (2012), foi avaliado o extrato seco obtido do corante em pó de folhas de *A. occidentale* (concentração de 200

mg/mL) apresentou efeito contra *S. aureus* que produziu o maior halo de inibição (12mm). Em comparação, a gentamicina e o cloranfenicol produziram halos de 20 e 21mm, respectivamente. Portanto, o extrato das folhas do cajueiro atuaram de forma sinérgica com a gentamicina e o cloranfenicol sobre a cepa de *S. aureas*.

Por fim, no estudo de associação de Cajado *et al.* (2016), buscou-se avaliar o extrato aquoso e hidroalcoólico do membro da folha seca de *A. occidentale* contra cepas de *E. coli*, *S. aureus* e *K. pneumoniae* . A técnica de difusão em ágar demonstrou inibição de *S. aureus* nas doses de 75 e 150mg/mL (aquosa: 9,5mm e hidroalcoólica: 8 e 10mm). Além disso, a amoxicilina associada ao ácido clavulânico (30µg/mL) com o extrato hidroalcólico apresentou ação variando de 12 a 38mm. Como resultado obtiveram os autores obtiveram um efeito sinérgico para o extrato hidroalcólico.

5.6 ATIVIDADE ANTIBIOFILME

Em relação à atividade bacteriana sobre biofilme em formação, a goma do cajueiro na concentração de 1000µg/mL (CIM) conseguiu reduzir a formação de biofilme das duas cepas testadas, em duas ordens de magnitude (100 vezes) para *S. mutans* e em três ordens de grandeza (1000 vezes) para *P. aeruginosa*. Porém, a goma do cajueiro não foi capaz de reduzir os biofilmes pré-formados (Tabela 8).

TABELA 8 - Efeito da goma cajueiro na formação do biofilme e na destruição do biofilme pré-formado expresso em UFC/mL

Cepas Bacterianas	Biofilme UFC/mL	Formação de Biofilme	Biofilme Pré-formado
<i>S. mutans</i>	5,8 x 10 ¹⁰	6,1 x 10 ⁸	2,9 x 10 ¹⁰
<i>P. aeruginosa</i>	2,1 x 10 ¹¹	4,7 x 10 ⁸	1,9 x 10 ¹¹

Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

São raros os relatos na literatura da atividade antibacteriana da goma do cajueiro sobre a formação de biofilme dental. Ao avaliar a atividade antimicrobiana da goma o cajueiro sobre linhagens bacterianas cariogênicas e formadoras do biofilme supragengival: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus sobrinus*, os resultados demonstraram potencial ação inibitória do

extrato da goma sobre a formação do biofilme dessas linhagens (Pereira *et al.*, 2015).

Mas, outras partes da *Anacardium occidentale* L., como folhas, casca, caule e fruto são extensivamente abordados na literatura. Segundo Gomes *et al.* (2016), um colutório contendo 10% de óleo essencial extraído da casca de *Anacardium occidentale* L. foi testado como coadjuvante à terapia mecânica de escovação em um estudo clínico randomizado, controlado e duplo cego. Os autores concluíram que o colutório apresentou ações anti-biofilme e anti-gengivite semelhantes ao controle positivo (clorexidina 0,12%).

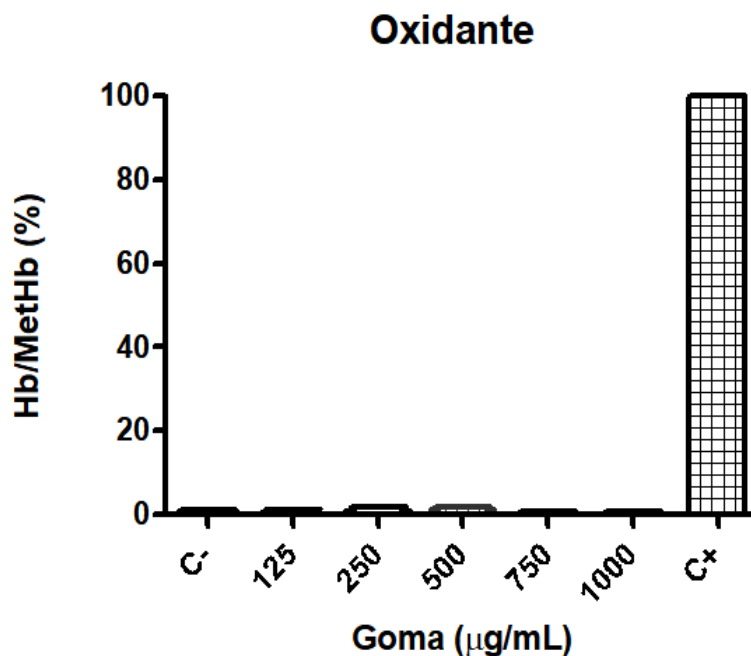
Um extrato etanólico da casca de *A. Occidentale*, nas concentrações de 3,125, 6,25, 9,375 e 12,5mg/mL, foi investigado contra a formação de biofilme de *Streptococcus sanguinis*. O extrato inibiu a formação de biofilme à medida que a concentração aumentou, variando de 67,22 a 94,20%. O controle positivo com clorexidina (0,12%) apresentou 89,55% de inibição (Amaliah *et al.*, 2012).

De acordo com o estudo de Eller *et al.* (2015), o extrato de suco da polpa de caju (concentrações de 1 a 7,8 mg/mL) foi testado sob biofilmes pré-formados de *S. Aureus*. E os resultados obtidos foram que em uma concentração de 500µg/mL houve uma erradicação do biofilme, com isso, o extrato da polpa do caju demonstrou sua atividade antibiofilme.

5.7 DETERMINAÇÃO DO POTENCIAL OXIDANTE E ANTIOXIDANTE

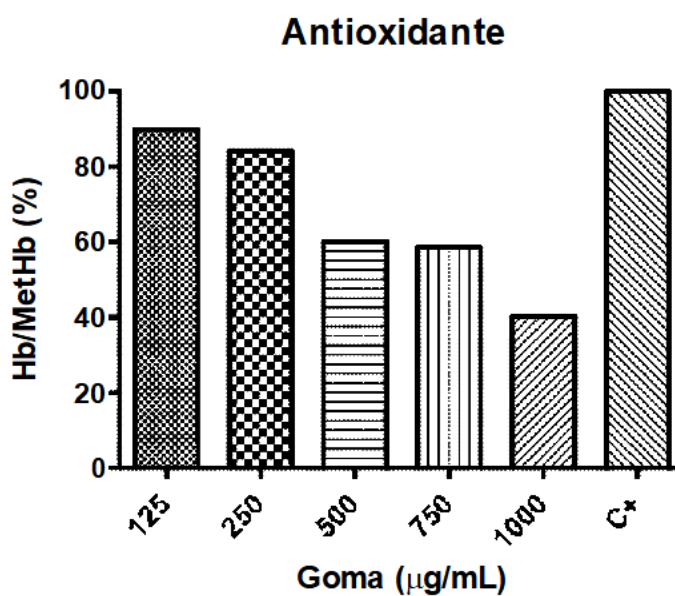
Em relação à atividade oxidante, como apresentado no gráfico 1, os dados foram realizados em triplicata e após análise da média das amostras e seus respectivos desvio padrão, não foi observada atividade oxidante da goma do cajueiro. Entretanto, no que se refere a sua atividade antioxidante, verificou-se que a goma do cajueiro foi capaz de reduzir em 59,7%, na concentração de 1000µg/mL, o efeito do agente oxidante fenilhidrazina demonstrado no gráfico 2.

Gráfico 1. Avaliação do potencial oxidante em diferentes concentrações da goma do cajueiro. (CN) Controle negativo (Hemoglobina), (CP) Controle positivo (Fenilhidrazina)



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Gráfico 2. Avaliação do potencial antioxidante em diferentes concentrações da goma do cajueiro. (C+) Controle Positivo (Fenilhidrazina)



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

A capacidade de eliminar os radicais livres é uma das propriedades biológicas mais desejáveis das substâncias naturais (Wojtunik-Kulesza *et al.*, 2019). Um radical livre pode ser definido como qualquer espécie molecular capaz de existência independente que contém um elétron desemparelhado em um orbital atômico. A presença de um elétron desemparelhado resulta em certas propriedades comuns que são compartilhadas pela maioria dos radicais. Eles podem doar um elétron ou aceitar um elétron de outras moléculas, comportando-se, portanto, como oxidantes ou redutores (Oliveira Barbosa *et al.*, 2021).

A goma do cajueiro vem sendo estudada quanto a sua atividade anti-inflamatória (Carvalho *et al.*, 2015; Souza Filho *et al.*, 2018). Devido ao envolvimento do estresse oxidativo na geração de processos inflamatórios e a participação dos antioxidantes no controle desses processos, a goma do cajueiro tem sido investigada quanto ao seu potencial antioxidante. Os compostos antioxidantes podem prevenir, alterar e até acabar com reações oxidativas em concentrações relativamente baixas. A esse respeito, os produtos naturais e seus constituintes desempenham um papel fundamental no exercício da atividade antioxidante (Falleh *et al.*, 2020).

No estudo de De Miranda *et al.* (2019), avaliou o efeito protetor da goma do cajueiro (GC) na mucosite intestinal, a mesma foi capaz de reverter as alterações histopatológicas causadas pelo quimioterápico. A GC também se mostrou eficiente na reversão na elevação do estresse oxidativo, depleção do antioxidante, reversão da leucopenia, aumento da concentração de mastócitos teciduais. Esses achados também foram acompanhados com diminuição a imunomarcagem para IL-1 β (interleucina-1 beta) e COX-2 (ciclo-oxigenase-2).

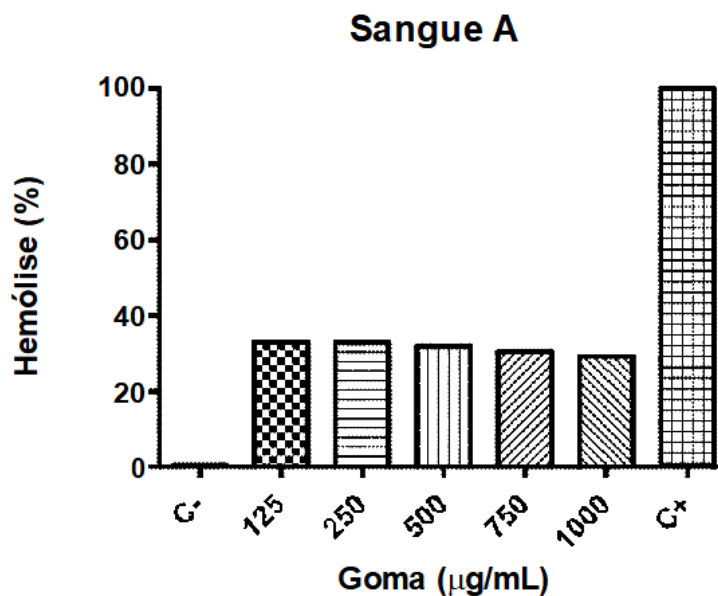
Em relação aos estudos sobre a atividade antioxidante com outras partes da *Anacardium occidentale*, Baskar *et al.*, (2019) relataram que o extrato etanólico do pseudofruto reduziu 93,33% $\pm$ 0,23 de DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil), enquanto que o extrato aquoso do pseudofruto eliminou 85,38% $\pm$ 0,47% deste radical na concentração de 120 μ g/mL. De acordo com Archana *et al.*, (2021), o extrato metanólico das raízes do cajueiro apresentou a melhor atividade antioxidante pelo método de DPPH (IC₅₀ de 0,026 $\pm$ 0,5mg/mL), os outros extratos de acetato de etila, éter de petróleo e clorofórmio apresentaram valores de IC₅₀ (Concentração Inibitória Média) referentes a 0,031 $\pm$ 0,12mg/mL, 6,12 $\pm$ 1,1mg/mL, e 3,71 $\pm$ 0,63mg/mL, respectivamente.

5.8 ATIVIDADE HEMOLÍTICA DA GOMA DO CAJUEIRO EM ERITRÓCITOS HUMANOS

Os testes *in vitro* de citotoxicidade, utilizando os eritrócitos, são frequentemente realizados para rastrear e determinar a toxicidade de vários compostos (Markowicz-Piasecka *et al.*, 2018). Este perfil citotóxico avalia a interação direta de vários compostos químicos sob os eritrócitos. Ensaio hemolíticos são amplamente utilizados para examinar a toxicidade de um xenobiótico, principalmente para investigar efeitos diretos sobre a integridade das membranas celulares (Aragão Neto *et al.*, 2022).

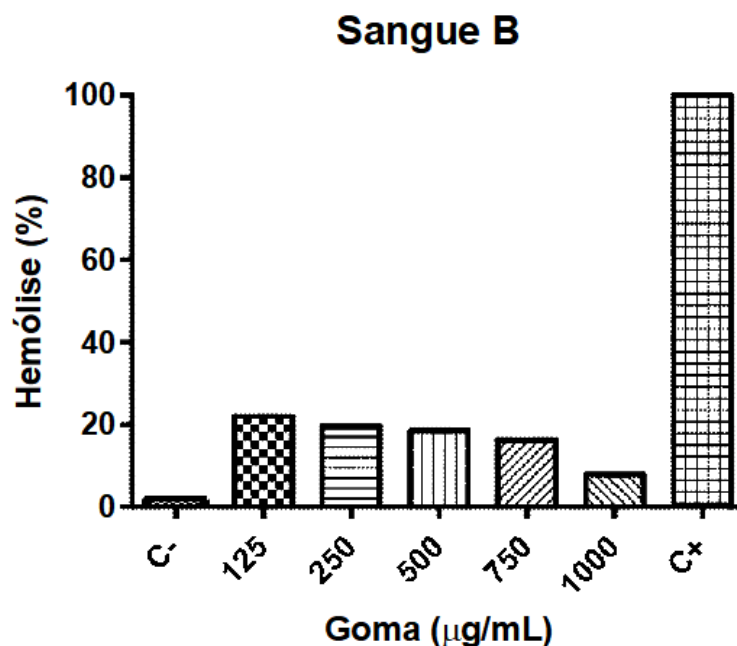
A análise da hemólise revelou que a goma do cajueiro, em diferentes concentrações testadas (125 a 1000µg/mL), demonstra reduzidos efeitos citotóxicos no sistema ABO. A goma do cajueiro exibiu baixo potencial de hemólise em todas as concentrações testadas, conforme pode ser observado nos gráficos 3, 4 e 5.

Gráfico 3. Avaliação hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo A. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100)



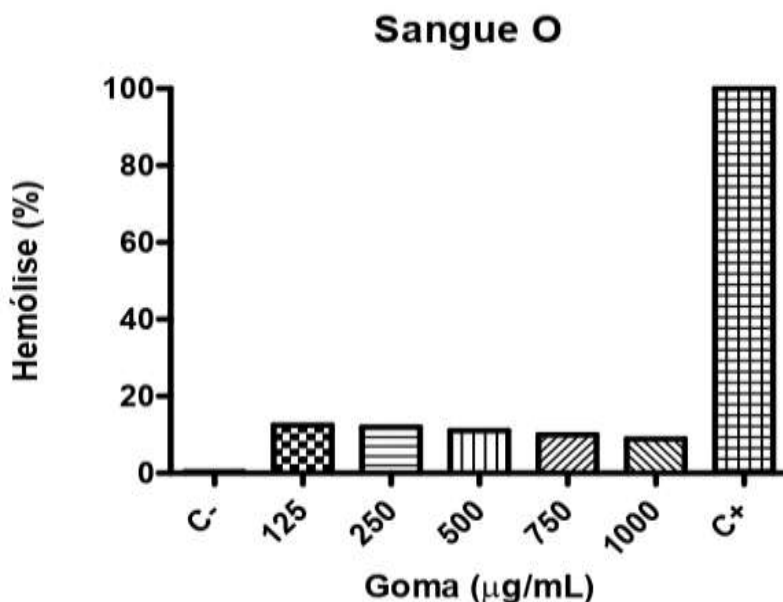
Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Gráfico 4. Avaliação hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo B. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100)



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Gráfico 5. Avaliação hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo O. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (1% Triton X-100).



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Um estudo de toxicidade aguda foi realizado para determinar a DL50 da goma do cajueiro. Para isso, 13 coelhos (machos e fêmeas) foram aleatoriamente divididos

em 7 grupos. Na primeira fase do experimento, 3 grupos, com 3 coelhos cada, receberam via oral por gavagem doses de 10, 100 e 1000mg/Kg de goma do cajueiro diluída em água destilada. Os grupos foram observados por 3 dias quanto à presença de alguma alteração comportamental ou sinais tóxicos. Depois deste período, não foi detectado nenhuma morte ou qualquer sinal tóxico nos animais. Assim, foram montados mais 3 grupos, com 01 coelho em cada, e administrou-se 1600, 2900 e 5000mg/Kg via oral por gavagem da goma do cajueiro diluída em água destilada. Montou-se também um grupo controle com um animal que recebeu nas mesmas condições água destilada. Nessa segunda fase, os animais foram observados por um período de 14 dias quanto aos mesmos parâmetros. Ao final do experimento também não foram relatados sinais tóxicos ou morte de nenhum animal, sendo então a DL50 (Dose letal 50) estimada em maior que 5000mg/Kg que pode ser considerada segura (Okoye *et al.*, 2012)

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

A goma do cajueiro foi testada quanto a exposição aguda e em seguida em doses repetidas e demonstrou-se segura para as dosagens testadas. Primeiramente, ratos foram divididos em 6 grupos que receberam via oral por gavagem 500, 1000, 2000, 3000 e 4000mg/kg, além do grupo controle e foram observados durante 48h quanto a ocorrência de sinais tóxicos e não foi registrado nenhum comportamento atípico. Em seguida, foi realizado também um estudo de doses repetidas em que ratos receberam 250mg/kg via oral durante 30 dias. Os parâmetros analisados foram o perfil hematológico, antes e após exposição, e alterações comportamentais. Ao final do experimento, nenhum achado clínico relevante foi encontrado. Demonstrando a segurança nas dosagens testadas da goma do cajueiro quanto a uma exposição repetida (Kumar *et al.*, 2012).

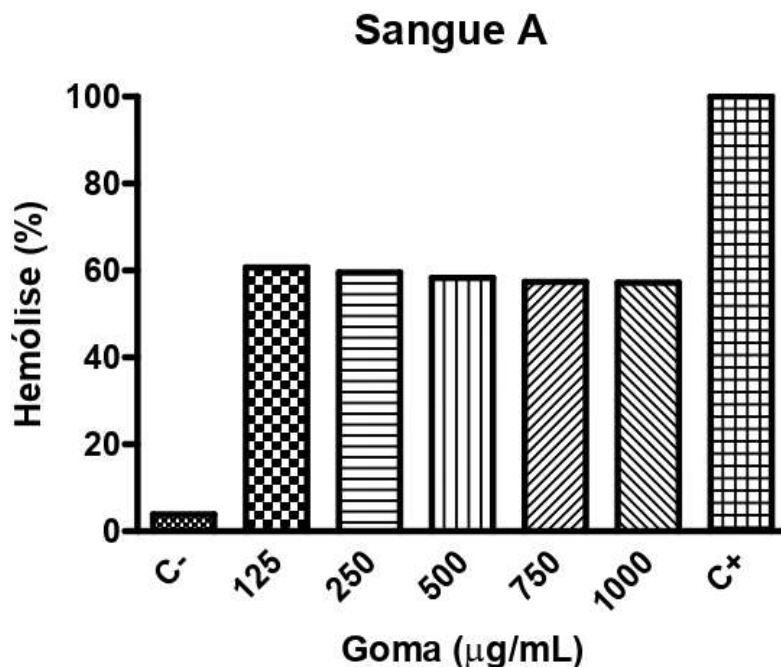
A goma do cajueiro também foi testada em cultura de queratinócitos e fibroblastos na concentração de até 1000µg/mL e em VERO CELLS na concentração de 750µg/mL não apresentando alteração na viabilidade celular em nenhuma concentração testada para as cepas utilizadas. Além disso, também foi estudada quanto à hemólise em sangue periférico humano, sendo observada baixa toxicidade na concentração de 1000µg/mL (Kumar *et al.*, 2012; Quelemes *et al.*, 2017).

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

5.9 ATIVIDADE ANTI-HEMOLÍTICA DA GOMA DO CAJUEIRO

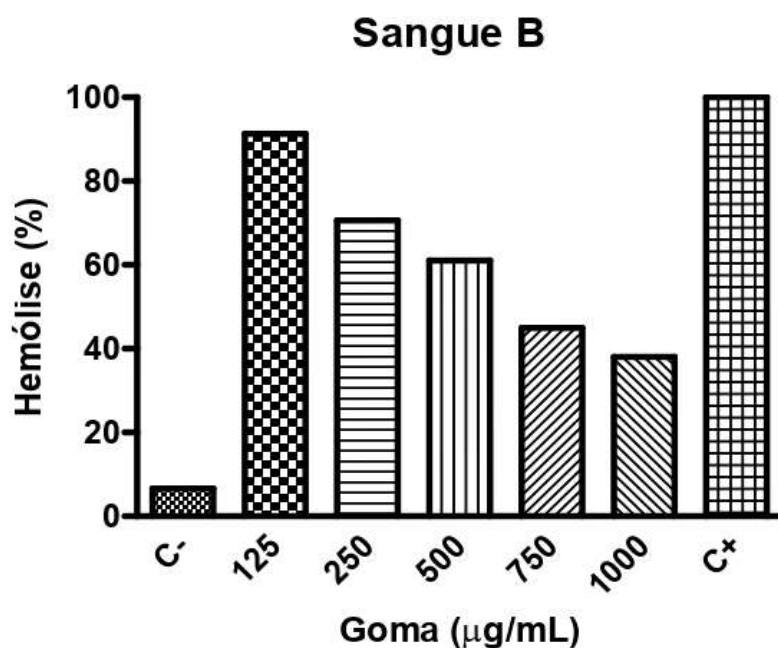
A atividade anti-hemolítica foi realizada para verificar o efeito da goma do cajueiro quanto à sua capacidade de prevenir ou diminuir a fragilidade osmótica dos eritrócitos. Foi possível observar que a goma reduziu 42,78% o grau de hemólise causado pela solução hipotônica (NaCl 0,24%) no sangue tipo A, seguido de redução de 62% no sangue tipo B e 49,96% no sangue O. Ou seja, protegeu moderadamente os eritrócitos humanos contra a hemólise, nos tipos sanguíneos A, B e O, nas concentrações testadas, quando comparados ao grupo controle positivo, conforme pode ser observado nos gráficos 6, 7 e 8.

Gráfico 6. Avaliação anti-hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo A. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (solução hipotônica a 0,24%).



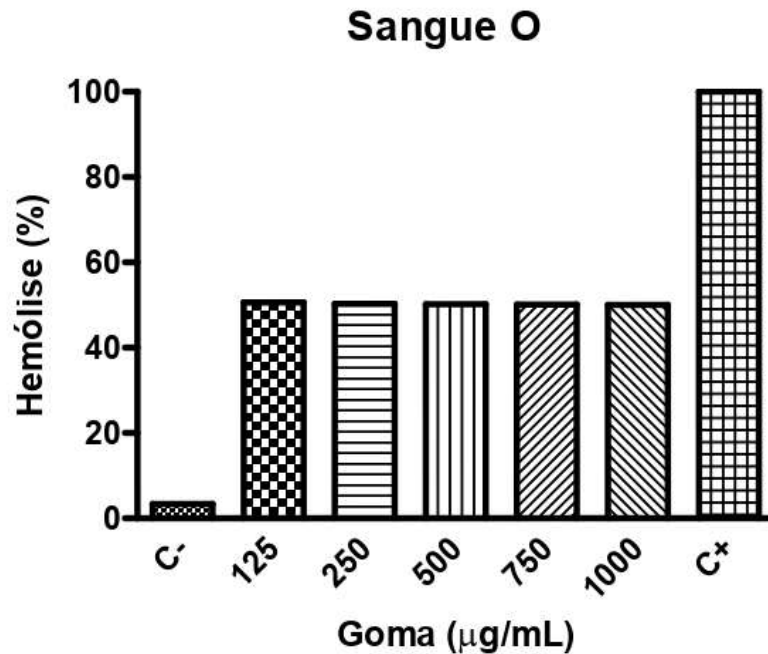
Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Gráfico 7. Avaliação anti-hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo B. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (solução hipotônica a 0,24%).



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

Gráfico 8. Avaliação anti-hemolítica da Goma do Cajueiro em eritrócitos do tipo O. (C-) Controle negativo (suspensão a 0,5%), (C+) Controle positivo (solução hipotônica a 0,24%).



Fonte: Dados da Pesquisa (2024)

O teste anti-hemolítico é considerado um importante teste de triagem na determinação da biocompatibilidade do composto. A característica de estabilidade osmótica de uma substância atribui valor ao seu potencial de aplicação farmacológica. Uma vez que a hemólise libera os produtos contidos no interior dos eritrócitos, levando maior susceptibilidade das células adjacentes sofrer impacto dos efeitos citotóxicos gerados por espécies reativas de oxigênio, cujo nível aumenta consideravelmente em virtude da liberação de ferro e hemoglobina (Podsiedlik *et al.*, 2020).

Miranda *et al.* (2019) reporta a atividade anti-inflamatória da goma do cajueiro frente a mucosite intestinal experimental induzida que é uma complicação comum associada ao 5-fluorouracil (5-FU), um agente quimioterápico usado para o tratamento do câncer. Em resumo, o GC diminuiu a inflamação, o estresse oxidativo e a lesão intestinal induzida pelo 5-FU no duodeno. Os efeitos do GC foram relacionados à via COX-2. A concomitante administração de GC e celecoxibe (agente analgésico e anti-inflamatório não esteroide) reverteram completamente os marcadores de imunocoloração COX-2 e IL-1 e lesão intestinal induzida por 5-FU.

Assim, os autores sugerem que a GC tem potencial aplicação na desenvolvimento de novas drogas contra a mucosite intestinal por agentes antineoplásicos. Além disso, recomenda mais estudos para elucidar os mecanismos moleculares relacionados aos efeitos do GC sob expressão de citocinas pró-inflamatórias, bem como outros possíveis mecanismos de ação envolvidos no efeito protetor do GC na mucosite intestinal induzida por quimioterapia.

Considerando as propriedades anti-inflamatórias da goma do cajueiro purificada (GC-P) e a busca constante por produtos naturais de fontes renováveis com atividade biológica, o estudo realizado por Souza-Filho *et al.* (2018) investigou as características químicas e os efeitos de um gel de orabase com GC-P em perda óssea alveolar e expressão relativa de mRNA de TNF- α , IL-1 β , RANK, RANKL e OPG no tecido periodontal de ratos submetidos a periodontite induzida por ligadura. A GCP em orabase representou um potencial fármaco adjuvante no tratamento da periodontite e uma possível fonte de novas descobertas biotecnológicas.

Já o estudo realizado por Hasnain *et al.* (2018), investigou a utilidade da GC como ingrediente farmacêutico em cremes dentais contendo aceclofenaco (AC) para o tratamento da dor (inflamação) no tratamento da periodontite, utilizando o CG com carbonato de cálcio (agente abrasivo), glicerina (umectante e co-solvente), parabeno metílico (conservante), lauril sulfato de sódio (surfactante) e cânfora (agente aromatizante) e 1% p/p de AC. Os resultados encontrados foram que a natureza mucoadesiva desses cremes dentais AC 1% p/p contendo CG extraído se mostraram aceitáveis e, por esta razão, pode ser útil na liberação constante de medicamentos por um período mais longo no local da aplicação.

O estudo desenvolvido por Silva *et al.* (2018), teve como objetivo formar uma caracterização química e investigação das atividades antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato aquoso de goma de caju sem a presença de polissacarídeos em sua composição. Os resultados apontam que a caracterização química do GC mostrou que os ácidos anacárdicos são os fitoconstituintes predominantes neste extrato e, portanto, parte da ação analgésica e anti-inflamatória da goma de caju também devem ser atribuído a eles, independente de polissacarídeos. Com isso, o estudo apoia o uso de goma de caju na medicina popular e mostra seu potencial terapêutico para o desenvolvimento de fitoterápicos analgésicos e anti-inflamatórios, porém, os autores reforçam que mais pesquisas serão necessários para melhor esclarecer o mecanismo responsável pela ação antinociceptiva e anti-inflamatória da

goma do cajueiro.

Nicolau e colaboradores (2019) citam em seu artigo a atividade da goma do cajueiro (GC) na mucosa esofágica em modelo animal, e os achados apontaram que a GC melhorou os parâmetros da função barreira na mucosa do esôfago distal, e reduziu características inflamatórias do dano esofágico, conferindo proteção tópica da mucosa esofágica.

A atividade anti-inflamatória das folhas de *A. occidentale* também foi investigada cientificamente (Souza *et al.*, 2017; Awakan *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2019; Baptista *et al.*, 2020). Em estudo realizado por Souza *et al.* (2017), observou-se que o extrato hidroetanólico das folhas do cajueiro mediarão a redução dos agentes pró-inflamatórios $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$, sugerindo que esta espécie possui propriedades anti-inflamatórias. De acordo com Awakan *et al.* (2018), a dose de 500 mg/kg do extrato etanólico folhas de *A. occidentale* inibiu 100% do edema de pata em ratos após 1 h de tratamento. Além disso, Baptista *et al.* (2020) relataram que houve diminuição do infiltrado inflamatório e do número de monócitos em camundongos que receberam o extrato etanólico das folhas do cajueiro, evidenciando, mais uma vez, a atividade anti-inflamatória desta espécie.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos na investigação *in vitro* dos efeitos antibacterianos, antioxidantes e toxicológicos da goma do cajueiro, pode-se concluir que:

- A goma do cajueiro apresentou-se como grânulos branco, inodora, levemente ácida e baixa viscosidade;
- Em relação a análise dos açúcares, foram encontrados 4,67% açúcares totais, 3,61% de açúcares redutores e 1,06% de açúcares não-redutores;
- A goma do cajueiro apresentou moderada atividade antibacteriana com Concentração Inibitória Mínima (CIM) de 1000µg/mL para as cepas de *Streptococcus mutans* ATCC25175 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027, com natureza bactericida;
- Em relação ao biofilme, a goma do cajueiro reduziu a formação, mas não foi capaz de destruir o biofilme pré-formado;
- Com relação à associação dos antibacterianos sintéticos com a goma do cajueiro, foi possível identificar efeito sinérgico quando associado à azitromicina frente à cepa de *Pseudomonas aeruginosa* e efeito indiferente frente à *Streptococcus mutans*;
- Não foi observada atividade oxidante da goma do cajueiro, mas no que se refere a sua atividade antioxidante, verificou-se que a goma foi capaz de reduzir em 59,7% o efeito do agente oxidante fenilhidrazina;
- A análise de citotoxicidade *in vitro* mostrou que a goma de cajueiro apresentou baixo percentual de hemólise para eritrócitos humanos do sistema ABO na concentração de 1000µg/mL;
- Demonstrou moderado efeito anti-hemolítico nas concentrações testadas para os tipos sanguíneos A, B e O.

Dessa forma, a goma de cajueiro torna-se um possível candidato como tratamento alternativo para mucosite oral, devido a sua atividade antibacteriana, antioxidante, anti-inflamatória e cicatrizante demonstrada nesse estudo. Todavia, são necessários estudos auxiliares como toxicidade *in vivo* e farmacológico para melhor elucidar os mecanismos de ação deste composto.

REFERÊNCIAS

- AKOTO, E.; ODURO, I. N.; AMOAH, F. M.; OLDHAM, J. H.; ELLIS, W. O.; OPOKU, A. K.; ASANTE, F. A.; BEDIAKO, E. Quality estimation of cashew gum and its utilization in the production chocolate pebbles. **African Journal of Food Science**, v. 6, n. 2, p. 16-20, 2008.
- ALQAHTANI, S. S.; KHAN, S. D. Management of oral mucositis in children. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 26, n. 5, p. 1648–1657, 2022.
- ALVARENGA, T. A.; ALVES, O. J. A.; PAGOTTI, M. C.; CUNHA, W. R.; ANDRADE, M. L.; SALES, J. F.; *et al.* *In vitro* antileishmanial activity of *Anacardium othonianum* and isolated compounds against *Leishmania amazonensis*. **Acta Brasiliensis**, v. 5, n. 1, p. 44-47, 2021.
- ALVES, C. Z. F. Laserterapia na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: revisão da literatura. São Luís: **Centro Universitário UNDB**, 2021.
- AMALIAH R.; LARNANI S.; WAHYUDI I. Efeito de inibição do extrato da casca do caule do caju (*Anacardium occidentale* L.) na formação de biofilme de *Streptococcus sanguinis*. **Dent J Majalah Kedokteran Gigi**, v. 45, p. 212–6, 2012.
- AMARAL, R.G.; *et al* Contribuição dos produtos naturais para o desenvolvimento de tratamentos para o câncer. Biotecnologia – cadernos de graduação. **Ciências Biológicas e de Saúde**, v. 5, n. 2, p. 119-134, 2019.
- AMORIM, A.; MAFUD, A. C.; NOGUEIRA, S.; JESUS, J. R.; ARAÚJO, A.R.; PLÁCIDO, A.; BRITO NETA, M.; ALVES, M. M. M., CARVALHO, F. A. A., RUFINO ARCANJO, D. D., BRAUN, S.; LÓPEZ M. S.; LÓPEZ-RUIZ, B.; DELERUE-MATOS, C.; MASCARENHAS, Y.; SILVA, D.; EATON, P.; & ALMEIDA LEITE, J.R.S. Copper nanoparticles stabilized with cashew gum: Antimicrobial activity and cytotoxicity against 4T1 mouse mammary tumor cell line. **J Biomater Appl**, v. 34, n. 2, p. 188-197, 2019.
- ARAGÃO NETO, H. D. C; DE SOUSA, A. P; DE MEDEIROS, M. A. A; DE SOUZA ALVES, M; DE ALMEIDA, R. N; DE OLIVEIRA FILHO, A. A. Avaliação da citotoxicidade do ácido 3-cumarino carboxílico em eritrócitos humanos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, 2022.
- ARAÚJO, I. M. S.; ZAMPAB, M. F.; MOURA, J. B.; DOS SANTOS JR, J. R.; EATON, P.; ZUCOLOTTI, V.; VERAS, L. M. C.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A.; LEITE, J. R. S. A.; EIRAS, C. Contribution of the cashew gum (*Anacardium occidentale* L.) for development of layer-by-layer films with potential application in nanobiomedical devices. **Materials Science and Engineering**, v. 32, n. 6, p. 1588-1593, 2012.
- ARAÚJO, J. S. C.; CASTILHO, A. R. F.; LIRA, A. B.; PEREIRA, A. V.; AZEVÊDO, T. K. B.; BRITO, E. M. D. M.; *et al.* Antibacterial activity against cariogenic bacteria and

cytotoxic and genotoxic potential of *Anacardium occidentale* L. and *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan extracts. **Archives of Oral Biology**, v. 85, p. 113-119, 2018.

ARAÚJO, R. S.; BARROS, A. L. B. Intestinal Mucositis Induced by Chemotherapy: na Ovierview. **Journal of Molecular Pharmaceutics e Organic Process Research**, v. 3, 2015.

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

ARBOS, K. A. *et al.* Human erythrocytes as a system for evaluating the antioxidant capacity of vegetable extracts. **Nutrition Research**, v. 28, p. 457-463, 2008.

ARCHANA, T. M.; SOUMYA, K.; JAMES, J.; SUDHAKARAN, S. Root extracts of *Anacardium occidentale* reduce hyperglycemia and oxidative stress *in vitro*. **Clinical Phytoscience**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2021.

AVELINO, T.R; SANCHES, A.C.B; FREIRE, T.F.C; MARTINS, G.B; DANTAS, J.B.L. Agentes naturais na prevenção e tratamento da mucosite oral: revisão de literatura. **J Health Sci**, v. 22, n. 4, p. 214-21, 2020.

AWAKAN, O. J.; MALOMO, S. O.; ADEJARE, A. A.; IGUNNU, A.; ATOLANI, O.; ADEBAYO, A. H.; OWOYELE, B. V. Anti-inflammatory and bronchodilatory constituents of leaf extracts of *Anacardium occidentale* L. in animal models. **Journal of Integrative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 62-70, 2018.

AZEVEDO, G. A.; HEINRICHS, M. C.; MORAES, Â. M., Cashew tree gum for biomaterials engineering: A versatile raw material in consolidation. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 139, n. 27, 2022.

BAPTISTA, A. B.; SARANDY, M. M.; GONÇALVES, R. V.; NOVAES, R. D.; COSTA, C. G.; LEITE, J. P. V.; PELUZIO, M. C. G. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Anacardium occidentale* L. and *Anacardium microcarpum* D. Extracts on the Liver of IL-10 Knockout Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1-13, 2020.

BARROS, S.; SANTOS, N.; ALMEIDA, R.; SILVA, V.; ALMEIDA, R.; NASCIMENTO, A. Comportamento reológico e perfil de textura de iogurte integral com polpa de achachairu (*Garcinia humilis*). **Revista Principia – Divulgação Científica e Tecnológica do IFPB**, v. 1, n. 47, p. 145-152, 2019.

BASKAR, M.; KIRANMATHYI, B.; SIVARAJ, C.; SARASWATHI, K.; ARUMUGAM, P. Antioxidant Activities and GC MS Analysis of *Anacardium occidentale* L. Fruits. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n. 3, p. 348-355, 2019.

BECKER, A.; HILL, S. E.; MITCHELL, J. R. (2001). Milling - A further parameter affecting the Rapid Visco Analyser (RVA) Profile. **Cereal Chemistry**, v. 78, n. 2, p.

166-172, 2001.

BEN-ZAKEN, H. *et al.* Isolation and Characterization of Streptococcus mutans Phage as a Possible Treatment Agent for Caries. **Viruses**, v. 13, n. 5, p. 825, 2021.

BORGES, J. Cashew tree (*Anacardium occidentale*): Possible applications in dermatology. **Clinics in Dermatology**, v. 39, n. 3, p. 493-495, 2021.

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

BRASIL. Resolução - RDC n. 26 de 13 de maio de 2014. Define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico, 2019.

BRUICE, P. Y. Fundamentos de química orgânica. 2. Ed. São Paulo. **Pearson Education do Brasil**, 2014.

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

CAMARGO, T. M. *et al.* Estudo comparativo entre duas técnicas de dosagem de metemoglobina (MHb). **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, p. 95-98, 2007.

CARREÓN-BURCIAGA, R. G. *et al.* Severity of Oral Mucositis in Children following Chemotherapy and Radiotherapy and Its Implications at a Single Oncology Centre in Durango State, Mexico. **International Journal of Pediatrics**, v. 2018, p. 1–5, 2018.

CARVALHO, N. S. *et al.* Gastroprotective Properties of Cashew Gum, a Complex Heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in Naproxen-Induced Gastrointestinal Damage in Rats. *Drug development research*, v. 76, p. 143-151, 2015.

CHAVEZ-JACOBO, V. M. A batalha contra as superbactérias: sem antimicrobianos, **SEM ESCAPE. TIP**, v. 23, 2020.

CICCHELLI M.Q.; GUERREIRO L.; COSTA A.S.; MARQUES R.S.O.; CARRERA M.; MARTINS G.B.; LIMA H.R.; MEDRADO A.P. Mucosite oral induzida por terapia oncológica – uma revisão de literatura. **Rev. Ciênc. Méd. Biol**, v. 16, n.1, p. 85-88, 2017.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M07-A10. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**, 2015.

CONSECANA – Conselho dos produtores de cana-de-açúcar, açúcar e álcool do

estado de São Paulo. Manual de Instruções. **CONSECANA-SP**, 1ª ed., p. 92, 1999.

COTABARREN, J.; LUFRANO, D.; PARISI, M. G.; OBREGÓN, W. D. Biotechnological, biomedical, and agronomical applications of plant protease inhibitors with high stability: A systematic review. **Plant Science**, v. 292, p. 110398, 2020.

CUBA L.F.; BRAGA FILHO H.; CHERUBINI K.; SALUM F.G.; FIGUEIREDO MAS. Topical application of Aloe vera and vitamin E on induced ulcers on the tongue of rats subjected to radiation: clinical and histological evaluation. **Support Care Cancer** 2015.

CUNHA, M. N. C. *et al.* Potencial farmacológico da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.): Um biopolímero do nordeste brasileiro. **Congresso Internacional da Agroindústria**, v. 1, 2020.

CUNHA, P. *et al.* Oxidation of cashew tree gum exudate polysaccharide with tempo reagente. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, p. 85-92, 2007.

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

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

DACIE, J.; LEWIS, S.M. Practical Haematology. London: Churchill Livingstone, 2001. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. **Medicina, Kaunas**, v. 55, n. 2, p. 25, 2019.

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

DO NASCIMENTO, S. P. *et al.* Abordagem multiprofissional em prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: Uma Revisão Integrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 382-390, 2023.

DOCIMO, R.; ANASTASIO, M. D.; BENSI, C. Chemotherapy-induced oral mucositis in children and adolescents: a systematic review. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 23, n. 4, p. 501–511, ago. 2022.

DOS SANTOS FERREIRA, S. R.; MESQUITA, M. V. N.; DE SÁ, L. L. F.; NOGUEIRA, N. C.; DOS SANTOS RIZZO, M.; SILVA-FILHO, E. C.; RIBEIRO, A. B. Sustainable natural gums for industrial application: Physiochemical and texturometric evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101306, 2019.

DUANGJAN, C.; RANGSINTH, P.; ZHANG, S.; WINK, M.; TENCOMNAO, T. *Anacardium occidentale* L. Leaf Extracts Protect Against Glutamate/H₂O₂-Induced Oxidative Toxicity and Induce Neurite Outgrowth: The Involvement of SIRT1/Nrf2 Signaling Pathway and Teneurin 4 Transmembrane Protein. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.

ELLER S.; FEITOSA V.; ARRUDA T.; ANTUNES R.; CATÃO R. Avaliação antimicrobiana de extratos vegetais e possível interação farmacológica *in vitro*. **J Basic Appl Pharm Sci**, 2015.

ELSHIKH, M.; AHMED, S.; FUNSTON, S.; DUNLOP, P.; MCGAW, M.; MARCHANT, R.; BANAT, I. M. Resazurin-based 96-well plate microdilution method for the determination of minimum inhibitory concentration of biosurfactants. **Biotechnology Letters**, v. 38, n. 6, p. 1015-1019, 2016.

FALLEH, Hanen et al. Essential oils: A promising eco-friendly food preservative. **Food Chemistry**, v. 330, p. 127268, 2020.

FERREIRA, E.T. *et al.* A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n.3, p.1511-1523, 2019.

FERREIRA-FERNANDES, H.; BARROS, M. A. L.; SOUZA FILHO, M. D.; MEDEIROS, J. V. R.; VASCONCELOS, D. F. P.; SILVA, D. A.; PINTO, G. R. Topical application of cashew gum or chlorhexidine gel reduces overexpression of proinflammatory genes in experimental periodontitis. **International journal of biological macromolecules**, v. 128, p. 934-940, 2019.

FEYAERTS A.F.; LUYTEN W.; VAN DIJCK P. Striking essential oil: tapping into a largely unexplored source for drug discovery. **Sci Rep**, v. 18; n. 10, p. 2867, 2020.

FOSU, M. A.; OFORI-KWAKYE, K.; KUNTWORBE, N.; BONSU, M. A. Investigation of blends of cashew and xanthan gums as a potential carrier for colonic delivery of Ibuprofen. **International Journal of PharmTech Research**, v. 9, n. 7, p. 369-380, 2016.

FREIRE, I. C. M.; PÉREZ, A. L. A. L.; CARDOSO, A. M. R.; MARIZ, B. A. L. A.; ALMEIDA, L. F. D.; CAVALCANTI, Y. W.; PADILHA, W. W. N. Atividade antibacteriana de óleos essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 2, p. 372-377, 2014.

FYFE, S.; SMYTH, H. E.; SCHIRRA, H. J.; RYCHLIK, M.; SULTANBAWA, Y. The Nutritional Potential of the Native Australian Green Plum (*Buchanania obovata*) Compared to Other Anacardiaceae Fruit and Nuts. **Frontiers in Nutrition**, v. 7, p. 1-14, 2020.

GERHARD D.; SOUZA FJSS.; ANDRAUS R.A.; PARDO P.E.; NAI G.A.; NETO HERMANN B. *et al.* Probiotic therapy reduces inflammation and improves intestinal morphology in rats with induced oral mucositis. **Braz. oral res**, v. 31, p. 71, 2017.

GOMES C.E.; CAVALCANTE D.G.; FILHO J.E.; DA COSTA F.N.; DA SILVA PEREIRA S.L. Clinical effect of a mouthwash containing *Anacardium occidentale* Linn. on plaque and gingivitis control: A randomized controlled trial. **Indian J Dent Res**, v. 27, n. 4, p. 364-369, 2016.

GRAZIANO, T.S. *et al.* Statins and antimicrobial effects: simvastatin as a potential drug against *Staphylococcus aureus* biofilm. **Plos One**, v. 10, p. e0128098, 2015.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, p. 667-679, 2010.

HAFIDH, R. R.; ABDULAMIR, A. S.; VERN, L. S.; BAKAR, F. A.; ABAS, F.; JAHANSHIRI, F.; SEKAWI, Z. Inhibition of growth of highly resistant bacterial and fungal pathogens by a natural product. **The Open Microbiology Journal**, v. 5, p. 96, 2011.

HASNAIN, M. S.; RISHISHWAR, P.; RISHISHWAR, S.; ALI, S.; NAYAK, A. K. Extraction and characterization of cashew tree (*Anacardium occidentale*) gum; use in aceclofenac dental pastes. **International journal of biological macromolecules**, v. 116, p. 1074-1081, 2018.

HASSAN, I. A.; ABDULRAHEEM, I.; EMUN, H. O.; SHONOWO, O. M. Sensitivity of Cashew (*Anacardium occidentale*) Leaf Extract against Selected Urinary Tract Pathogens. **Journal of Advances in Medicine and Medical Research**, v. 29, n. 6, p. 1-6, 2019.

HONG CHL; GUEIROS LA; FULTON JS, CHENG KKF, KANDWAL A, GALITI D. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Support Care in Cancer**, v. 27, n. 10, p. 3949-3967, 2019.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Produção Pecuária Municipal**. Rio de Janeiro, v. 48, p.1-12, 2020.

JAISWAL, Y. S. *et al.* Antidiabetic activity of extracts of *Anacardium occidentale* Linn. leaves on n-streptozotocin diabetic rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, 2016.

JESUS L.G.; CICCHELLI M.Q.; MARTINS G.B.; LIMA H.R.; PEREIRA M.C.M.C.; MEDRADO A.R.A.P. Estudo epidemiológico e nível de conhecimento de pacientes oncológicos acerca da mucosite oral e laserterapia. **Cienc Cuid Saude**, v. 16, n. 1, 2017.

KUMAR, A. *et al.* Cashew Gum A Versatile Hydrophylic Polymer: A Review. **Current Drug Therapy**, v. 7, n. 2, p. 2-12, 2012.

LICÁ, I. C. L.; DOS SANTOS SOARES, A. M.; DE MESQUITA, L. S. S.; MALIK, S. Biological properties and pharmacological potential of plant exudates. **Food Research International**, v. 105, p. 1039-1053, 2018.

LIMEIRA, R. R. T.; MEDEIROS, D. S.; PESSÔA, H. L. F. Ações terapêuticas do exsudato (goma) do cajueiro: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, e269111537156, 2022.

LUSTOSA, A. K. M. F.; DE JESUS OLIVEIRA, A. C.; QUELEMES, P. V.; PLÁCIDO, A.; DA SILVA, F. V.; OLIVEIRA, I. S.; DE ALMEIDA LEITE, J. R. D. S. In situ synthesis of silver nanoparticles in a hydrogel of carboxymethyl cellulose with phthalated-cashew gum as a promising antibacterial and healing agent. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 11, p. 2399, 2017.

LUTZ, INTITUTO ADOLFO. Métodos físico-químicos para análise de alimentos. São Paulo: ANVISA, 2008.

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

MARKOWICZ-PIASECKA, M.; HUTTUNEN, K. M.; MIKICIUK-OLASIK, E.; SIKORA, J. Biocompatible sulfenamide and sulfonamide derivatives of metformina can exert beneficial effects on plasma haemostasis. **Chemico-Biological Interactions**, v. 280, p. 15–27, 2018.

MARQUES E.C.P.; LOPES F.P.; NASCIMENTO I.C.; MORELLI J.; PEREIRA M.V.; MEIKEN V.M.M.; PINHEIRO S.L. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 9, 2020.

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

MARTINETTI, L.; MANNION, A. M.; VOJE JR, W. E.; XIE, R.; EWOLDT, R. H. A.Critical gel fluid with high extensibility: the reology of chewing gum. **Journal Reology**, v. 58, n. 4, p. 821-838, 2014.

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

MELLO S.M.F. Mucosite oral em paciente oncológico hospitalizado – relato de caso. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 1, n. 4, p. 48–51, 2020.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUARIA E ABASTECIMENTO - MAPA. Manual de Métodos de Análises de Bebidas e Vinagres - Açúcares redutores (Método 14). **Instrução Normativa Nº 24, de 08 de setembro de 2005**. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br>

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO - MAPA. Portaria nº 76 de 26 de novembro de 1986. Dispõe sobre os métodos analíticos de bebidas e vinagre. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 28 nov. 1986. Seção 1, pt. 2. Disponível em: <https://www.gov.br>

MONTEIRO, B. S.; MATIAS, W. N.; LIBERATO, K. B. C.; SILVA, D. R.; LUCENA, G. T. S.; FEITOZA, G. S.; BRITO, A. S. Evaluation of the antioxidant and gastroprotective activity of leaves and juice of *Anacardium occidentale*. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, n. 7, p. 266-278, 2020.

MOODY, KAREN; BAIG, MOHAMMAD; CARULLO, VERONICA. Alleviating terminal pediatric cancer pain. **Children**, v. 8, n. 3, p. 239, 2021.

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

NAYAK, A. K. *et al.* Cashew gum in drug delivery applications. **Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications**, v. 11, p. 263-283, 2019.

NEWMAN D.J.; CRAGG G.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **J Nat Prod**, v. 27, n. 3, p. 770-803, 2020.

NICOLAU, L. A.; BATISTA-LIMA, F. J.; SANTANA, A. P.; SALES, T. M.; CARMO-NETO, J. P.; FREITAS, G. B.; WOODLAND, P. J. Cashew gum, a biopolymer, topically protects oesophageal mucosa in non-erosive reflux disease: A promising translational study. **Carbohydrate polymers**, v. 226, p. 115205, 2019.

NOGUEIRA, G. O. *et al.* Impacto da mucosite oral na qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. **Oncologia**, v. 40, n. 2, p. 153-160, 2020.

NOVAES, T. E. R.; NOVAES, A. S. R. Análise dos potenciais medicinais do cajueiro (*Anacardium occidentale* Linn): uma breve revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, 2021.

NWEKE, E. O.; OKAFOR, I. J.; OPARA, J. K. Protective effect of *Anacardium occidentale* on the liver enzymes of paracetamol induced toxicity in wistar rats. **International Journal of Research and Reports in Hematology**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2019.

ODERINLO, O. O.; ADENEKAN, O. A.; ALAWODE, T. T.; OSAMUDIAMEN, P. M.; OLUREMI, B. B.; OYENEYIN, O. E.; NGOEPE, M. P. Ethnobotanical Appraisal and *In-silico* Investigation of Plants Used for the Management of COVID-19 in Southwestern Nigeria. **Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants**, v. 7, n. 1, p. 151-174, 2021.

OKOYE, E. I.; ONYEKWELI, A. O.; FATOKI, O. O. Evaluation of LD50 of Cashew Gum and the Comparative Study of its Functionality in Cotrimoxazole Granule and Tablet

Formulations. **British Journal of Pharmacology and Toxicology**, v. 3, n. 4, p.156-164, 2012.

OLIVEIRA BARBOSA, Celma et al. Chemical composition and antioxidant potential of essential oils from different *Ocimum* species (Basil). **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 24422-24442, 2021.

OLIVEIRA E.L.; CABRAL G.M.P.; GALVÃO A.K.F.C.; PEDRINE J.A.G.D.; SILVA, M.C.V.S.; DANTAS M.A.P.D. Mucosite - uma revisão sistemática. **Revista Campo do Saber**, v. 4, n. 5, p. 16-34, 2018.

OLIVEIRA, A. S.; NASCIMENTO, J. R.; TROVAO, L. O.; ALVES, P. C.; MACIEL, M. C. G.; SILVA, L. D. M. *et al.* The anti-inflammatory activity of *Anacardium occidentale* L. increases the lifespan of diabetic mice with lethal sepsis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 236, p. 345-353, 2019.

OLIVEIRA, L. L. *et al.* Eficácia da bochechagem com clorexidina de 0,12% na prevenção da mucosite oral em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia: uma meta-análise. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 68, n. 6, p. 872-881, 2021.

OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; VIEIRA, W. L.; FREIRE, K. R.L.; TRAJANO, V. N.; LIMA, I. O.; SOUZA, E.L.; TOLEDO, M. S.; SILVA-FILHO, R. N. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 77-82, 2006.

OLOTU, P. N.; OLOTU, I. A.; KAMBASHA, M. B.; AHMED, A.; AJIMA, U.; OHEMU, T. L. *et al.* Pharmacognostic Studies and antidiabetic evaluation of the ethanolic root extract of *Anacardium occidentale* Linn (Anacardiaceae) in mice. **Journal of Natural Product and Plant Resources**, v. 7, n. 4, p. 65-70, 2017.

OMOLASO, B. O.; OLUWOLE, F. S.; AJAYI, A. M. Antidiarrhoeal property of the methanol extract of *Anacardium occidentale* Linn stem bark in laboratory rodents. **International Journal of Basic, Applied and Innovative Research**, v. 7, n. 4, p. 151-160, 2018.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Bulletin of the World Health Organization: Regulatory situation of herbal medicines-A worldwi- de review. Geneva, 1998.

ONOJA, S. O.; IFENKWE, D. C.; DANIEL-IGWE, G.; EZEH, G. C.; EZEJA, M. I.; ANAGA, A. O. Gastroprotective effects of polyphenol rich extract of *Anacardium occidentale* L. leaf. **Nigerian Veterinary Journal**, v. 40, n. 2, p. 110-117, 2019.

PADILHA, J. A.; VIEIRA, L. N.; MAGALHÃES, V. F.; REGINATO, R. E. D.; LIMA, C. M. B. L.; DINIZ, M. D. F. F. M. Therapeutic effects of *Anacardium occidentale*: an integrative review. **Acta Brasiliensis**, v. 4, n. 3, p. 178-186, 2020.

PALHETA, I. C. *et al.* Ethnobotanical study of medicinal plants in urban home gardens in the city of Abaetetuba, Pará state, Brazil. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 16, p. 206-262, 2017.

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

PAZ, S. T. *et al.* Goma de cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) utilizada como alternativa de meio de montagem em preparações histológicas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, 2022.

PEREIRA, A.V. *et al.* Taninos da casca do Cajueiro: atividade antimicrobiana. **Revista Agropecuária Técnica**, v. 36, n.1, p. 121-127, 2015.

PEREIRA, A. C. L. *et al.* Efeito da bochechagem com aloe vera gel a 0,5% na prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia: um ensaio clínico randomizado. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 46, p. 102337, 2020.

PEREIRA, T. C. S. *et al.* Efeito da crioterapia oral na prevenção da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Oncologia**, v. 44, n. 6, p. e92057, 2022.

PIRES, J. O.; LÉDA, P. H. D. O.; OLIVEIRA, D. R. D.; COELHO FERREIRA, M. R.; SCHER, I. S.; TALGATTI, D. M. Etnobotânica aplicada à seleção de espécies nativas amazônicas como subsídio à regionalização da fitoterapia no SUS: município de Oriximiná-PA, Brasil. **Revista Fitos**, v. 14, n. 4, p. 492-512, 2020.

PITOMBEIRA, N. A. O. *et al.* Self-assembled nanoparticles of acetylated cashew gum: Characterization and evaluation as potential drug carrier. **Carbohydrate Polymers**, v. 117, p. 610–615, 2015.

PODSIEDLIK, M.; MARKOWICZ-PIASECKA, M.; SIKORA, J. Erythrocytes as model cells for biocompatibility assessment, cytotoxicity screening of xenobiotics and drug delivery. **Chemico-Biological Interactions**, v. 332, p. 109305, 2020.

PORTO, B. C.; CRISTIANINI, M. Evaluation of cashew tree gum (*Anacardium occidentale* L.) emulsifying properties. **Food Science and Technology**, v. 59, n. 2, p. 1325–1331, 2014.

PROC, P. *et al.* Salivary immunoglobulin A level during steroids and chemotherapy treatment administered in remission induction phase among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Medicine**, v. 99, n. 42, p. e22802, 2020.

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

RANA, V.; RAI, P.; TIWARI, A. K.; SINGH, R. S.; KENNEDY, J. F.; KNILL, C. J. Modified Gums: Approaches and applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, n. 3, p. 1031-1047, 2011.

RANGEL, M. *et al.* Hemolytic activity in extracts of the diatom *Nitzschia*. **Toxicon**, v.

35, p. 305-309, 1997.

REDMAN, M. G.; HARRIS, K.; PHILLIPS, B. S. Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. **Archives of Disease in Childhood**, v. 107, n. 2, p. 128–133, 2022.

REYNOLDS, Dan; KOLLEF, Marin. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. **Drugs**, v. 81, n. 18, p. 2117-2131, 2021.

RICHTER, A.R.; CARNEIRO, M.J.; DE SOUSA, N.A.; GOYCOOLEA, F.M.; DE PAULA, R.C.M. Self-assembling cashew gum-graft-poly lactide copolymer nanoparticles as a potential amphotericin B delivery matrix. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 152, p. 492-502, 2020.

RINAUDO, M.; MILAS, M.; LOPES, L. Influence of the method of purification on some solution properties of welan gum. **Int. J. Biol. Macromol**, v. 16, n. 5, 1991.

RITWIK, P.; CHRISENTERY-SINGLETON, T. E. Oral and dental considerations in pediatric cancers. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 39, n. 1, p. 43–53, mar. 2020.

RIZALUDIN, M. S. *et al.* The Chemistry of Stress: Understanding the ‘Cry for Help’ of Plant Roots. **Metabolites**, v. 11, n. 6, 357, 2021.

RODRIGUES DA SILVA, L.; RODRIGUES, T. J. A.; BARROS, S. L.; FIGUEIREDO, R.M.F.; ROCHA, A. P. T. Processamento e caracterização de geleia mista de polpa de caju com chá de cravo-da-índia: Influência da adição de diferentes edulcorantes. **Revista Brasileira De Agrotecnologia**, v. 11, n. 2, p. 597–602, 2021.

RODRIGUES FILHO, J. M. S. Avaliação da Toxicidade Aguda da Goma do Cajueiro. Fortaleza, 2017.

RODRIGUES, A.R.M. Produtos naturais na descoberta de fármacos. 2018. (Tese de Doutorado). Faculdade de Ciências da Saúde Universidade Fernando Pessoa, no **Programa de Ciências Farmacêuticas**, 2018.

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

SAMPAIO-MAIA B. *et al.* The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. **Adv Appl Microbiol**, v. 97, p. 171-210, 2016.

SANCHO, S.O.; MAIA, G.A.; FIGUEIREDO, R.W.; RODRIGUES, S.; SOUSA, P.H.M. Alterações químicas e físicoquímicas no processamento de suco de caju (*Anacardium occidentale* L.). **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 27, n.4, p. 878-882, 2007.

SANTOS, G. L.; GEMMER, R. E.; OLIVEIRA, E. C. Análise de açúcares totais, redutores e não-redutores em refrigerantes pelo método titulométrico de Eynon-Lane. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 8, n. 4, 2016.

SANTOS, R. B.; VALE, W. F. S.; COSTA, C. L. S. Planejamento estrutural, desenvolvimento e análise de propriedades farmacocinéticas *in silico* de análogos do ácido salicílico para fins cosméticos. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 1, p. 103-112, 2017.

SARTORATTO, A. *et al.* Composição e atividade antimicrobiana de óleos essenciais de plantas aromáticas usadas no Brasil. **Braz. J. Microbiol**, v.35, n.4, p.275-280, 2004.

SEMENOFF, T.A.D.V.; SEMENOFF-SEGUNDO, A.; BIASOLI, E.R. Efetividade antimicrobiana *in vitro* de estabilidade da clorexidina manipulada enxaguatórios bucais frente aos microrganismos *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Odonto Ciencia**, v.23, p. 351-354, 2008.

SENEL S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. **International journal of molecular sciences**, v.22, n.15, p. 7821, 2021.

SHINDE, Y. Study on Gum Exudates of Cashew Plant (*Anacardium occidentale*). **Asian Journal of Research in Chemistry**, v. 7, n. 4, p. 404, 2014.

SILVA, A.E.S.; ALMEIDA, S.S.M.S. Análise fitoquímica das cascas do caule do cajueiro (*Anacardium occidentale* L. – Anacardiaceae). **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 3, n. 2, p. 81-88, 2013.

SILVA-LUZ, C. L.; PIRANI, J. R.; PELL, S. K.; MITCHELL, J. D. Anacardiaceae in Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2020.

SONIS S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 45, n. 12, p. 1015–1020, 2009.

SONIS S.T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 5, n. 4, p. 3-11, 2007.

SONIS S.T. The pathobiology of mucositis. Nature Reviews Treister NS, Woo S-B. Chemotherapy-induced oral mucositis. **Medscape**, v. 4, n. 4, p. 277-84, 2004.

SONIS, S.T. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. **American Society of Clinical Oncology educational book**, v.33, n.236, e236-e240, 2013.

SOUSA, A. P. Avaliação da toxicidade e determinação das atividades biológicas dos flavonóides vitexina, tilirosídeo e 5, 7-dihidroxi-3, 8, 4'-trimetoxi: estudos *in silico*, *in vitro* e *ex-vivo*. (Tese de doutorado), 2022.

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

SOUZA, N. C. *et al.* Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Anacardium occidentale* Leaf Extract. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, p. 1-8, 2017.

SPEZZIA, S. Mucosite Oral. **Journal of Oral Investigations**, v. 4, n. 1, p. 14–18, 2020.

SUDJAROEN, Y.; THONGKAO, K.; SUWANNAHONG, K. Antioxidant, antibacterial, and cytotoxicity activities of cashew (*Anacardium occidentale*) nut shell waste. **International Journal of Green Pharmacy (IJGP)**, v. 12, n. 01, p. S229-S234, 2018.

SÜNTAR, I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, p. 1199–1209, 2020.

TAFINTA, I. Y.; OKOYE, N. H.; BATAGARAWA, U. S.; HAMMA, I. I.; ABUBAKAR, M. Phytochemical Screening and Antifungal Activities of Cashew (*Anacardium occidentale* Linn.) Leaves Extract on Some Fungal Isolates. **Asian Plant Research Journal**, v. 5, n. 3, p. 30-37, 2020.

TAKEUCHI, Masaki. Titrimetry. **Analytical Sciences**, v. 37, n. 2, p. 227-227, 2021.

TAVARES, J.T. de Q. *et al.* Interferência do Ácido Ascórbico na Determinação de Açúcares Redutores pelo Método de Lane e Eynon. **Quím. Nova**, v. 33, n. 4, p. 805-809, 2010.

THOMAS S. *et al.* The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. **Cancer Res**, v. 77, n. 8, p. 1783-1812, 2017.

TIMOTHY, O.; HARUNA, O. Characterization of selected clinical isolates and antimicrobial properties of ethanol root extract of *Anacardium occidentale* L. **African Scientist**, v. 21, n. 2, p. 281-286, 2020.

TOLENTINO LIMEIRA R.R.; LIMAARRAIS RIBEIRO I.; FERRETI BONAN PR. *et al.* Effect of multidrug solution for the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis *in vivo*. **Saudi Dent J**, v. 35, n. 4, p. 378-385, 2023.

TORQUATO, D.; FERREIRA, M.; SÁ, G. *et al.* Avaliação da Atividade Antimicrobiana da Goma do Cajueiro. **Jornal Mundial de Microbiologia e Biotecnologia**, v. 20, p. 505–507, 2004.

TRIVELLA, D. B. B. *et al.* Descoberta de fármacos a partir de produtos naturais e a abordagem Molecular Power House (MPH). **Revista Fitos**, v. 16, n. 2, p. 176-192, 2022.

VILAR, M.S.A.; SOUZA, G.L.; VILAR, D.L.; LEITE, J.A ; RAFFIN, F. N; BARBOSA-FILHO, J. M.; NOGUEIRA, F.H.A; MASCARENHAS, S.R.; MOURA, T.F.A Assessment of Phenolic Compounds and Anti-Inflammatory Activity of Ethyl Acetate Phase of *Anacardium occidentale* L. Bark. **Molecules**, v. 21, p. 1087, 2016.

VITALE, M. C. *et al.* Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 6, p. 1423-1428, 2017.

WATTANATHORN, J.; WANNANON, P.; MUCHIMAPURA, S.; THUKHAM-MEE, W.; TONG-UN, T.; POLYIAM, P. Toxicity evaluation of *Anacardium occidentale*, the potential aphrodisiac herb. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1459141, 2019.

WOJTUNIK-KULESZA, Karolina A. *et al.* Natural monoterpenes: Much more than only a scent. **Chemistry & biodiversity**, v. 16, n. 12, p. e1900434, 2019.

ANEXO A. ARTIGO PUBLICADO

Research, Society and Development, v. 11, n. 15, e269111537156, 2022
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37156>

Ações terapêuticas do exsudato (goma) do cajueiro: uma revisão

Therapeutic actions of cashew exudate (gum): a review

Acciones terapéuticas del exudado de anacardo (goma): una revisión

Recebido: 28/10/2022 | Revisado: 09/11/2022 | Aceitado: 10/11/2022 | Publicado: 17/11/2022

Rebecca Rhuanny Tolentino Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7264-7426>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: rebecca.rhuanny@hotmail.com

Daianne de Sousa Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5212-3959>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: daianne_medeiros@hotmail.com

Hilzeth de Luna Freire Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-2014>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: hilzeth@gmail.com

Resumo

O objetivo desta pesquisa foi realizar um levantamento na literatura sobre as ações terapêuticas do exsudato (goma) do cajueiro. Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados Scielo, Bireme e PubMed, durante os meses de agosto a setembro de 2022. Encontrou-se 208 artigos, dos quais 114 foram analisados e 24 foram incluídos nesta pesquisa. Dentre eles, está a ação antimicrobiana (citada por 7 artigos), anti-inflamatória (citada por 6 artigos), gastroprotetora e antitumoral (citada por 4 artigos), e algumas ações em menor aplicações e concomitantes nos estudos como atividade antinociceptiva, antidiarreica, cicatrizante, imunomoduladora e criopreservadora. Conclui-se então que o levantamento bibliográfico é de fundamental importância para expansão do conhecimento científico a respeito do uso farmacoterápico da Goma do Cajueiro (CG).

Palavras-chave: Goma do cajueiro; Ações terapêuticas.

ANEXO B. ARTIGO PUBLICADO



REVISTA
OBSERVATORIO
DE LA ECONOMÍA
LATINOAMERICANA

REVISTA OBSERVATORIO DE LA ECONOMIA LATINOAMERICANA

ISSN: 1696-8352

Antibacterial, cytotoxic and antioxidant effect of green leaf extract of *Anacardium occidentale* L.

Efeito antibacteriano, citotóxicos e antioxidantes do extrato das folhas verdes de *Anacardium occidentale* L.

Efecto antibacteriano, citotóxico y antioxidante del extracto de hoja verde de *Anacardium occidentale* L.

DOI: 10.55905/oelv22n6-093

Originals received: 05/10/2023

Acceptance for publication: 05/31/2024

Rebecca Rhuanny Tolentino Limeira
Master in Dentistry
Institution: Universidade Federal da Paraíba
Address: João Pessoa, Paraíba, Brasil
E-mail: rebecca.rhuanny@hotmail.com

Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz
PhD in Natural and Bioactive Synthetic Products
Institution: Universidade Federal da Paraíba
Address: João Pessoa, Paraíba, Brasil
E-mail: margarethdinizufpb@gmail.com

Daianne de Sousa Medeiros
Master in Dentistry
Institution: Universidade Federal da Paraíba
Address: João Pessoa, Paraíba, Brasil
E-mail: daianne_medeiros@hotmail.com

Faumana dos Santos Câmara
Master in Dentistry
Institution: Universidade Federal da Paraíba
Address: João Pessoa, Paraíba, Brasil
E-mail: faumana.santos@gmail.com

Inácio Ricardo Alves Vasconcelos
Master in Natural and Synthetic Bioactive Products
Institution: Universidade Federal da Paraíba
Address: João Pessoa, Paraíba, Brasil
E-mail: inacio.vasconcelos@hotmail.com

Page 1

REVISTA OBSERVATORIO DE LA ECONOMIA LATINOAMERICANA, Curitiba, v.22, n.6, p. 01-23. 2024.