



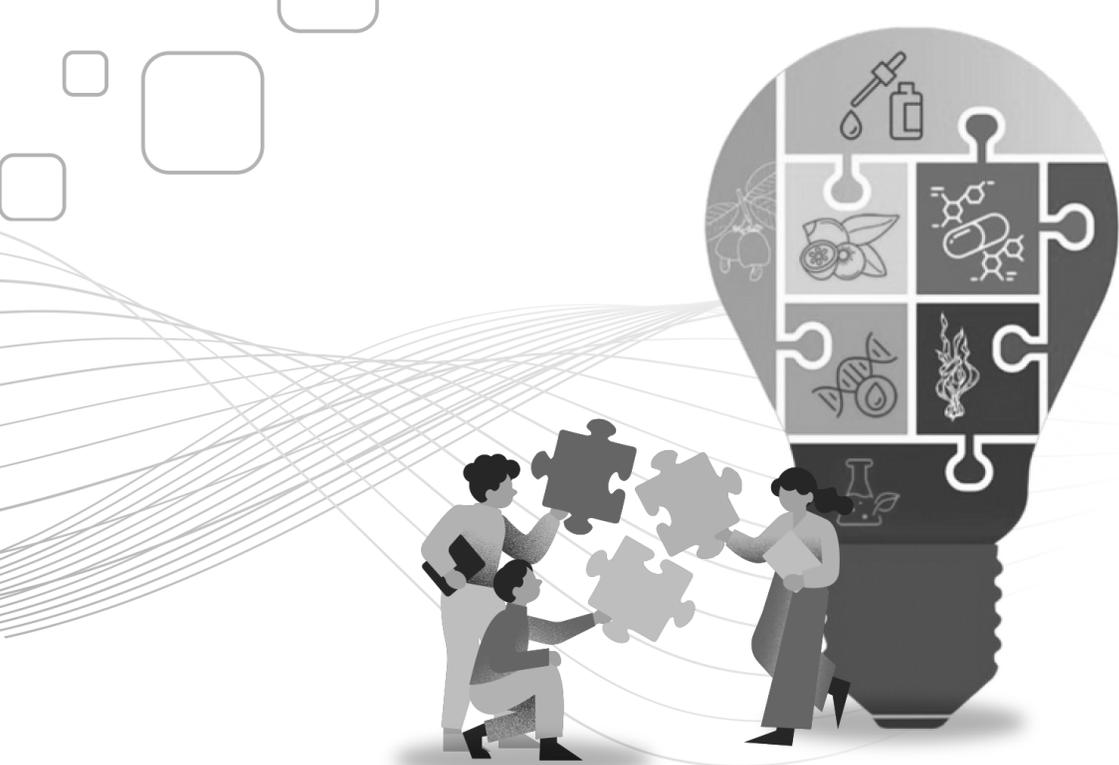
# BIOTECNOLOGIA & FARMACOLOGIA

ABORDAGENS INTERDISCIPLINARES NA  
TERAPÊUTICA COM RECURSOS NATURAIS

---

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho  
Giovanna Carvalho Sousa Silva  
Francisco Mayron de Sousa e Silva  
Lívio Cesar Cunha Nunes  
(Organizadores)

**Atena**  
Editora  
Ano 2023



# BIOTECNOLOGIA & FARMACOLOGIA

ABORDAGENS INTERDISCIPLINARES NA  
TERAPÊUTICA COM RECURSOS NATURAIS

---

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho  
Giovanna Carvalho Sousa Silva  
Francisco Mayron de Sousa e Silva  
Livio Cesar Cunha Nunes  
(Organizadores)

**Atena**  
Editora  
Ano 2023

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial**

**Ciências Biológicas e da Saúde**

- Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso
- Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília
- Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
- Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
- Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
- Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
- Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
- Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
- Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
- Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
- Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
- Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
- Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
- Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
- Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
- Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
- Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
- Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
- Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
- Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
- Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
- Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
- Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
- Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
- Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
- Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
- Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
- Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDP
- Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
- Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
- Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
- Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
- Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
- Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
- Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## Biotecnologia e farmacologia: abordagens interdisciplinares na terapêutica com recursos naturais

**Diagramação:** Ellen Andressa Kubisty

**Correção:** Soellen de Britto

**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga

**Revisão:** Os autores

**Organizadores:** Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho  
Giovanna Carvalho Sousa Silva  
Francisco Mayron de Sousa e Silva  
Livio Cesar Cunha Nunes

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B616 Biotecnologia e farmacologia: abordagens interdisciplinares na terapêutica com recursos naturais / Organizadores Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho, Giovanna Carvalho Sousa Silva, Francisco Mayron de Sousa e Silva, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Outro organizador  
Livio Cesar Cunha Nunes

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-258-2166-5  
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.665231112>

1. Biotecnologia. 2. Farmacologia. I. Carvalho, Rusbene Bruno Fonseca de (Organizador). II. Silva, Giovanna Carvalho Sousa (Organizadora). III. Silva, Francisco Mayron de Sousa e (Organizador). IV. Título.

CDD 660.6

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

*“A ciência é um esforço interminável e árduo para descobrir a realidade por trás da aparência.”<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> A pesquisa e a ciência são empreendimentos que exigem perseverança e dedicação contínuas, pois buscam desvendar as verdades subjacentes que muitas vezes estão escondidas por trás das aparências superficiais. É um lembrete de que a jornada da pesquisa é desafiadora, mas os frutos dela podem revelar aspectos fundamentais da realidade que enriquecem nosso entendimento do mundo.

Caros leitores e entusiastas da ciência e da inovação, é com grande satisfação que apresentamos este livro, uma iniciativa dos pesquisadores do Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo em Produtos Farmacêuticos e Correlatos (LITE) da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Este trabalho é um reflexo do compromisso constante em busca de soluções inovadoras e avanços na área farmacêutica. Convidamos vocês a explorarem este rico compêndio de conhecimento que abrange uma ampla gama de tópicos e descobertas, e a se conectarem conosco também pelo Instagram (@liteufpi), onde compartilhamos conteúdos e atualizações.

Este livro é uma síntese de esforços colaborativos que visam trazer à tona as contribuições da biotecnologia e da farmacologia na busca por soluções terapêuticas inovadoras, com um enfoque especial em recursos naturais. A interdisciplinaridade é o fio condutor, demonstrando como a integração de diferentes campos do conhecimento pode gerar avanços significativos na medicina e na indústria farmacêutica. Cada capítulo é uma janela para um mundo de possibilidades e descobertas, destacando o potencial de recursos naturais, biotecnologia e pesquisa farmacológica para melhorar a saúde e o bem-estar.

Ao explorar os tópicos abordados neste livro, os leitores terão a oportunidade de aprofundar seu entendimento sobre como a ciência está transformando a terapêutica com o uso de recursos naturais, abrindo novos horizontes para tratamentos mais eficazes e inovadores. Esperamos que este livro inspire não apenas a comunidade acadêmica, mas também todos aqueles que compartilham um interesse apaixonado pela inovação, biotecnologia e farmacologia. Juntos, podemos moldar um futuro mais saudável e promissor, impulsionado pela exploração criativa e interdisciplinar de recursos naturais e tecnologias avançadas.

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho  
 Giovanna Carvalho Sousa Silva  
 Francisco Mayron de Sousa e Silva  
 Livio Cesar Cunha Nunes

**CAPÍTULO 1 ..... 1****SPIRULINA EM FOCO: CARACTERÍSTICAS, PROPRIEDADES E APLICAÇÕES**

Giovanna Carvalho Sousa Silva  
 Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho  
 Francisco Mayron de Sousa e Silva  
 Camila Fortes Castelo Branco Magalhães  
 Hercília Maria Lins Rolim  
 Livio Cesar Cunha Nunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311121>

**CAPÍTULO 2 ..... 19****POLISSACARÍDEOS NATURAIS: *ANACARDIUM OCCIDENTALE L.* E SUAS APLICAÇÕES NA OBTENÇÃO DE *SCAFFOLDS* PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**

Maria Crisnanda Almeida Marques  
 Geovanna Bomfim Soares  
 Hernane da Silva Barud  
 Lívio Cesar Cunha Nunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311122>

**CAPÍTULO 3 ..... 34****BIOCARVÃO ATIVADO: FONTES DE OBTENÇÃO, CARACTERÍSTICAS E APLICAÇÕES**

Edmilson Araújo de Oliveira Júnior  
 Ana Karen do Nascimento  
 Giovanna Carvalho Sousa Silva  
 Francisco Mayron de Sousa e Silva  
 Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho  
 Livio Cesar Cunha Nunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311123>

**CAPÍTULO 4 ..... 48****BUSPIRONA: UMA ABORDAGEM DOS ASPECTOS HISTÓRICOS, FÍSICO-QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E USO CLÍNICO**

Francisco Mayron de Sousa e Silva  
 Igor Frederico da Silveira Ramos  
 Eduardo Batista Soares Neto  
 Giovanna Carvalho Sousa Silva  
 Anny Leticia Silva de Oliveira  
 André Luis Menezes Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311124>

<b>CAPÍTULO 5 .....</b>	<b>73</b>
<b>MICROAGULHAS POLIMÉRICAS COMO SISTEMA PARA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS</b>	
Francisco Mayron de Sousa e Silva	
Ezequiel da Silva Ferreira	
Sara da Silva Lima	
Júlio César Viana de Carvalho Júnior	
Giovanna Carvalho Sousa Silva	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Livio Cesar Cunha Nunes	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311125">https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311125</a>	
<b>CAPÍTULO 6 .....</b>	<b>98</b>
<b>BABAÇU: EXPLORANDO SUAS CARACTERÍSTICAS E POTENCIALIDADES</b>	
Solange Sousa Santos	
Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho	
Francisco Mayron de Sousa e Silva	
Sara da Silva Lima	
Livio Cesar Cunha Nunes	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311126">https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311126</a>	
<b>CAPÍTULO 7 .....</b>	<b>118</b>
<b>PRODUTOS NATURAIS E CICLODEXTRINAS: EXPLORANDO ÓLEOS ESSENCIAIS E COMPLEXOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICA</b>	
Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Maria das Graças Freire de Medeiros	
Lívio César Cunha Nunes	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311127">https://doi.org/10.22533/at.ed.6652311127</a>	
<b>SOBRE OS ORGANIZADORES .....</b>	<b>140</b>

## SPIRULINA EM FOCO: CARACTERÍSTICAS, PROPRIEDADES E APLICAÇÕES

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Giovanna Carvalho Sousa Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Francisco Mayron de Sousa e Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Camila Fortes Castelo Branco Magalhães**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Hercília Maria Lins Rolim**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Lívio Cesar Cunha Nunes**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF). Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

**RESUMO:** A Spirulina, uma microalga unicelular pertencente ao filo Cyanobacteria, tem sido objeto de interesse crescente devido às suas propriedades notáveis e seu potencial em diversas aplicações. Caracterizada por sua cor verde-azulada devido à presença de clorofila e ficocianina, cresce naturalmente em ambientes alcalinos de água doce e salina, como lagos e lagoas. Apresenta também um alto teor de proteínas, vitaminas, minerais, ácidos graxos essenciais e pigmentos antioxidantes a torna um superalimento valioso. Além disso, ela é uma fonte de antioxidantes que demonstraram ter propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. As propriedades biológicas da Spirulina têm despertado o interesse da comunidade científica, devido ao seu potencial imunomodulador, anti-inflamatório e antiviral. Em termos de métodos de produção e cultivo, a Spirulina é frequentemente cultivada em sistemas aquáticos controlados, como lagoas e fotobiorreatores. Seu crescimento rápido e alta taxa de fotossíntese a tornam uma cultura eficiente para a produção em larga escala. A Spirulina desempenha um papel vital na indústria de alimentos, sendo utilizada em produtos como suplementos

alimentares, alimentos funcionais e ração animal. Seu potencial na pesquisa científica é igualmente significativo, com estudos em andamento explorando seus benefícios na prevenção de doenças e no tratamento de condições como diabetes e obesidade. Nesse sentido, este capítulo aborda uma visão abrangente das características gerais, propriedades químicas e biológicas, métodos de produção e cultivo, bem como sua importância na indústria alimentícia, pesquisa científica e promoção da saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Arthrospira platensis*. Cianobactérias. Alimento funcional. Suplemento alimentar.

## SPIRULINA IN FOCUS: CHARACTERISTICS, PROPERTIES AND APPLICATIONS

**ABSTRACT:** Spirulina, a unicellular microalga belonging to the phylum Cyanobacteria, has attracted increasing interest due to its remarkable properties and its potential in various applications. Characterized by its bluish-green color owing to the presence of chlorophyll and phycocyanin, it naturally grows in alkaline freshwater and saline environments, such as lakes and ponds. It also boasts a high content of proteins, vitamins, minerals, essential fatty acids, and antioxidant pigments, making it a valuable superfood. Furthermore, it serves as a source of antioxidants that have demonstrated anti-inflammatory and antioxidant properties. Spirulina's biological properties have piqued the interest of the scientific community due to its immunomodulatory, anti-inflammatory, and antiviral potential. In terms of production and cultivation methods, Spirulina is often cultivated in controlled aquatic systems, such as ponds and photobioreactors. Its rapid growth and high rate of photosynthesis render it an efficient crop for large-scale production. Spirulina plays a crucial role in the food industry, finding application in products like dietary supplements, functional foods, and animal feed. Its potential in scientific research is equally significant, with ongoing studies exploring its benefits in disease prevention and the treatment of conditions such as diabetes and obesity. In this sense, this chapter provides a comprehensive overview of general characteristics, chemical and biological properties, production and cultivation methods, as well as its significance in the food industry, scientific research, and health promotion.

**KEYWORDS:** *Arthrospira platensis*. Cyanobacteria. Functional food. Food supplement.

### 1 | INTRODUÇÃO

O uso de microalgas está crescendo gradativamente, observando-se o aumento no interesse em pesquisas e processos biotecnológicos. Devido a sua composição nutricional e ao avanço crescente da biotecnologia, a biomassa de microalgas tem se tornado ferramentas biotecnológicas para a produção de ingredientes para indústria de alimentos (Kusmayadi *et al.*, 2021). Nesse sentido, alimentos alternativos estão sendo cada vez mais usados como suplemento alimentar, fornecendo diversos nutrientes atuando como complemento na alimentação, entre eles estão algumas bactérias, leveduras e microalgas que são de origem unicelular (Hardy, 2006).

A Spirulina é uma microalga azul-verde que tem ganhado reconhecimento global como um valioso suplemento alimentar (Souza *et al.*, 2020) Ela é notável por sua composição nutricional rica, que inclui proteínas de alta qualidade, vitaminas, minerais, antioxidantes e ácidos graxos essenciais. (Alfadhly *et al.*, 2022a) Além disso, a Spirulina é uma excelente fonte de clorofila, pigmentos carotenoides e, especialmente, de ficocianina, um composto conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Park *et al.*, 2018)

Essa combinação de nutrientes faz da Spirulina um suplemento alimentar atrativo para diversas finalidades, incluindo o aumento da energia, a melhoria da imunidade, o suporte à saúde cardiovascular e a promoção da desintoxicação do corpo. (Calella *et al.*, 2022). Sua capacidade de fornecer uma ampla gama de nutrientes essenciais tem contribuído para seu crescente uso como um recurso valioso na busca por uma alimentação saudável e equilibrada (Rutar *et al.*, 2022).

Os bioprodutos geradas a partir de microalgas e seus extratos de biomassa tem ganhado destaque no mercado mundial, tornando-se uma tecnologia promissora por meio da identificação de substâncias sintetizadas por esses microrganismos e a aplicabilidade destes (Borba; Ferreira-Camargo, 2019). A estimativa de crescimento do mercado mundial de microalgas é de aproximadamente US \$ 6,5 bilhões, dos quais cerca de US \$ 2,5 bilhões são representados pelo segmento de alimentos saudáveis (Sathasivam *et al.*, 2019).

A Paraíba é um dos estados brasileiros onde a Spirulina é cultivada em larga escala, pois apresenta ótimas condições de clima e fotoperíodo para o cultivo dessa microalga que, devido ao baixo custo, às altas temperaturas da região, aos fortes índices de insolação e às águas salinizadas do subsolo, sendo a mesma cultivada em tanques com capacidade para até 15 mil litros de água (Ecycle, 2019).

Com base em informações da Organização das Nações Unidas (2023), a Terra atingiu uma população de mais de 8 bilhões de pessoas em 2023. No entanto, dadas as circunstâncias atuais, nosso sistema alimentar consegue sustentar uma população de aproximadamente 3,4 bilhões antes de começar a pressionar os limites do planeta, de acordo com estimativas e estudos na área (ONU, 2020). Nesse contexto, o presente capítulo tem como objetivo investigar as características, propriedades e benefícios da Spirulina, destacando seu potencial como fonte de nutrição, terapia e inovação na indústria alimentícia, além de explorar os métodos de produção e cultivo e as diversas aplicações que tornam essa microalga uma protagonista no cenário global de alimentos e saúde.

## **2 | SPIRULINA (*ARTHROSPIRA PLATENSIS*)**

As microalgas são um grupo de microrganismos unicelulares que são capazes de se desenvolver nos meios mais adversos (água doce, marinhas solas e águas residuais), crescem geralmente em meio líquido, se multiplicam rapidamente liberando oxigênio a partir da fotossíntese, produzindo biomassa rica em compostos biologicamente ativos

(Dolganyuk *et al.*, 2020) Conhecidas como algas azul-esverdeadas, são procarióticas e compreendem uma grande variedade de microrganismos com amplas características morfológicas, bioquímicas e fisiológicas (Mendonça; Druzian; Nunes, 2012; Abu-Ghosh *et al.*, 2021).

Uma importante cianobactéria autotrófica, procarionte é a Spirulina, agora reclassificada como *Arthrospira*, é encontrada nos mais diferentes meios (ambientes salinos e alcalinos). O gênero *Spirulina* apresenta diversas espécies, dentre elas *S. platensis*, *S. máxima*, *S. fusiformis* (Vonshak, 1997) e *S. major* (Karam; Soccol, 2007). As espécies *S. platensis* e *S. maxima* são as mais populares do gênero e as mais estudadas para uso na alimentação humana (OLIVEIRA *et al.*, 2013) por apresentarem perfil nutricional que as torna ideal como suplemento alimentar, pois substituem satisfatoriamente as fontes artificiais de nutrientes, por combinar diversos constituintes de maneira equilibrada (Ambrosi *et al.*, 2008; Ferreira-Camargo; Borba, 2019).

A *Spirulina platensis* é uma cianobactéria filamentosa de cor verde-azulada, que forma tricomonas cilíndricas multicelulares, e se dispõem na forma espiralada (Figura 1). Apresenta parede celular constituída por mucopolissacarídeos, fato vantajoso para a preservação da integridade de componentes como vitaminas e ácidos graxos poliinsaturados, dispensando o uso de calor para disponibilizar nutrientes (Tomaselli, 1997).

Figura 1 - Microalga *Arthrospira platensis*.



Fonte: Arquivo pessoal.

De acordo com Simões e colaboradores (2019), a Spirulina é originária das lagoas de água doce da região africana, bem como pode ser encontrada com facilidade em toda a América Latina. No Brasil seu habitat natural mais conhecido é a Lagoa da Mangueira, nas proximidades da Lagoa dos Patos e Oceano Atlântico na região do estado do Rio Grande do Sul (Jhon, 2016). Por ser uma microalga com boa capacidade adaptativa, e com considerável diferenciação em suas cepas, esta tem capacidade de adaptação em ambientes salinos com alta temperatura e boa incidência de luminosidade, além de resistir ao cultivo em meios considerados alcalinos (Costa *et al.*, 2019a).

A Spirulina é produzida comercialmente com a finalidade de suplementação alimentar, ração animal, base para produtos farmacêuticos e biocombustível, sendo vendida na forma de comprimidos, pó, flocos e grânulos (Costa *et al.*, 2019b). A produção desse alimento é revolucionária, pelo fato de produzir, por hectare, 400 vezes mais proteína que a carne vermelha, 230 vezes mais proteína que o arroz, 60 vezes mais proteína que o trigo, 40 vezes mais proteína que o milho e 30 vezes mais proteína que a soja, o que demonstra seu potencial no combate à escassez de alimentos no futuro, com o aumento previsto da população mundial (Expresso, 2020).

Nesse contexto, Moraes, Miranda e Costa (2006) afirmam que no ano de 1981 a Spirulina foi aceita legalmente pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo declarada como uma fonte natural de minerais, muitas vitaminas e proteínas. Desse modo, o seu consumo legal como alimento foi viabilizado, desde que ela esteja totalmente qualificada e considerada livre de substâncias externas a sua composição que possam tornar ela uma substância adulterada. De acordo com a Anvisa (2018), a Instrução Normativa nº 28 promulgada no dia 26 de julho do ano de 2018, qualifica a Spirulina na lista de suplementos alimentares, com exceção para alimentos voltados para lactentes de 0 a 12 meses ou crianças que estejam na faixa de 1 a 3 anos de idade.

De acordo com pesquisas publicadas, a Spirulina também pode ser utilizada como uma alternativa nutritiva que é capaz de contribuir significativamente para redução de estados de nutrição sofridos por um paciente, isso se torna possível pelo fato de que ela possui um índice considerável de proteínas, fibras, ácidos graxos, aminoácidos essenciais como a isoleucina e a valina e minerais (Branger *et al.*, 2003; Ambrosi *et al.*, 2008; Figueira *et al.*, 2011; Shanthi *et al.*, 2018; FAO, 2019; Simões, 2019; Melo *et al.*, 2020). Nesse contexto, torna-se importante apresentar informações sobre a composição química desta microalga devido seu potencial significativo como fonte alimentar e no desenvolvimento de terapias medicamentosas.

### 3 | COMPOSIÇÃO QUÍMICA

A Spirulina pode ser avaliada quimicamente como uma substância que é rica em proteína e que possui composição proteica superior a encontrada em alguns alimentos, conforme demonstra a Tabela 1.

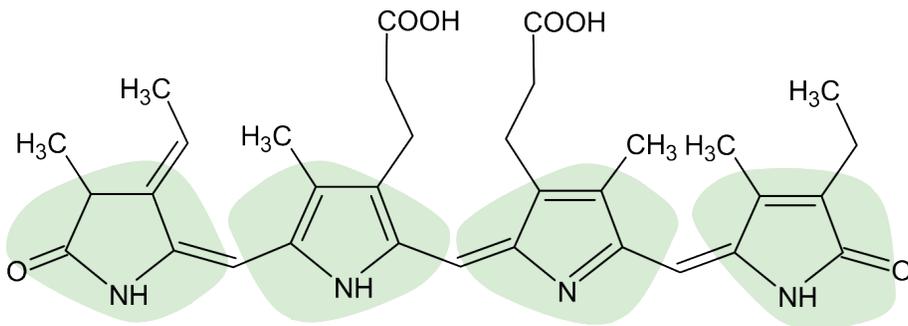
Tabela 1 – Percentual de proteína da Spirulina em comparação com outros alimentos.

Alimento	Proteína bruta (% base seca)
Spirulina em pó	65 - 74
Carnes e peixe	15 -25
Levedura de cerveja	45
Leite em pó desnatado	37
Soja	35
Queijo	36
Bife Bovino	22
Ovo de galinha	47

Fonte: Branger et al., 2003; Bernal-Castillo; Rozo; Rodríguez, 2003; Peron, 2015; Sampaio et al., 2016.

Assim, é importante destacar que grande parte da massa seca de Spirulina é composta por proteínas que chegam a somar 74%, percentual este que pode variar para mais ou menos de acordo com a espécie e as condições de cultivo (Morais *et al.*, 2014). Dentre as proteínas que podem ser encontradas estão as biliproteínas e as ficocianinas (Figura 2) que são ativas em reações de fins bioquímicos da fotossíntese, desse modo, são importantes no enriquecimento de reservatório de nitrogênio (Elfar *et al.*, 2022).

Figura 2 - Estrutura química da ficocianina.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Outro ponto importante a ser considerado, é o fato de que grande maioria das proteínas que compõem a Spirulina também contém aminoácidos tidos como essenciais ao uso dessa microalga e que representam em síntese, cerca de 47% do total das suas proteínas. Lista-se aí a lisina, treonina, valina, metionina, isoleucina, fenilalanina, triptofano, leucina e a metionina, que é um aminoácido que está ausente em grande parte das cianobactérias e algas e microalgas (Omidi *et al.*, 2018).

Na sua composição as vitaminas podem ser encontradas em abundância, tais como: cianocobalamina (B12), pirodoxina (B6), riboflavina (B2), tiamina (B1), tocoferol (E), e fitonadiona (K), além do ácido pantotênico (B5) (Cohen, 1997; Branger *et al.*, 2003; Bernal-Castillo; Rozo; Rodríguez, 2003). Também podem ser encontradas carboidratos, minerais, vitaminas, compostos fenólicos, pigmentos fotossintéticos e ácidos graxos. A parede celular de Spirulina é constituída por mucopolissacarídeos, o que representa uma vantagem quanto a preservação da integridade de componentes como vitaminas e ácidos graxos poliinsaturados (Tomaselli, 1997; Mendonça; Druzian; Nunes, 2012).

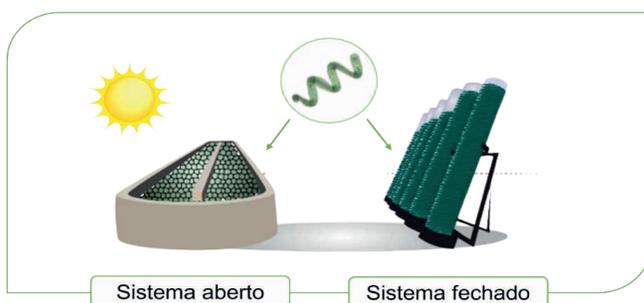
Santos e colaboradores (2017), observaram quantidades consideradas relevantes de fibras, minerais e pigmentos. Sendo que no caso dos pigmentos, destaca-se os  $\beta$ -caroteno, presente em sua clorofila e ainda na sua biomassa. Já no caso dos minerais, os que apresentam maior quantidade presente são: zinco, molibdênio, selênio, potássio, boro, magnésio, manganês, cálcio, fósforo, cobre e ferro.

No cenário do cultivo de microalgas, é fundamental compreender que o crescimento desses organismos é influenciado tanto pelo sistema de cultivo adotado quanto pelas condições do ambiente externo. As diferentes abordagens de cultivo apresentam uma série de benefícios e desafios que impactam diretamente a produtividade e a eficiência desse processo (Sampaio *et al.*, 2016).

## 4 | MÉTODOS DE PRODUÇÃO E CULTIVO

Os sistemas de cultivo de Spirulina podem ser operados em modo aberto ou fechado (Figura 3), sendo o primeiro o mais comum (Alfadhly *et al.*, 2022b). Nos sistemas de circuito aberto, a Spirulina é cultivada em tanques rasos ao ar livre ou lagoas preenchidas com água e nutrientes. Os tanques requerem agitação contínua para evitar que a Spirulina afunde no fundo e garantir sua exposição adequada à luz e aos nutrientes. Por outro lado, nos sistemas de circuito fechado, os tanques são completamente selados e isolados de fontes externas, como fotobiorreatores, permitindo um controle preciso das condições de crescimento (Nowruzzi, 2022).

Figura 3 - Sistemas de cultivo de Spirulina.



Fonte: Adaptado de Chies, 2017.

Independentemente do tamanho ou tipo do sistema, seja em grande escala para fins comerciais ou em menor escala para uso pessoal, é essencial manter a devida manutenção com limpeza regular e monitoramento de possíveis contaminações (Nosratimovafagh; Fereidouni; Krujatz, 2022). Tem havido um esforço significativo para otimizar a produção de Spirulina, visando melhorar a viabilidade econômica e a sustentabilidade ambiental. Por exemplo, os produtores estão atualmente investindo mais na valorização da biomassa residual e na reutilização e/ou reciclagem de recursos residuais, promovendo uma economia circular (Fernandes *et al.*, 2023).

Existem várias formas de sistemas de cultivo utilizados para o crescimento da Spirulina, cada um com suas características específicas. A Coluna vertical PBR (*Photobioreactor*) consiste em colunas transparentes onde a Spirulina é cultivada, proporcionando alta taxa de produtividade e economia de espaço (Naeini *et al.*, 2021). Existe também o sistema de Placa plana PBR, onde a alga é cultivada em camadas em placas expostas à luz solar ou fontes de iluminação artificial, sendo eficaz para produções em menor escala (Maddiboyina *et al.*, 2023).

Já o sistema PBR tubular possui um formato tubular que facilita o controle do cultivo e a coleta da biomassa pois ele é projetado para fornecer luz artificial internamente, possibilitando o cultivo em ambientes fechados (Maddiboyina *et al.*, 2023). Outra abordagem é o sistema híbrido, que combina diferentes sistemas de cultivo para maximizar a produtividade e otimizar o controle das condições. Além disso, têm-se os sacos de polietileno, onde a Spirulina é cultivada em sacos plásticos transparentes, permitindo a exposição à luz e facilitando a colheita (Arruda *et al.*, 2013)

A alga requer intensa luz solar ou fontes de iluminação artificial para realizar a fotossíntese e produzir energia (Milia *et al.*, 2022). Além disso, necessita de nutrientes, como nitrogênio, fósforo, potássio, magnésio e traços de minerais, para seu desenvolvimento (Pandey; Tiware; Mashra, 2010).

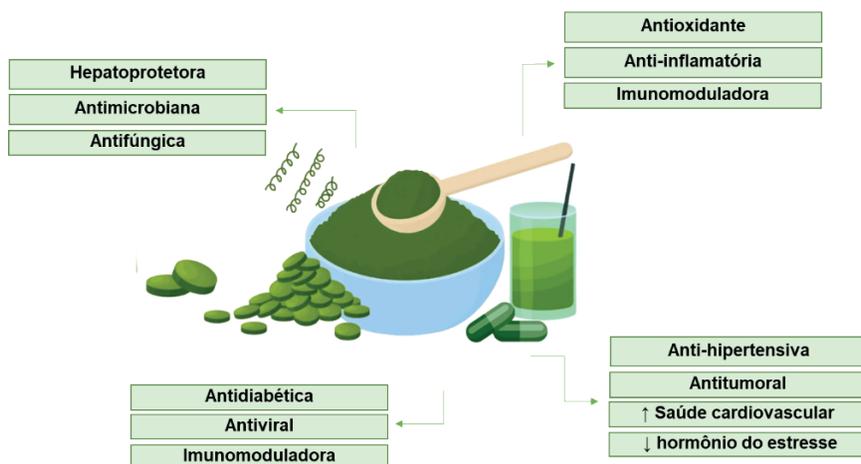
A temperatura ideal para o cultivo da Spirulina varia entre 30°C e 35°C. Temperaturas fora dessa faixa podem afetar negativamente seu crescimento. A Spirulina prefere um pH alcalino, geralmente entre 8,0 e 11,0, valores abaixo ou acima dessa faixa podem inibir seu crescimento. Em sistemas fechados, a agitação é importante para garantir a distribuição homogênea dos nutrientes e evitar a sedimentação da biomassa (Jester *et al.*, 2022).

É fundamental monitorar e controlar adequadamente o ambiente de cultivo para evitar a contaminação por outros microrganismos indesejados. Quanto aos diferentes processos de secagem da biomassa, pode-se empregar a convecção, radiação, atomização e utilização de vácuo (Gratos, 2019; Grosshagauer *et al.*, 2020). Esses métodos e sistemas são aplicados de acordo com as necessidades específicas de cada produtor de Spirulina e as condições ambientais em que o cultivo é realizado. Cabe destacar que a indústria da Spirulina está em constante evolução, buscando constantemente novas técnicas e tecnologias para aumentar a produtividade e a eficiência do processo de cultivo e produção (Ansari *et al.*, 2023).

## 5 | BIOATIVIDADES E APLICAÇÕES

Dentre suas propriedades biológicas mais destacadas, a Spirulina apresenta atividade antioxidante, ajudando a combater o estresse oxidativo e protegendo as células contra danos causados pelos radicais livres (Mirzaie *et al.*, 2018; Fradinho *et al.*, 2020; Nakata *et al.*, 2021b; Trotta *et al.*, 2022; Otero; Verdasco-Martín, 2023). Além disso, demonstra atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, estimulando o sistema imunológico e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (Nasirian *et al.* 2018; Lee *et al.*, 2022). A Figura 4 resume as propriedades associadas à esta microalga.

Figura 4 – Propriedades biológicas encontradas na Spirulina.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Estudos têm apontado benefícios da Spirulina na saúde cardiovascular, visto que pode reduzir os níveis de colesterol total e triglicerídeos, enquanto aumenta o colesterol “bom” (HDL) (Rahnama *et al.*, 2023). Essas propriedades têm atraído atenção para seu potencial uso como coadjuvante no tratamento de doenças inflamatórias, autoimunes e na prevenção de infecções.

Os estudos científicos revelam de maneira conclusiva o notável potencial da Spirulina como fonte eficaz de ficocianina, um pigmento crucial e conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias. Eriksen (2016) destacou que a Spirulina é única em sua habilidade de produzir naturalmente a ficocianina sob condições fotoautotróficas, ressaltando assim sua relevância como fonte confiável deste composto.

Investigações conduzidas por Romay *et al.* (1998) apresentaram resultados promissores ao explorar a atividade anti-inflamatória da ficocianina pura em modelos experimentais *in vivo*. A ficocianina mostrou-se eficaz como agente anti-inflamatório em todos os modelos analisados, sublinhando seu potencial terapêutico na gestão de condições

inflamatórias diversas. Além disso, a pesquisa realizada por Vázquez-Velasco *et al.* (2014) trouxe uma perspectiva valiosa ao demonstrar que a Spirulina não apenas contém uma quantidade significativa de ficocianina, mas também atua como uma defesa natural contra os efeitos pró-inflamatórios negativos induzidos pelo glucomanano.

Mirzaie *et al.* (2018) e Pappas *et al.* (2021) evidenciaram uma redução na concentração do hormônio do estresse e melhorias no desempenho físico, respectivamente. Esses resultados possivelmente estão relacionados ao sistema imunológico (Martínez; Alvarez-Mon, 1999). Além disso, ela demonstra propriedades antitumorais e hepatoprotetoras (Doke, 2005).

Alguns estudos também têm destacado a notável capacidade antimicrobiana da Spirulina. Por exemplo, Kokou e colaboradores (2012) conduziram pesquisas que confirmaram a ação antibacteriana da Spirulina contra seis cepas diferentes de *Vibrio*, incluindo *V. anguillarum*, *V. splendidus*, *V. parahaemolyticus*, *V. scophthalmi*, *V. lentus* e *V. alginolyticus*. Além disso, Özdemir *et al.* (2004) realizaram testes abrangentes, revelando que o extrato de metanol da *S. platensis* se destacou como uma das frações mais potentes em termos de atividade antimicrobiana. Em investigações subsequentes, Santoyo *et al.* (2006) reforçaram a evidência da atividade antimicrobiana da *S. platensis*, utilizando uma variedade de solventes de extração, incluindo etanol, hexano e éter de petróleo. Eles observaram a capacidade da Spirulina de inibir o crescimento de várias bactérias, incluindo *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* e *Candida albicans*.

Seus benefícios também englobam atividades, como antifúngicas, antivirais e antiparasitárias, destacando sua versatilidade na promoção da saúde (Jensen; Ginsberg; Drapeau, 2001; Khan; Bhadouria; Bisen, 2005). Além disso, a Spirulina demonstrou possuir funções imunomoduladoras e antidiabéticas, além de contribuir para melhorias no perfil lipídico, oferecendo uma gama abrangente de benefícios à saúde (Joventino *et al.*, 2012; Hernández *et al.*, 2015; Finamore *et al.*, 2017).

Um aspecto particularmente notável é o impacto positivo da Spirulina na pressão arterial. Ao longo dos anos, diversos estudos têm documentado sua atividade anti-hipertensiva. Essa capacidade foi observada tanto em seres humanos, por meio de administração oral, quanto em experimentos com roedores e ensaios *in vitro* (Miczke *et al.*, 2016; Heo *et al.*, 2017). Esses resultados enfatizam o potencial da Spirulina como uma intervenção natural eficaz na regulação da pressão arterial, ressaltando sua importância no contexto da saúde cardiovascular.

A Spirulina tem se destacado notavelmente, revelando um vasto potencial terapêutico e nutricional. Assim, devido à sua composição nutricional e ações biológicas, a Spirulina tem sido investigada para desenvolvimento de suplementos alimentares, produtos funcionais e medicamentos naturais (Guldas *et al.*, 2021; Masten *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a extensa variedade de aplicações que esta microalga oferece tanto na indústria alimentícia quanto na área da saúde é destacada na literatura. Assim, a

Spirulina tem sido incorporada de maneira versátil em diversas formas de suplementação, abrangendo desde massas (Fradique *et al.*, 2010; Marco *et al.*, 2014; Fradinho *et al.*, 2020; Raczyk *et al.*, 2022) até biscoitos (Batista *et al.*, 2017), salgadinhos (Lucas *et al.*, 2018), iogurtes (Barkallah *et al.*, 2017; Beheshtipour *et al.*, 2012), barras de lanches (Leal-Esteban *et al.*, 2021; Uribe-Wandurraga *et al.*, 2020), crostinis (Niccolai *et al.*, 2019) e até mesmo em pasta fresca (Fradinho *et al.*, 2020).

Essas pesquisas refletem claramente a diversidade de aplicações e o interesse contínuo na utilização da Spirulina na indústria alimentícia. Além disso, é importante notar que, em patentes estudadas, a Spirulina é frequentemente combinada com outros ingredientes, como açaí, *moringa oleifera*, frutas, vegetais, vitaminas, extratos em pó e outros, a fim de criar produtos alimentares mais ricos em nutrientes e dotados de propriedades funcionais. Essa abordagem de combinação ressalta ainda mais o potencial da Spirulina como um ingrediente versátil e saudável na criação de alimentos inovadores e nutritivos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo destacou o potencial promissor da Spirulina como um recurso alimentar e tecnológico valioso. Sua composição química única, rica em proteínas, aminoácidos essenciais, vitaminas, minerais e compostos bioativos, a torna uma fonte alimentar e terapêutica de grande potencial. Além de oferecer uma solução valiosa no combate à escassez de alimentos, a Spirulina demonstra propriedades biológicas significativas. Seu papel na promoção da saúde cardiovascular, regulação da pressão arterial e ação antimicrobiana contribui para seu destaque na manutenção do bem-estar. Sua versatilidade na indústria alimentícia, incorporada em diversos produtos, reflete o crescente interesse em sua utilização na criação de alimentos inovadores e funcionais. Assim, à medida que a Spirulina continua a ganhar reconhecimento, é imperativo que a comunidade científica, a indústria e os governos se unam para explorar todo o potencial desse microrganismo versátil.

## AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) pelo apoio financeiro e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí.

## REFERÊNCIAS

ALFADHLY, N. K. Z.; ALHELFI, N.; ALTEMIMI, A. B.; VERMA, D. K.; CACCIOLA, F. Tendencias Affecting the Growth and Cultivation of Genus Spirulina: An Investigative Review on Current Trends. **Plants**, v. 11, n. 22, p. 3063, 2022a.

ALFADHLY, N.K.Z.; ALHELFI, N.; ALTEMIMI, A.B.; VERMA, D.K.; CACCIOLA, F.; NARAYANANKUTTY, A. Trends and Technological Advancements in the Possible Food Applications of Spirulina and Their Health Benefits: A Review. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5584, 2022b.

AMBROSI, M. A.; REINEHR, C. O.; BERTOLIN, T. E.; COSTA, J. A. V.; COLLA, L. M. Propriedades de saúde de Spirulina spp. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n.2, p. 109-117, 2008.

ANSARI, R.; FOROUGHINIA, F.; DADBAKSH, A. H.; AFSARI, F.; ZARSHENAS, M. M. An overview of pharmacological and clinical aspects of Spirulina. **Current drug discovery technologies**, v. 20, n. 2, p. e291122211363, 2023.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Instrução Normativa - in nº 28, de 26 de julho de 2018**. Diário Oficial da União. Publicado em: 27/07/2018 | edição: 144 | seção: 1 | página: 141. 2018.

ARRUDA, R. O. M.; BARBOSA, D. C. C. R.; MEDEIROS, M. M.; OLIVEIRA, M. R.; FRATTINI, W. C. Aspectos fermentativos de *spirulina platensis* sob condições naturais de temperatura e iluminação. **Revista Saúde**, v. 7, p. 14–22, 2013.

BARKALLAH, M.; DAMMAK, M.; LOUATI, I.; HENTATI, F.; HADRICH, B.; MECHICHI, T.; *et al.* Effect of Spirulina platensis fortification on physicochemical, textural, antioxidant and sensory properties of yogurt during fermentation and storage. **Food Science and Technology**, v. 84, p. 323-330, 2017.

BATISTA, A. P.; NICCOLAI, A.; FRADINHO, P.; FRAGOSO, S.; BURSIC, I.; RODOLFI, L.; BIONDI, N.; TREDICI, M. R.; SOUSA, I.; RAYMUNDO, A. Microalgae biomass as an alternative ingredient in cookies: Sensory, physical and chemical properties, antioxidant activity and in vitro digestibility. **Algal Research**, v. 26, p. 161-171, 2017.

BEHESHTIPOUR, H.; MORTAZAVIAN, A.M.; HARATIAN, P.; DARANI, K.K. Effects of Chlorella vulgaris and *Arthrospira platensis* addition on viability of probiotic bacteria in yogurt and its biochemical properties. **European Food Research and Technology**, v. 235, n. 4, p. 719-728, 2012.

BERNAL-CASTILLO, J.; ROZO, C.; RODRÍGUEZ, G. Spirulina (arthrospira): An edible microorganism: a review. **Universitas Scientiarum**, v. 8, n. 1, p. 7–24, 2003.

BRANGER, B.; CADUDAL, J. L.; DELOBEL, M.; OUOBA, H.; YAMEOGO, P.; OUEDRAOGO, D.; GUERIN, D.; VALEA, A.; ZOMBRE, C.; ANCEL, P. Spirulina as a food supplement in case of infant malnutrition in Burkina-Faso. **Archives de pédiatrie**, v. 10, p. 424- 431, 2003.

CALELLA, P.; CERULLO, G.; DI DIO, M.; LIGUORI, F.; DI ONOFRIO, V.; GALLÈ, F.; LIGUORI, G. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of spirulina in exercise and sport: A systematic review. **Frontiers in nutrition**, v. 14, n. 9, p. 1048258, 2022.

CHIES, V. **Pesquisa encontra microalgas que crescem em resíduos e geram biocombustíveis**, [www.embrapa.br](https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/20361833/pesquisa-encontra-microalgas-que-crescem-em-residuos-e-geram-biocombustiveis), disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/20361833/pesquisa-encontra-microalgas-que-crescem-em-residuos-e-geram-biocombustiveis>>. Acesso em: 19 ago. 2023.

COHEN, Z. **The chemical of Spirulina**. In: VONSHANK, A., ed. *Spirulina plantesis (Arthrospira): physiology, cell-biology and biotechnology*. London: Taylor and Francis, p. 175- 204, 1997.

COSTA, J. A. V.; FREITAS, B. C. B.; ROSA, G. M.; MORAES, L.; MORAIS, M. G.; MITCHELL, B. G. **Operational and economic aspects of Spirulina-based biorefinery**. *Bioresour. Technol.*, v. 292, 121946, 2019.

DOKE, J. M. An Improved and Efficient Method for the Extraction of Phycocyanin from *Spirulina* sp. **International Journal of Food Engineering**, v. 1, n. 5, 2005.

DOLGANYUK, V.; BELOVA, D.; BABICH, O.; PROSEKOV, A.; IVANOVA, S.; KATSEROV, D.; PATYUKOV, N.; SUKHIKH, S. Microalgae: A promising source of valuable bioproducts. **Biomolecules**, v. 10, n. 8, p. 1–24, 2020.

ECYCLE. **Spirulina: o que é e para que serve**. 2019. Disponível em. EXPRESSO, C. Cultivo de spirulina avança no Brasil com produção em grande escala no Mato Grosso. Disponível em <<https://www.expressodocerrado.com.br/2020/03/06/cultivodespirulina-avanca-no-brasil-com-producao-em-grande-escala-no-mato-grosso/>>. Acesso em: 19 ago. 2023.

ELFAR, O. A.; BILLA, N.; LIM, H. R.; CHEW, K. W.; CHEAH, W. Y.; MUNAWAROH, H. S. H.; BALAKRISHNAN, D.; SHOW, P. L. **Advances in delivery methods of Arthrospira platensis (spirulina) for enhanced therapeutic outcomes**. *Bioengineered*, v. 13, n. 6, p. 14681-14718, 2022.

ERIKSEN, N. T. Research trends in the dominating microalgal pigments,  $\beta$ -carotene, astaxanthin, and phycocyanin used in feed, in foods, and in health applications. **Journal of Nutrition & Food Sciences**, v. 6, n. 507, 2016.

EXPRESSO, C. **Cultivo de spirulina avança no Brasil com produção em grande escala no Mato Grosso**. Disponível em < <https://www.expressodocerrado.com.br/2020/03/06/cultivode-spirulina-avanca-no-brasil-com-producao-em-grande-escala-no-mato-grosso/>>. Acesso em: 26 de mai. de 2023.

FAO (Food and Agriculture organization of the united nations). **Produção de spirulina em São Tomé – uma possibilidade promissora para o estado nutricional dos são-tomenses**. Disponível em: < <https://www.fao.org/sao-tome-e-principe/noticias/detail-events/pt/c/1181265/> >. Acesso em 30 de set. de 2023.

FERREIRA-CAMARGO, L. S.; BORBA, V. I. A. Cianobactéria *Arthrospira (spirulina) platensis*: Biotecnologia e aplicações. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, v. 1, p. 1-23, 2019.

FIGUEIRA, F. S.; CRIZEL, T. M.; SILVA, C. R.; MERCEDES, M. Pão sem glúten enriquecido com microalga *Spirulina platensis*. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 14, n. 4, p. 308-316, 2011.

FINAMORE, A.; PALMERY, M.; BENSEHAILA, S.; PELUSO, I. Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly *Spirulina*. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1-14, 2022.

FRADINHO, P.; NICCOLAI, A.; SOARES, R.; RODOLFI, L.; BIONDI, N.; TREDICI, M. R.; SOUSA, I.; RAYMUNDO, A. Effect of *Arthrospira platensis* (spirulina) incorporation on the rheological and bioactive properties of gluten-free fresh pasta. **Algal Research**, v. 45, p. 101743, 2022.

FRADIQUE, M.; BATISTA, A.P.; NUNES, M.C.; GOUVEIA, L.; BANDARRA, N.M.; RAYMUNDO, A. Incorporation of *Chlorella vulgaris* and *Spirulina maxima* biomass in pasta products. Part 1: Preparation and evaluation. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, n. 10, p. 1656-1664, 2010.

GRATOS, I. S. **Estudo da Secagem Intermitente da microalga *Spirulina platensis***. 2019. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.

GROSSHAGAUER, S.; KRAEMER, K.; SOMOZA, V. The true value of *Spirulina*. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 68, n. 14, p. 4109–4115, 2020.

GULDAS, M.; ZIYANOK-DEMIRTAS, S.; SAHAN, Y.; YILDIZ, E.; GURBUZ, O. Antioxidant and anti-diabetic properties of *Spirulina platensis* produced in Turkey. **Food Science and Technology**, v. 41, n. 3, p. 615–625, 2021.

HARDY, R. W. **Worldwide fishmeal production outlook and the use alternative protein meals for aquaculture**. VIII SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE NUTRICIÓN ACUICOLA, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterey, Nuevo León, México, p. 410-419, 15-17 nov. 2006.

HEO, S. Y.; KO, S. C.; KIM, C. S.; OH, G. W.; RYU, B.; QIAN, Z. J.; KIM, G.; PARK, W. S.; CHOI, I. W.; PHAN, T. T.; HEO, S. J.; KANG, D. H.; YI, M.; JUNG, W. K. A heptameric peptide purified from *Spirulina* sp. Gastrointestinal hydrolysate inhibits angiotensin I converting enzyme and angiotensin II-induced vascular dysfunction in human endothelial cells. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 39, p. 1072-1082, 2017.

HERNÁNDEZ LEPE, M. A.; WALL-MEDRANO, A.; JUÁREZ-OROPEZA, M. A.; RAMOS-JIMÉNEZ, A.; HERNÁNDEZ-TORRES, R. P. *Spirulina* and its hypolipidemic and antioxidant effects in humans: a systematic review. **Nutrición Hospitalaria**, v. 32, p. 494-500, 2015.

JESTER, B. W.; ZHAO, H.; GEWE, M.; ADAME, T.; PERRUZZA, L.; BOLICK, D. T.; AGOSTI, J.; KHUONG, N.; KUESTNER, R.; GAMBLE, C.; CRUICKSHANK, K.; FERRARA, J.; LIM, R.; PADDOCK, T.; BRADY, C.; ERTEL, S.; ZHANG, M.; POLLOCK, A.; LEE, J.; XIONG, J.; TASCH, M.; SAVERIA, T.; DOUGHTY, D.; MARSHALL, J.; CARRIERI, D.; GOETSCH, L.; DANG, J.; SANJAYA, N.; FLETCHER, D.; MARTINEZ, A.; KADIS, B.; SIGMAR, K.; AFREEN, E.; NGUYEN, T.; RANDOLPH, A.; TABER, A.; KRZESZOWSKI, A.; ROBINETT, B.; VOLKIN, D.B.; GRASSI, F.; GUERRANT, R.; TAKEUCHI, R.; FINROW, B.; BEHNKE, C.; ROBERTS, J. Development of spirulina for the manufacture and oral delivery of protein therapeutics. **Nature Biotechnology**, v. 40, n. 6, p. 956–964, 2022.

JENSEN, G.; GINSBERG, D.; DRAPEAU, C. Blue-Green Algae as an Immuno-Enhancer and Biomodulator. **Winter**, v. 3, p. 24-30, 2001.

JONH, L. **Mais energia e imunidade com a espirulina brasileira**. Conexão Planeta: inspiração para ação. 2016. Disponível em: <<https://conexaoplaneta.com.br/blog/mais-energia-e-imunidade-com-a-espirulina-brasileira/>>. Acesso em 30 de set. de 2023.

JOVENTINO, I. P.; ALVES, H. G.; NEVES, L. C.; PINHEIRO-JOVENTINO, F.; LEAL, L. K.; NEVES, S. A.; FERREIRA, F. V.; BRITO, G. A.; VIANA, G. B. The Microalga *Spirulina platensis* Presents Anti-inflammatory Action as well as Hypoglycemic and Hypolipidemic Properties in Diabetes Rats. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 9, p. 1553-3840, 2012.

KARAM, L. M.; SOCCOL, C. R. Efeito da temperatura e pH no cultivo de *Spirulina major*. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 10, n. 7, p. 5-7, 2007.

KHAN, Z.; BHADOURIA, P.; BISEN, P.S. Nutritional and therapeutic potential of Spirulina. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 6, p. 373-379, 2005.

KOKOU, F.; MAKRIDIS, P.; KENTOURI, M.; DIVANACH, P. Anti-bacterial activity in microalgae cultures. **Aquaculture Research**, v. 43, p. 1520-1527, 2012.

KUSMAYADI, A.; LEONG, Y. K.; YEN, H. W.; HUANG, C. Y.; CHANG, J. S. Microalgae as sustainable food and feed sources for animals and humans - Biotechnological and environmental aspects. **Chemosphere**, v. 271, n. 129800, p. 1–9, 2021.

LEAL-ESTEBAN, L. C.; NOGUEIRA, R. C.; VEAUUVY, M.; MASCARENHAS, B.; MHATRE, M.; MENON, S.; GRAZ, B.; VON DER WEID, D. Spirulina supplementation: A double-blind, randomized, comparative study in young anemic Indian women. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 12, p. 1, 2021.

LEE, C. W.; BAE, G. Y.; BAE, S. H.; SUH, H. J.; JO, K. Increased thermal stability of phycocyanin extracted from *Spirulina platensis* by cysteine addition during enzyme extraction. **Food Science and Technology**, v. 42, p. e15021, 2021.

LUCAS, B.F.; DE MORAIS, M.G.; SANTOS, T.D.; COSTA, J.A.V. Spirulina for snack enrichment: Nutritional, physical and sensory evaluations. **Food Science and Technology**, v. 90, p. 270-276, 2018.

MADDIBOYINA, B.; VANAMAMALAI, H.K.; ROY, H.; RAMAIAH; GANDHI, S.; KAVISRI, M.; MOOVENDHAN, M. Food and drug industry applications of microalgae *Spirulina platensis*: A review. **Journal of Basic Microbiology**, v. 63, n. 6, p. 573–583, 2023.

MARCO, E.R.; STEFFOLANI, M.E.; MARTÍNEZ, C.S.; LEÓN, A.E. Effects of spirulina biomass on the technological and nutritional quality of bread wheat pasta. **Food Science and Technology**, v. 58, n. 1, p. 102-108, 2014.

MARTÍNEZ, A. C.; ALVAREZ-MON, M. O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 5, n. 3, 1999.

MELO, R. D.; SILVA, J. Y. P. D.; SILVA, T. D. O. L. E.; SOARES, J. K. B.; OLIVEIRA, M. E. G. D.; DONATO, N. R. Desenvolvimento e avaliação física, físico-química e sensorial de massa alimentícia fresca enriquecida com *Spirulina platensis*: uma alternativa para alimentação infantil. **Research, Society and Development**, v. 9, p. e426984798, 2020.

MENDONÇA, T. A.; DRUZIAN, J. I.; NUNES, I. L. Prospecção tecnológica da utilização da *Spirulina platensis*. **Cadernos de Prospecção**, v. 5, n.1, p.44-52, 2012.

MICZKE, A.; SZULIŃSKA, M.; HANSDORFER-KORZON, R.; KRĘGIELSKA-NAROŻNA, M.; SULIBURSKA, J.; WALKOWIAK, J.; BOGDAŃSKI, P. Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 1, p. 150-156, 2016.

MILIA, M.; CORRIAS, F.; ADDIS, P.; CHINI ZITELLI, G.; CICCHI, B.; TORZILLO, G.; ANDREOTTI, V.; ANGIONI, A. Influence of Different Light Sources on the Biochemical Composition of *Arthrospira spp.* Grown in Model Systems. **Foods**, v. 11, p. 399, 2022.

MIRZAEI, S.; ZIRAK-KHATTAB, F.; HOSSEINI, S.A.; DONYAEI-DARIAN, H. Effects of dietary Spirulina on antioxidant status, lipid profile, immune response, and performance characteristics of broiler chickens reared under high ambient temperature. **Journal of Animal Sciences**, v. 31, n. 4, p. 556–563, 2018.

MORAES, M. G.; MIRANDA, M. Z.; COSTA, J. A. V. Biscoitos de chocolate enriquecidos com Spirulina plágência: características físico-químicas, sensoriais e digestibilidade. **Alimentos e Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 323-328, 2006.

NAEINI, F.; ZAREZADEH, M.; MOHITI, S.; TUTUNCHI, H.; EBRAHIMI MAMAGHANI, M.; OSTADRAHIMI, A. Spirulina supplementation as an adjuvant therapy in enhancement of antioxidant capacity: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **International journal of clinical practice**, v. 75, n. 10, p. e14618, 2021.

NAKATA, H.; NAKAYAMA, S. M. M.; KATABA, A.; YOHANNES, Y. B.; IKENAKA, Y.; ISHIZUKA, M. Evaluation of the ameliorative effect of Spirulina (*Arthrospira platensis*) supplementation on parameters relating to lead poisoning and obesity in C57BL/6J mice. **Journal of Functional Foods**, v. 77, 2021.

NASIRIAN, F.; DADKHAH, M.; MORADI-KOR, N.; OBEIDAVI, Z. Effects of Spirulina platensis microalgae on antioxidant and anti-inflammatory factors in diabetic rats. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 11, p. 375, 2018.

NICCOLAI, A.; VENTURI, M.; GALLI, V.; PINI, N.; RODOLFI, L.; BIONDI, N.; D'OTTAVIO, M.; BATISTA, A.P.; RAYMUNDO, A.; GRANCHI, L.; TREDICI, M.R. Development of new microalgae-based sourdough “crostini”: functional effects of *Arthrospira platensis* (spirulina) addition. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019.

NOSRATIMOFAFAGH, A.; FEREDOUNI, A. E.; KRUIJATZ, F. Modeling and Optimizing the Effect of Light Color, Sodium Chloride and Glucose Concentration on Biomass Production and the Quality of *Arthrospira platensis* Using Response Surface Methodology (RSM). **Life**, v. 12, n. 3, 1 mar. 2022.

NOWRUZI, B. **Produtos naturais de cianobactérias como fontes para direções futuras na descoberta de drogas antibióticas**. Em Cyanobacteria — Recentes Avanços e Novas Perspectivas. IntechOpen: Londres, Reino Unido, 2022.

OLIVEIRA, C. A.; CAMPOS, A. A. O.; RIBEIRO, S. M. R.; OLIVEIRA, W. C.; NASCIMENTO, A. G. Potencial nutricional, funcional e terapêutico da cianobactéria Spirulina. **RASBRAN**, v. 5, n. 1, p. 52-59, 2013.

OMIDI, S.; SARHADI, H.; SHAHDADI, F. Improvement of the oxidative stability of sesame oil using Spirulina as a natural antioxidant. **Journal of Nutrition and Food Security**, v. 3, n. 4, 2018.

ONU (Organização das Nações Unidas). **A ONU e a população mundial**. Disponível em: < <https://nacoesunidas.org/acao/populacao-mundial/> >. Acesso em 30 de jun. de 2023.

OTERO, C.; VERDASCO-MARTÍN, C. M. Preparation and Characterization of a Multicomponent *Arthrospira platensis* Biomass Hydrolysate with Superior Anti-Hypertensive, Anti-Hyperlipidemic and Antioxidant Activities via Selective Proteolysis. **Marine Drugs**, v. 21, n. 4, 2023.

ÖZDEMIR, G.; KARABAY, N.U.; DALAY, M.C.; PAZARBASI, B. Antibacterial activity of volatile component and various extracts of Spirulina platensis. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 754-757, 2004.

- PANDEY, J. P.; TIWARE, A.; R. M. M. Evaluation of Biomass Production of *Spirulina maxima* on Different Reported Media. **Journal of Algal Biomass Utilization**, v. 1, n. 3, p. 70–81, 2010.
- PAPPAS, A.; TSIOKANOS, A.; FATOUROS, I. G.; POULIOS, A.; KOURETAS, D.; GOUTZOURELAS, N.; GIAKAS, G.; JAMURTAS, A. Z. The Effects of *Spirulina* Supplementation on Redox Status and Performance Following a Muscle Damaging Protocol. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3559, 2021.
- PARK, W.S.; KIM, H.J.; LI, M.; LIM, D.H.; KIM, J.; KWAK, S.S.; KANG, C.M.; FERRUZZI, M.G.; AHN, M.J. Two Classes of Pigments, Carotenoids and C-Phycocyanin, in *Spirulina* Powder and Their Antioxidant Activities. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 2065, 2018.
- PERON, B.C. Desenvolvimento de massa alimentícia sem glúten com adição de *Spirulina platensis*. Universidade Federal do Paraná. 2015.
- RACZYK, M.; POLANOWSKA, K.; KRUSZEWSKI, B.; GRYGIER, A.; MICHAŁOWSKA, D. Effect of *Spirulina (Arthrospira platensis)* Supplementation on Physical and Chemical Properties of Semolina (*Triticum durum*) Based Fresh Pasta. **Molecules**, v. 27, p. 355, 2022.
- RAHNAMA, I.; ARABI, S.M.; CHAMBARİ, M.; BAHRAMİ, L.S.; HADİ, V.; MIRGHAZANFARİ, S.M.; RIZZO, M.; HADİ, S.; SAHEBKAR, A. The effect of *Spirulina* supplementation on lipid profile: GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of data from randomized controlled trials. **Pharmacological Research**, v. 193, p. 106802, 2023.
- ROMAY, C.; LEDON, N.; GONZALEZ, R. Further studies on anti-inflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation. **Inflammation Research**, v. 47, p. 334-338, 1998.
- MASTEN, R. J.; JAGODIC HUDOBIVNIK, M.; NEČEMER, M.; VOGEL MIKUŠ, K.; ARČON, I.; OGRINC, N. Nutritional Quality and Safety of the *Spirulina* Dietary Supplements Sold on the Slovenian Market. **Foods**, v. 11, n. 6, 1 mar. 2022.
- SAMPAIO, U.M.; SIQUEIRA, K.F.; STARLING, C.A.; ARAUJO, F.I.R.O. Aspectos Gerais de Cultivo, Métodos de Secagem e Características da Cianobacteria *Spirulina platensis*. **Revista Processos Químicos**, v. 10, p. 133-143, 2016.
- SANTOS, A.O.; SILVA, T.C.; SILVA, N.C.; DUARTE, C.R.; BARROZO, M.A.S. **Impacto da desidratação por micro-ondas nos compostos bioativos da *Spirulina platensis***. XII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica UFSCar – São Carlos – SP 16 a 19 de Jul. de 2017.
- SANTOYO, S.; HERRERO, S.; SEÑORANS, M.; CIFUENTES, F.; IBÁÑEZ, A. Functional characterization of pressurized liquid extracts of *Spirulina platensis*. Eur. **European Food Research and Technology**, v. 224, p. 75-81, 2006.
- SATHASIVAM, R.; RADHAKRISHNAN, R.; HASHEM, A.; ABD ALLAH, E. F. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 26, n. 4, p. 709–722, 2019.
- SHANTHI, G.; PREMALATHA, M.; ANANTHARAMAN, N. Effects of l-amino acids as organic nitrogen source on the growth rate, biochemical composition, and polyphenol content of *Spirulina platensis*. **Algal Research**, v. 35, p. 471-478, 2018.

SOUZA, I. C.; SILVA, V. P. O.; LEMOS SEGUNDO, R. P. de; SILVA, J. P. da; CLEMENTINO, A. P. G.; SILVA, R. T. da; FERNANDES, J. de M.; SILVA, J. A. da Suplementação da biomassa de spirulina platensis em ratos sedentários e treinados como fator antioxidante. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 27824–27843, 2020.

TOMASELLI, I. **Morphology, ultrastructure and taxonomy of Arthrospira (Spirulina)**. In: VONSHAK, A. *Spirulina platensis (Arthrospira) Physiology, cell-biology and biotechnology*. London: Taylor & Francis. 1997.

TROTTA, T.; PORRO, C.; CIANCIULLI, A.; PANARO, M.A. Beneficial Effects of Spirulina Consumption on Brain Health. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 676, 2022.

URIBE-WANDURRAGA, Z. N.; ZHANG, L.; NOORT, M. W. J.; SCHUTYSER, M. A. I.; GARCÍA-SEGOVIA, P.; MARTÍNEZ-MONZÓ, J. Printability and Physicochemical Properties of Microalgae-Enriched 3D-Printed Snacks. **Food and Bioprocess Technology**, v. 13, n. 11, p. 2029–2042, 2020.

VÁZQUEZ-VELASCO, M.; GONZÁLEZ-TORRES, L.; LÓPEZ-GASCO, P.; BASTIDA, S.; BENEDÍ, J.; SÁNCHEZ-REUS, M.; GONZÁLEZ-MUÑOZ, M.; SÁNCHEZ-MUNIZ, F. Liver oxidation and inflammation in Fa/Fa rats fed glucomannan/Spirulina-surimi. **Food Chemistry**, v. 159, p. 215-221, 2014.

VONSHAK, A. *Spirulina platensis (Arthrospira): physiology, cell-biology and biotechnology*. London: Taylor & Francis; 1997. ZAHIN, M.; AQIL, F.; AHMAD, I. Broad spectrum antimutagenic activity of antioxidant active fraction of Punica granatum L. peel extracts. **Mutation Research**, v. 703, n. 2, p. 99-107, 2010.

# POLISSACARÍDEOS NATURAIS: ANACARDIUM OCCIDENTALE L. E SUAS APLICAÇÕES NA OBTENÇÃO DE SCAFFOLDS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Data de aceite: 01/11/2023

### **Maria Crisnanda Almeida Marques**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí, Teresina-Piauí

### **Geovanna Bomfim Soares**

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí, Teresina-Piauí

### **Hernane da Silva Barud**

Pesquisador/Professor associado a Universidade de Araraquara, São Paulo e coordenador do Laboratório de Biopolímeros e Biomateriais (BioPolMat)

### **Lívio Cesar Cunha Nunes**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

melhor biocompatibilidade com os tecidos biológicos, biodegradabilidade e apresentarem baixa citotoxicidade. Os *scaffolds* são estruturas poliméricas porosas que podem ser aplicadas na regeneração de tecidos e na entrega e liberação de fármacos de forma direcionada e controlada diminuindo as doses e tempo de administração de fármacos. Este estudo tem como objetivo evidenciar as aplicações de *scaffolds* para a liberação de fármacos e sua obtenção através de polissacarídeos naturais como bem como destacar a espécie *Anacardium occidentale L.*, como potencial aplicação no desenvolvimento dessas formulações.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Scaffolds*. Polissacarídeos. Liberação controlada de fármacos. Anacardium.

**RESUMO:** Os polissacarídeos podem ser extraídos de diversas fontes naturais como vegetal, animal e dos microrganismos, apresentam uma variedade de aplicações biomédicas devido às suas propriedades físico-químicas, reológicas e atividades biológicas. Esses biomateriais se destacam como opções sintéticas por possuírem

## NATURAL POLYSACCHARIDES: ANACARDIUM OCCIDENTALE L. AND ITS APPLICATIONS IN DRUG-LOADED SCAFFOLD DEVELOPMENT

**ABSTRACT:** Polysaccharides can be extracted from various natural sources, such as plants, animals and microorganisms, and have a variety of biomedical applications

due to their physicochemical and rheological properties and biological activities. These biomaterials stand out from synthetic options because they have better biocompatibility with biological tissues, biodegradability and low cytotoxicity. Scaffolds are porous polymeric structures that can be used in tissue regeneration and in the targeted and controlled delivery and release of drugs, reducing drug doses and administration times. The aim of this study is to highlight the applications of scaffolds for the release of drugs and their production using natural polysaccharides, as well as to highlight the species *Anacardium occidentale* L. as a potential application in the development of these formulations.

**KEYWORDS:** Scaffolds. Polysaccharides. Controlled drug release. *Anacardium*.

## 1 | INTRODUÇÃO

Polissacarídeos são polímeros constituídos de dez ou mais ligações o-glicosídicas, presentes na natureza em plantas, fungos e bactérias, exercendo funções diversas como constituinte de membrana e função energética. Possuem atividades biológicas e tecnológicas, além de baixa toxicidade, o que tem destacado esses polímeros para a pesquisa (Xue *et al.*, 2023).

As atividades biológicas dos polissacarídeos podem ser direcionadas a aplicações como excipiente farmacêutico na produção de formulações convencionais e nanoestruturadas para melhorar as propriedades como estabilidade, solubilidade e ainda podem agregar propriedades biológicas (Si *et al.*, 2021).

Como fonte de polissacarídeos, as frutas representam uma matriz abundante de obtenção, presente em diversas partes como cascas e sementes que são normalmente descartadas após o processamento (Gao *et al.*, 2023). Nesse sentido, o *Anacardium occidentale* representa uma fonte promissora para obtenção de polissacarídeo vegetal com potencial de aplicação em formulações farmacêuticas, uma vez que a goma já é bastante explorada por suas atividades biológicas e tecnológicas (Ribeiro *et al.*, 2020).

Os polissacarídeos podem ser usados em formulações destinadas a regeneração de tecidos e liberação prolongada de medicamentos, como os *scaffolds* que são estruturas poliméricas tridimensionais biodegradáveis utilizados como suportes mecânicos para proliferação de tecidos, possuem uma rede porosa com propriedades adequadas para proliferação celular e devem ser compatíveis e semelhantes com o tecido que será aplicado (Janmohammadi *et al.*, 2023).

Para a distribuição de fármacos, a estrutura porosa do *scaffold* permite a incorporação de substâncias ativas e liberação em órgão ou tecido alvo, protegendo o fármaco antes da liberação controlada, mantendo os níveis terapêuticos, apresenta ainda compatibilidade superior com tecidos biológicos, se comparada com outras formulações (Calori *et al.*, 2020).

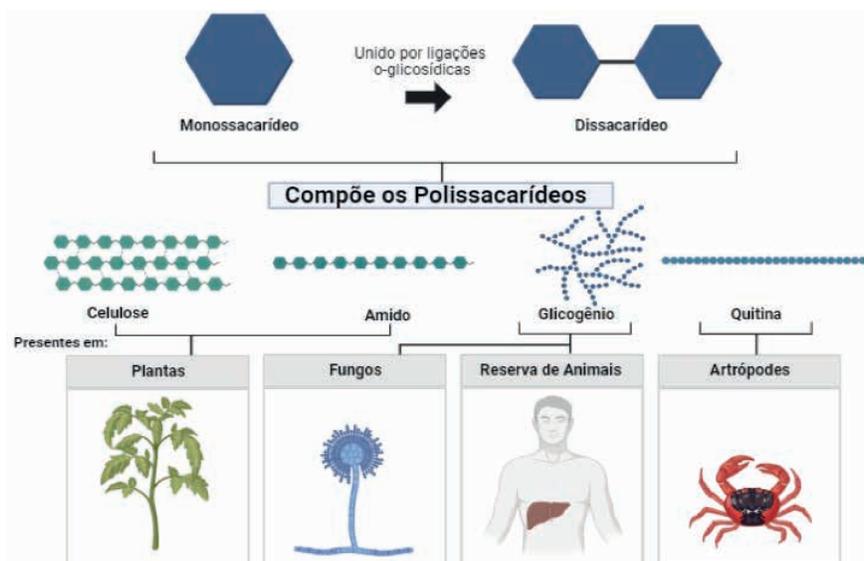
Polímeros vegetais são uma alternativa ainda mais vantajosa, pois além de apresentarem propriedades físico-químicas que permite a produção deste tipo de formulação ainda possuem atividades biológicas que somam com o efeito terapêutico pretendido para

o *scaffold* (Sabino *et al.*, 2020). Diante disso, o objetivo do presente trabalho é trazer um panorama sobre os polissacarídeos naturais, sobretudo o polissacarídeo extraído da espécie *Anacardium occidentale*, e suas aplicações na obtenção de *scaffolds* para liberação de fármacos.

## 2 | POLISSACARÍDEOS NATURAIS

Polissacarídeos são polímeros formados por numerosos monômeros (Figura 1) unidos por ligações  $\alpha$ -glicosídicas, que possuem função estrutural ou de armazenamento como amido e glicose, promovendo estrutura física e estabilidade. Estes polímeros têm sido objeto de investigações devido às suas vantagens, como: biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, boa solubilidade e não imunogenicidade, destacando-se sobre os polímeros sintéticos (Koyyada, 2021; Tudu; Samanta, 2023).

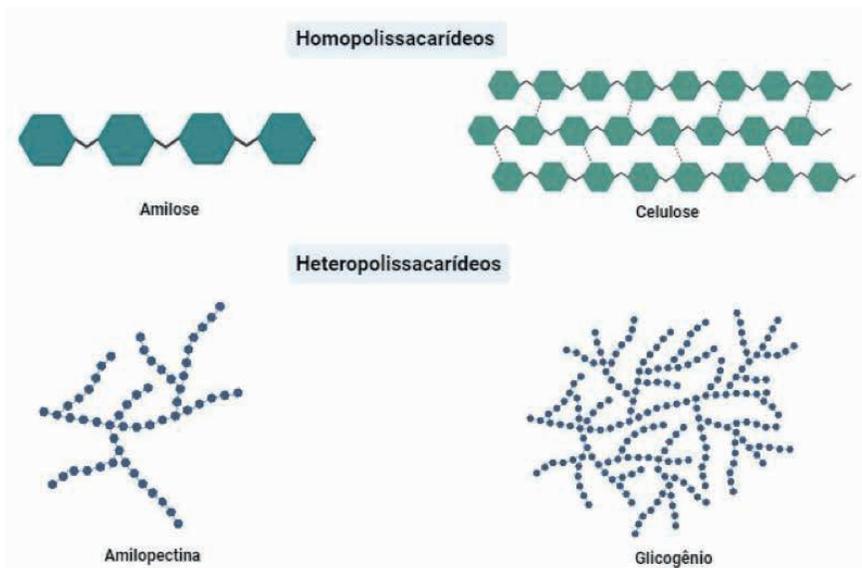
Figura 1 - Mapa conceitual sobre polissacarídeos.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Devido à sua origem natural, esses polissacarídeos podem ser adquiridos de fontes renováveis e ainda demonstram potencial devido a várias atividades biológicas distintas. Também podem ser obtidos de microrganismos, por processos enzimáticos, extraídos de fontes animais e vegetais de forma abundante e com variedade (Koyyada, 2021; Tudu; Samanta, 2023). Nesse sentido, de acordo com as unidades monoméricas da sua composição, os polissacarídeos classificam-se em homopolissacarídeos (amilose e celulose) e heteropolissacarídeos (amilopectina e glicogênio) (Figura 2), e podem ser agrupados de acordo com sua origem, que pode ser vegetal, animal, microbiana (fungos, leveduras e bactérias) ou de algas (Mukherjee *et al.*, 2021).

Figura 2 - Estrutura molecular da amilose, celulose, amilopectina e glicogênio.



Fonte: Elaborada pelos autores.

As suas propriedades físico-químicas variam de acordo com a massa molecular, quanto mais alto esta massa maior a viscosidade, a baixa solubilidade, estabilidade físico-química e, conseqüentemente, a sua atividade bioativa (Wang *et al.*, 2023). Esses biomateriais, além de possuírem propriedades físico-químicas que favorecem sua aplicação em formulações, ainda apresentam potencial farmacológico descritos na literatura, tais como atividade antioxidante, antibacteriana, antitumoral, antiviral e imunomoduladora expandindo sua aplicação como insumo farmacêutico (Xia *et al.*, 2020; Mukherjee *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2022; Ray *et al.*, 2023).

Além disso, a variedade e as propriedades permitem a aplicação dos polissacarídeos na indústria farmacêutica, como excipientes, com a função de espessar, gelificar, emulsificar e estabilizar, sendo que celulose, alginato, amido, já são bem estabelecidos quanto sua utilização na produção de fórmulas para entrega de drogas, hidrogéis, dispersão sólida e engenharia de tecidos (Liu, Willfor; Xu, 2015; Tudu; Samanta, 2023).

Os polissacarídeos vegetais podem se dividir de acordo com a função desempenhada, que pode ser de armazenamento, alimento, componente de parede celular e goma. Estes ainda apresentam potencial de aplicação no desenvolvimento de novas fórmulas farmacêuticas, pois ao unir as propriedades físico-químicas, reológicas e bioativas é possível obter formulações: mucoadesivas (Wang *et al.*, 2018), nanoestruturadas para entrega de substâncias antimicrobianas e anticancerígenas (Khan *et al.*, 2022) e formulações com administração de medicamentos direcionada ao local de ação (Azehaf *et al.*, 2023).

Os polissacarídeos naturais são destacados como alternativa aos polímeros sintéticos por possuírem características como biodegradabilidade e compatibilidade com os tecidos pela sua origem natural. Uma outra característica muito importante é a baixa toxicidade e a segurança para o uso desse biomaterial (Makvandi *et al.*, 2020).

A análise da composição química de plantas devido aos seus potenciais benefícios para a saúde têm despertado o interesse de pesquisadores (Lima *et al.*, 2021). Nas plantas superiores, a obtenção de polissacarídeos pode ocorrer a partir de exsudatos (como goma arábica e tragacanto), sementes (guar, alfarroba, tamarindo), frutos (pectinas) e tubérculos (amido e inulina) (Cunha; Feitosa, 2009).

Nesse contexto, os resíduos de frutas da *Anacardium occidentale* L. são uma fonte promissora para extração de macromoléculas como polissacarídeo e substâncias bioativas, devido seu grande volume de consumo, o que resulta na geração de resíduos que necessitam de um destino final. A composição dos resíduos varia de acordo com a fruta, mas na grande maioria há a presença de pectina e fibras alimentares (Antonisamy *et al.*, 2022).

### 3.1 ANACARDIUM OCCIDENTALE L.

A espécie *Anacardium occidentale* (Figura 3), pertencente à família *Anacardiaceae*, é uma planta nativa do Brasil e presente na América do Sul. Também conhecida como cajueiro, essa espécie apresenta grande diversidade na região nordeste do Brasil, que é responsável por 98% da produção de caju do país (Borges, 2021).

Figura 3 - *Anacardium occidentale* L.



Fonte: Arquivo pessoal.

A cajucultura produz duas matérias-primas, a castanha, de onde é extraído a amêndoa comestível e o óleo/líquido amplamente usado na indústria, e o pseudofruto, que pode ser consumido *in natura* e usado para produção de suco, doce, licor e diversos produtos alimentícios (Costa *et al.*, 2020).

O suco de caju é rico em taninos, alcalóides e carotenóides, ácido oxálico e minerais como cobre, zinco e ferro. Reina *et al.* (2022) caracterizou a composição do bagaço de caju e identificou a presença de taninos, carotenóides, celulose, lignina, proteína e pectina, os autores também identificaram atividade antioxidante para o material vegetal analisado. O pseudofruto do cajueiro representa a maior parte do fruto, sendo que após o despulpamento, o bagaço ainda representa 15% da massa, considerado um dos principais resíduos dessa cultura. Devido sua baixa estabilidade pós-colheita, sua utilização ainda é limitada (Padilha *et al.*, 2020).

Na medicina popular, as folhas e cascas são utilizadas para tratar diabetes, úlceras e câncer (Taiwo *et al.*, 2017), a literatura aponta atividade antifúngica e citotóxica para o extrato da casca do cajueiro destacando sua composição rica em ácido gálico (Costa *et al.*, 2021), além de que o pseudofruto também apresenta rica composição fenólica livre, com presença de atividade antimicrobiana e antioxidante (Sruthi, Roopavathi, Naidu, 2023).

A goma extraída do cajueiro (GC) representa um subproduto importante da indústria de caju, com um notável potencial de aplicação em diversas áreas industriais. Nesse contexto, é inquestionável que o desenvolvimento de novos bioprodutos derivados dos polissacarídeos do cajueiro se apresenta como uma opção viável para agregar valor à cajucultura, ao mesmo tempo em que possibilita a criação de produtos baseados em recursos locais, com uma relação custo/benefício favorável (Silva *et al.*, 2013; Porto *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2020).

No grupo dos polissacarídeos naturais, as gomas têm atraído crescente interesse de pesquisadores e diversos segmentos da economia. Isso se deve principalmente às suas características de composição e estrutura físico-química, que conferem a essa classe de compostos uma notável atividade biológica, biocompatibilidade, biodegradabilidade e ausência de toxicidade (Koyyada; Orsu, 2021).

### **3.1 Polissacarídeo extraído da *Anacardium occidentale* L.**

Os resíduos industriais de fruta representam um grande volume de rejeitos uma vez que a indústria de processamento de frutas possui um grande mercado. Durante o processamento industrial, boa parte das frutas são descartadas, partes como casca, caroço e sementes podem representar até 60% do peso total do fruto. Esses subprodutos são uma fonte promissora para extração de moléculas bioativas e polissacarídeos que podem ter aplicações biomédicas (Antonisamy *et al.*, 2022; Ashique *et al.*, 2023).

Nessa direção, os resíduos de *Anacardium occidentale* L. contendo frações da casca, fibra e polpa proveniente de rejeito agroindustrial foi utilizado para extração de fração solúvel de polissacarídeo, obtendo material de superfície compacta com leve enrugados e nenhum inchaço, com rica composição de glicose, resíduos de arabinogalactanos e galactose na porção péctica, apresentando alta estabilidade térmica e heterogeneidade nas cadeias de polissacarídeos (Sabino *et al.*, 2020)

O ensaio de citotoxicidade realizado por Sabino *et al.* (2020) mostrou que o polissacarídeo extraído do resíduo do *Anacardium occidentale* L. não apresenta citotoxicidade. E que, entre os polissacarídeos extraídos no estudo, a fração do caju apresentou melhor atividade antioxidante, já o ensaio *in vivo* mostrou que o polissacarídeo foi essencial para manutenção dos níveis de glutathiona no tecido estomacal e reduziu o nível de malondialdeído na mucosa lesada indicando seu potencial antioxidante frente a peroxidação lipídica.

*Anacardium occidentale* também é rico em polissacarídeos pécticos, evidenciado no estudo de Tamiello-Rosa *et al.* (2019), que realizou a extração da pectina com os frutos maduros do caju, obtendo 6,5% de rendimento para a fração solúvel após etapas de purificação, as frações solúveis e insolúveis em água fria apresentaram alto teor de glicose. A fração solúvel em água fria foi tratada com  $\alpha$ -amilase, apresentando homogalacturonano com alto teor de metil esterificado e arabinogalactano tipo II, esses polímeros possuem atividade bioativa prebiótica, antiangiogênico e efeito sobre o sistema imunológico.

O resíduo de *Anacardium occidentale* além de possuir polissacarídeos em sua composição ainda apresenta alto teor de carotenóides e ácido anacárdicos, como demonstrado por Sousa *et al.* (2021), neste estudo o extrato de caju também apresentou atividade antimicrobiana frente a *Listeria monocytogenes*, resultado associado ao seu alto teor de compostos bioativos, testando o resíduo de caju como material promissor.

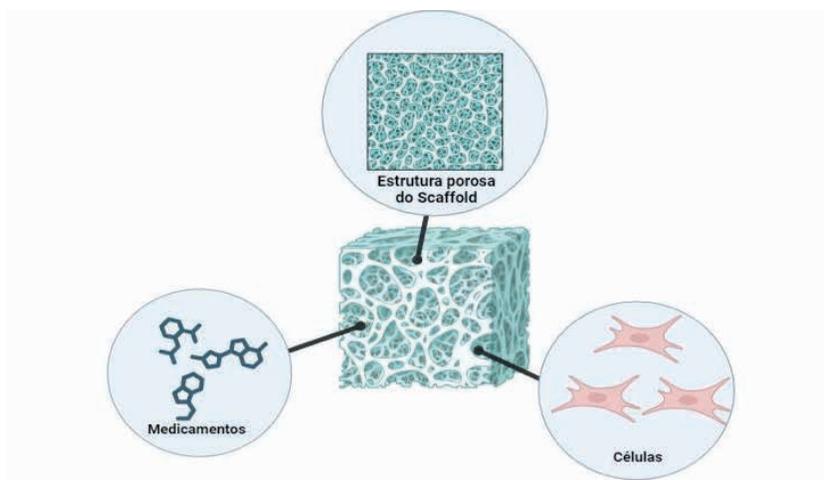
O método de extração de polissacarídeos depende da composição e solubilidade, os métodos clássicos envolvem água quente, ácida ou alcalina associada a um solvente para precipitação (Antonisamy *et al.*, 2022). Devido às limitações dos métodos convencionais de extração, como a demora e uso de grande quantidade de solventes, métodos mais modernos, como extração por solvente supercrítico, micro-ondas e ultrassom, foram desenvolvidos para otimizar o processo de extração (Ray *et al.*, 2023).

Uma vasta gama de polímeros, tanto naturais quanto sintéticos, tem sido empregada no desenvolvimento dessas estruturas de suporte, conhecidas como *scaffolds*. Os polímeros de origem natural, em particular, destacam-se como uma escolha atraente na área da medicina regenerativa e são reconhecidos como biomateriais de destaque. Essa abordagem possibilita o uso de polímeros como base para o desenvolvimento de dispositivos médicos avançados, que desempenham um papel fundamental na medicina regenerativa e engenharia de tecidos (Almeida, 2018).

## 4 | SCAFFOLDS E APLICAÇÕES NA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

*Scaffolds* são implantes poliméricos flexíveis ou não, que podem ter duas ou três dimensões, obtidos por polímeros naturais ou sintéticos, e são utilizados como suporte para proliferação celular, na reparação de tecidos ou na cura de doenças (Figura 4). Suamte e colaboradores (2022) define como aquele que apresenta bioatividade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, porosidade e propriedade antioxidante. Outras características imprescindíveis para esse tipo de formulação são as propriedades mecânicas ideais para fornecer uma estrutura adequada e a compatibilidade da superfície com o ambiente de aplicação (Kim et al., 2021).

Figura 4 - Estrutura do *scaffold*



Fonte: Elaborada pelos autores.

Os polissacarídeos naturais podem ser usados para produção de *scaffolds*, pois apresentam biocompatibilidade com os tecidos, biodegradabilidade, baixo custo por ser uma fonte renovável e baixa toxicidade, além de propriedades físico-químicas e reológicas compatíveis (Senthilkumar *et al.*, 2022). Esses biopolímeros ainda são passíveis de modificação química que melhoram as características estruturais e podem adicionar grupos funcionais que potencializam atividades biológicas (Mukherjee *et al.*, 2021).

Existe uma variedade de polímeros que podem ser usados na produção de *scaffolds*, pois sua versatilidade permite utilização de suas propriedades de acordo com a aplicação final. Os *scaffolds* podem ser produzidos com homopolímeros, copolímeros, polímeros modificados e suas misturas, podendo ser usado polissacarídeos naturais ou sintéticos (Calori *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o *scaffold* produzido com polissacarídeo de goma do *Anacardium occidentale* L. apresentou bom comportamento térmico, com porosidade homogênea

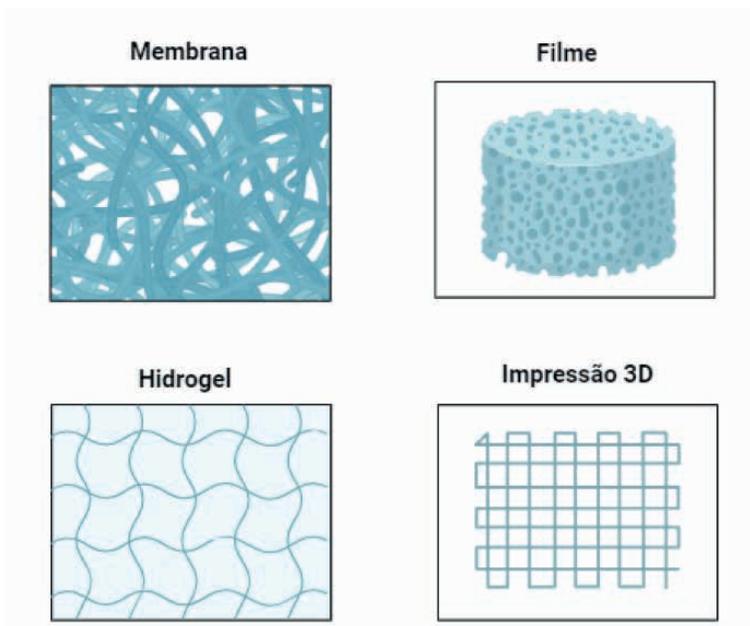
adequada para a incorporação de células ou substâncias. Um ensaio de citotoxicidade mostrou aumento da viabilidade celular demonstrando baixa ou nenhuma citotoxicidade, além de ser hemocompatível (Rocha *et al.*, 2023).

A produção de *scaffolds* utilizando a espécie *Anacardium occidentale* L. ainda é exclusivamente com a goma, Chagas *et al.* (2022) desenvolveu uma membrana polimérica usando o polissacarídeo extraído da goma do cajueiro e álcool polivinílico, obtendo uma membrana porosa, que apresentou reação tecidual moderada, demonstrando sua biocompatibilidade com tecido e baixa degradabilidade.

Do mesmo modo, Leite *et al.* (2023) utilizou a goma de caju ftalada e quitosana para produzir um *scaffold* destinado ao suporte de células-tronco dentárias, criando um material poroso e boas propriedades de inchaço que se mostrou com capacidade de adesão celular, comprovando a eficiência dessa formulação e da aplicação da goma de caju para essa aplicação.

Existem várias técnicas de obtenção de *scaffolds*, entre elas destaca-se a fundição por solvente, lixiviação de sal, liofilização, separação de fases induzida termicamente, eletrofiliação, e impressão 3D. Cada técnica resulta em implantes poliméricos com características e funcionalidades diferentes, sendo os principais tipos membrana polimérica, filme fino, hidrogel, dispositivo 3D impresso e convencional (Figura 5), assim a metodologia de produção deve ser escolhida de acordo com as propriedades do polímero e a aplicação final (Calori *et al.*, 2020; Suamte *et al.*, 2023).

Figura 5 - Tipos de *scaffolds*



Fonte: Elaborada pelos autores.

Essas estruturas poliméricas podem ser usadas na regeneração de tecido criando um microambiente favorável no local de aplicação somada a liberação sustentada de substâncias precursoras (Liu *et al.*, 2022), como curativo carreador de substância antimicrobiana (Senthilkumar *et al.*, 2022). A citocompatibilidade dos *scaffolds* à base de polissacarídeo natural permite a cicatrização de feridas (Chen *et al.*, 2021) e a entrega de medicamentos em local específico com liberação controlada com objetivo terapêutico (Gentile *et al.*, 2016).

O *scaffold* apresenta a possibilidade de carregar moléculas terapêuticas em sua estrutura porosa, para isso é empregado técnicas de incorporação de fármacos, a mais comum consiste em dissolver polímero e fármaco com mesmo solvente e misturar previamente, assim a droga é incorporada antes da formação do implante, essa forma apresenta desafios como encontrar um solvente comum, solubilidade do fármaco no processo de obtenção e limitação das drogas termosensíveis (Calori *et al.*, 2020).

A incorporação de fármaco também pode ocorrer de forma indireta, por meio da imersão do *scaffold* pronto em solução do fármaco ou por pré-carregamento da substância na forma de micro ou nanopartículas, que pode ocorrer antes ou depois da fabricação. Essas metodologias são viáveis e efetivas na liberação de fármacos a depender da compatibilidade polímero-fármaco, taxa de liberação e aplicação final (Dorj *et al.*, 2014).

A liberação de fármacos por meio deste material pode ocorrer por dissolução, onde seu interior permeia para o exterior liberando a substância ativa, regulado por difusão, o implante polimérico pode absorver o conteúdo externo aumentando o volume e liberando o fármaco. Este pode ainda sofrer erosão e no processo de degradação do polímero o fármaco é liberado, ou ser dependente de estímulos para a liberação da substância (Bharathi *et al.*, 2022).

*Scaffold* de gelatina e quitosana incorporados com sinvastatina foram testados na engenharia de tecidos para regeneração do tecido ósseo, observando uma liberação controlada e lenta do fármaco o que resultou em aumento da proliferação celular (Gentile *et al.*, 2016). Outro exemplo é a utilização deste material para entrega de antibióticos, que traz vantagens como diminuição do tempo de administração e diminui a necessidade de doses elevadas que consequentemente leva a menores efeitos adversos (Bharathi *et al.*, 2022).

Nesse sentido, esse pode servir como suporte para a entrega de drogas anticancerígenas. A liberação de cisplatina e paclitaxel em *scaffold* de quitosana foi testada por Gupta *et al.* (2023), sendo possível observar a diminuição dose dependente da proliferação celular de linhagens de células de câncer de mama, próstata e câncer oral, trazendo novas possibilidades de quimioterapia localizada através da utilização desses suportes poliméricos.

A citocompatibilidade é um aspecto fundamental para a utilização de *scaffold* devido a sua aplicação localizada. Poornima e Korrapati (2017) realizaram ensaios de citocompatibilidade por MTT com *scaffold* de quitosana-policaprolactona, mostrando

viabilidade celular maior que 90% se comparado com os compostos puros, demonstrando a citocompatibilidade do material produzido.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, ficou evidente que é possível produzir *scaffolds* com polissacarídeos naturais, pois apresentam biocompatibilidade com os tecidos, biodegradabilidade, baixo custo por ser uma fonte renovável e baixa toxicidade, além de propriedades físico-químicas e reológicas compatíveis com esse tipo de formulação. A espécie *Anacardium occidentale* L. apresenta potencial de obtenção de biopolímeros, embora a goma seja o material mais usado, os resíduos fibrosos apresentam composição polissacarídica que pode ser explorada e destinada à produção de *scaffolds*.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

## REFERÊNCIAS

AKILBEKOVA, D., SHAIMERDENOVA, M., ADILOV, S., BERILLO, D. Biocompatible scaffolds based on natural polymers for regenerative medicine. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 114, p. 324–333, jul. 2018.

ALMEIDA, Teresa Isabel Marques de. **Desenvolvimento de scaffolds poliméricos padronizados para aplicação em engenharia de tecidos**. 2018. Dissertação de Mestrado.

ANTONISAMY, A. J., MARIMUTHU, S., MALAYANDI, S., RAJENDRAN, K., LIN, Y. C., ANDALURI, G., PONNUSAMY, V. K. Sustainable approaches on industrial food wastes to value-added products—a review on extraction methods, characterizations, and its biomedical applications. **Environmental Research**, p. 114758, 2022.

ASHIQUE, S., AFZAL, O., KHALID, M., AHMAD, M. F., UPADHYAY, A., KUMAR, S., KHANAM, A. Biogenic nanoparticles from waste fruit peels: Synthesis, applications, challenges and future perspectives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 643, p. 123223, 2023.

AZEHAF, H., BENZINE, Y., TAGZIRT, M., SKIBA, M., KARROUT, Y. Microbiota-sensitive drug delivery systems based on natural polysaccharides for colon targeting. **Drug Discovery Today**, v. 28, n. 7, p. 103606, 2023.

BHARATHI, R., GANESH, S. S., HARINI, G., VATSALA, K., ANUSHIKAA, R., ARAVIND, S., SELVAMURUGAN, N. Chitosan-based scaffolds as drug delivery systems in bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2022.

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

CALORI, I. R., BRAGA, G., DE JESUS, P. D. C. C., BI, H., TEDESCO, A. C. Polymer scaffolds as drug delivery systems. **European Polymer Journal**, v. 129, p. 109621, 2020.

CHAGAS, A. D. L. D., OLIVEIRA, L. P. D., CRUZ, M. V., MELO, R. M. D., MIGUEL, M. P., FERNANDES, K. F., MENEZES, L. B. D. Polysaccharide-Based Membrane Biocompatibility Study of *Anacardium occidentale* L. and Polyvinyl Alcohol after Subcutaneous Implant in Rats. **Materials**, v. 15, n. 4, p. 1296, 2022.

CHEN, F., ZHANG, Q., WU, P., ZHAO, Y., SUO, X., XIAO, A., CHEN, Y. Green fabrication of seedbed-like *Flammulina velutipes* polysaccharides-derived scaffolds accelerating full-thickness skin wound healing accompanied by hair follicle regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 167, p. 117-129, 2021.

COSTA, A. R., ALMEIDA-BEZERRA, J. W., DA SILVA, T. G. PEREIRA, P. S., DE OLIVEIRA BORBA, E. F., BRAGA, A. L., BARROS, L. M. Phytochemical profile and anti-*Candida* and cytotoxic potential of *Anacardium occidentale* L. (cashew tree). **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 37, p. 102192, 2021.

COSTA, A. R., DE LIMA SILVA, J. R., DE OLIVEIRA, T. J. S., DA SILVA, T. G., PEREIRA, P. S., DE OLIVEIRA BORBA, E. F., BARROS, L. M. Phytochemical profile of *Anacardium occidentale* L. (cashew tree) and the cytotoxic and toxicological evaluation of its bark and leaf extracts. **South African Journal of Botany**, v. 135, p. 355-364, 2020.

CUNHA, P. L. R. D.; PAULA, R. C. M. D.; FEITOSA, J. Polissacarídeos da Biodiversidade Brasileira: Uma Oportunidade de Transformar Conhecimento em Valor Econômico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 649-660, 2009.

CUNHA, M. N. C.; NASCIMENTO, M. C.; MORAIS, C. L.; BATISTA, J. M. S.; OLIVEIRA, V. M.; PORTO, A. L. F. **Potencial Farmacológico da Goma do Cajueiro (*Anacardium occidentale* L.): Um Biopolímero do Nordeste Brasileiro**. In: *Ciência, Tecnologia e Inovação: do Campo à Mesa*. 1ª ed. Recife-PE: Instituto Internacional Despertando Vocações, 2020. v. 1, p. 428-445.

DORJ, B., WON, J. E., PUREVDORJ, O., PATEL, K. D., KIM, J. H., LEE, E. J., KIM, H. W. A novel therapeutic design of microporous-structured biopolymer scaffolds for drug loading and delivery. **Acta biomaterialia**, v. 10, n. 3, p. 1238-1250, 2014.

GAO, Y., TAN, J., SANG, Y., TANG, J., CAI, X., XUE, H. Preparation, structure, and biological activities of the polysaccharides from fruits and vegetables: A review. **Food Bioscience**, p. 102909, 2023.

GENTILE, P., NANDAGIRI, V. K., DALY, J., CHIONO, V., MATTU, C., TONDA-TURO, C., RAMTOOLA, Z. Localised controlled release of simvastatin from porous chitosan-gelatin scaffolds engrafted with simvastatin loaded PLGA-microparticles for bone tissue engineering application. **Materials Science and Engineering: C**, v. 59, p. 249-257, 2016.

GUPTA, A. A., KHEUR, S., BADHE, R. V., VARADARAJAN, S., SHEKATKAR, M., PATIL, V. R., BHONDE, R. Potential use of anti-cancer drugs coated scaffolds for local drug delivery in cancer cell lines. **Oral Oncology Reports**, v. 6, p. 100032, 2023.

HU, T. G., ZHU, W. L., YU, Y. S., ZOU, B., XU, Y. J., XIAO, G. S., WU, J. J. The variation on structure and immunomodulatory activity of polysaccharide during the longan pulp fermentation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 222, p. 599-609, 2022.

JANMOHAMMADI, M., NAZEMI, Z., SALEHI, A. O. M., SEYFOORI, A., JOHN, J. V., NOURBAKHS, M. S., AKBARI, M. Cellulose-based composite scaffolds for bone tissue engineering and localized drug delivery. **Bioactive Materials**, v. 20, p. 137-163, 2023.

KEAN, T., THANOU, M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. **Advanced drug delivery reviews**, v. 62, n. 1, p. 3-11, 2010.

KHAN, S., HUSSAIN, A., ATTAR, F., BLOUKH, S. H., EDIS, Z., SHARIFI, M., FALAHATI, M. A review of the berberine natural polysaccharide nanostructures as potential anticancer and antibacterial agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112531, 2022.

KIM, S., UROZ, M., BAYS, J. L., CHEN, C. S. Harnessing mechanobiology for tissue engineering. **Developmental cell**, v. 56, n. 2, p. 180-191, 2021.

KOYYADA, A., ORSU, P. Natural gum polysaccharides as efficient tissue engineering and drug delivery biopolymers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102431, 2021.

LIU, H., CHEN, F., ZHANG, Y., WU, P., YANG, Z., ZHANG, S., WU, M. Facile fabrication of biomimetic silicified gelatin scaffolds for angiogenesis and bone regeneration by a bioinspired polymer-induced liquid precursor. **Materials & Design**, v. 222, p. 111070, 2022.

LIU, J., WILLFÖR, S., XU, C. A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, v. 5, n. 1, p. 31-61, 2015.

LIMA, Y. V., VIANA FILHO, A. B., MARIANO, M. S., & ARAÚJO, T. D. S. L. Polissacarídeos naturais como abordagem terapêutica experimental no trato gastrointestinal: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e524101523239-e524101523239, 2021.

MAKVANDI, P., GHOMI, M., ASHRAFIZADEH, M., TAFAZOLI, A., AGARWAL, T., DELFI, M., MAITI, T. K. A review on advances in graphene-derivative/polysaccharide bionanocomposites: Therapeutics, pharmacogenomics and toxicity. **Carbohydrate polymers**, v. 250, p. 116952, 2020.

MUKHERJEE, S., BERA, K., JANA, S., PAL, S., ANAND, N., RAY, B., RAY, S. Conjugation reaction with ferulic acid boosts the antioxidant property of arabinogalactan-protein and enhances its ability to form complex with  $\beta$ -lactoglobulin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 167, p. 587-594, 2021.

PADILHA, C. E. A., DA COSTA NOGUEIRA, C., OLIVEIRA FILHO, M. A., DE SANTANA SOUZA, D. F. DE OLIVEIRA, J. A., DOS SANTOS, E. S. Valorization of cashew apple bagasse using acetic acid pretreatment: production of cellulosic ethanol and lignin for their use as sunscreen ingredients. **Process Biochemistry**, v. 91, p. 23-33, 2020.

POORNIMA, B., KORRAPATI, P. S. Fabrication of chitosan-polycaprolactone composite nanofibrous scaffold for simultaneous delivery of ferulic acid and resveratrol. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 1741-1749, 2017.

PORTO, B. C., FURTADO, R. F., CRISTIANINI, M. Caracterização de emulsão de goma de cajueiro modificada quimicamente para o microencapsulamento de D-limoneno. **Embrapa Agroindústria Tropical - Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento (INFOTECA-E)**, 2017.

RAY, A., DUBEY, K. K., MARATHE, S. J., SINGHAL, R. Supercritical fluid extraction of bioactives from fruit waste and its therapeutic potential. **Food Bioscience**, v. 52, p. 102418, 2023.

RIBEIRO, F. D. O. S., DE FRANÇA DOURADO, F., SILVA, M. F. S., BRITO, L. M., PESSOA, C., DE LIMA, L. R. M., DA SILVA, D. A. Anti-proliferative profile of Anacardium occidentale polysaccharide and characterization by AFM. **International journal of biological macromolecules**, v. 156, p. 981-987, 2020.

ROCHA, L. B. N., SOUSA, R. B., DOS SANTOS, M. V. B., NETO, N. M. A., DA SILVA SOARES, L. L., ALVES, F. L. C., SILVA-FILHO, E. C. Development of a new biomaterial based on cashew tree gum (Anacardium occidentale L.) enriched with hydroxyapatite and evaluation of cytotoxicity in adipose-derived stem cell cultures. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 242, p. 124864, 2023.

SABINO, L. B. S., DA COSTA GONZAGA, M. L., DE SIQUEIRA OLIVEIRA, L., DUARTE, A. S. G., E SILVA, L. M. A., DE BRITO, E. S., DE SOUSA, P. H. M. Polysaccharides from acerola, cashew apple, pineapple, mango and passion fruit co-products: structure, cytotoxicity and gastroprotective effects. **Bioactive Carbohydrates And Dietary Fibre**, [S.L.], v. 24, p. 100228, out. 2020.

SENTHILKUMAR, C., KANNAN, P. R., BALASHANMUGAM, P., RAGHUNANDHAKUMAR, S., SATHIAMURTHI, P., SIVAKUMAR, S., MADHAN, B. Collagen-Annona polysaccharide scaffolds with tetrahydrocurcumin loaded microspheres for antimicrobial wound dressing. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 3, p. 100204, 2022.

SI, Y., LUO, H., ZHOU, F., BAI, X., HAN, L., SUN, H., CHA, R. Advances in polysaccharide nanocrystals as pharmaceutical excipients. **Carbohydrate Polymers**, v. 262, p. 117922, 2021.

SILVA, R. A. O., MARQUES, L. G. A., DE FREITAS, R. M., DOS SANTOS, M. D. S. F., AVALCANTI DA SILVA FILHO, E., DO Ó PESSOA, C., SANTOS, M. R. D. M. C. Prospecção tecnológica: aplicação da goma do cajueiro (Anacardium occidentale) em nanotecnologia. **Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias**, 3(4), 055-069, 2013.

SINGH, P., SHUKLA, P., NARULA, A. K., DESWAL, D. Polysaccharides and lipoproteins as reactants for the synthesis of pharmaceutically important scaffolds: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 124884, 2023.

SRUTHI, P., ROOPAVATHI, C., NAIDU, M. M. MADHAVA. Profiling of phenolics in cashew nut (Anacardium occidentale L.) testa and evaluation of their antioxidant and antimicrobial properties. **Food Bioscience**, v. 51, p. 102246, 2023.

SUAMTE, L., TIRKEY, A., BARMAN, J., BABU, P. J. Various manufacturing methods and ideal properties of scaffolds for tissue engineering applications. **Smart Materials in Manufacturing**, v. 1, p. 100011, 2023.

SUAMTE, L., TIRKEY, A., BABU, P. J. Design of 3D smart scaffolds using natural, synthetic and hybrid derived polymers for skin regenerative applications. **Smart Materials in Medicine**, 2022.

TAIWO, B. J., FATOKUN, A. A., OLUBIYI, O. O., BAMIGBOYE-TAIWO, O. T., VAN HEERDEN, F. R., WRIGHT, C. W. Identification of compounds with cytotoxic activity from the leaf of the Nigerian medicinal plant, Anacardium occidentale L. (Anacardiaceae). **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 8, p. 2327-2335, 2017.

- TAMIELLO-ROSA, C. S., CANTU-JUNGLES, T. M., IACOMINI, M., CORDEIRO, L. M. Pectins from cashew apple fruit (*Anacardium occidentale*): Extraction and chemical characterization. **Carbohydrate research**, v. 483, p. 107752, 2019.
- TUDU, M., SAMANTA, A. Natural polysaccharides: Chemical properties and application in pharmaceutical formulations. **European Polymer Journal**, p. 111801, 2022.
- WANG, L., WU, Y., LI, J., QIAO, H., DI, L. Rheological and mucoadhesive properties of polysaccharide from *Bletilla striata* with potential use in pharmaceuticals as bio-adhesive excipient. **International journal of biological macromolecules**, v. 120, p. 529-536, 2018.
- WANG, Z., ZHOU, X., SHU, Z., ZHENG, Y., HU, X., ZHANG, P., LI, N. Regulation strategy, bioactivity, and physical property of plant and microbial polysaccharides based on molecular weight. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 125360, 2023.
- XIA, G. X., WU, Y. M., BI, Y. F., CHEN, K., ZHANG, W. W., LIU, S. Q., LIU, R. H. Antimicrobial properties and application of polysaccharides and their derivatives. **Chinese Journal of Polymer Science**, v. 39, p. 133-146, 2021.
- XIE, L., SHEN, M., HONG, Y., YE, H., HUANG, L., XIE, J. Chemical modifications of polysaccharides and their anti-tumor activities. **Carbohydrate Polymers**, v. 229, p. 115436, 2020.
- XUE, H., HAO, Z., GAO, Y., CAI, X., TANG, J., LIAO, X., TAN, J. Research progress on the hypoglycemic activity and mechanisms of natural polysaccharides. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 126199, 2023.
- ZHANG, Q., LI, Y., LIN, Z. Y. W., WONG, K. K., LIN, M., YILDIRIMER, L., ZHAO, X. Electrospun polymeric micro/nanofibrous scaffolds for long-term drug release and their biomedical applications. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 9, p. 1351-1366, 2017.
- ZHAO, H. P., ZHANG, Y., LIU, Z., CHEN, J. Y., ZHANG, S. Y., YANG, X. D., ZHOU, H. L. Acute toxicity and anti-fatigue activity of polysaccharide-rich extract from corn silk. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 90, p. 686-693, 2017.

# BIOCARVÃO ATIVADO: FONTES DE OBTENÇÃO, CARACTERÍSTICAS E APLICAÇÕES

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Edmilson Araújo de Oliveira Júnior**

Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais (PPGCM), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Ana Karen do Nascimento**

Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Piauí

### **Giovanna Carvalho Sousa Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Francisco Mayron de Sousa e Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Livio Cesar Cunha Nunes**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais (PPGCM) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

**RESUMO:** O carvão ativado é uma forma porosa de carbono derivado da matéria lignocelulósica, que é tratada para aumentar sua capacidade de adsorver substâncias químicas. A adsorção é sua principal característica e por isso são amplamente utilizados em muitas aplicações, como: tratamento de água, purificação de ar, filtragem de produtos químicos, remoção de toxinas e até como antídoto em casos de envenenamento. A capacidade de adsorção do carvão ativado é devida à sua grande área superficial e à presença de pequenos poros em sua estrutura, que permitem a retenção de moléculas invasoras. Apresenta um grande potencial na remoção de contaminantes: como moléculas orgânicas, pesticidas, produtos químicos industriais, metais pesados e até mesmo alguns medicamentos. Apresenta alta eficiência para uso em tratamento de água potável, assim como em diversos processos industriais. Além disso, o carvão ativado é usado como remédio de em situações de envenenamento, pois ajuda na absorção de toxinas no trato digestivo. Nesse contexto, objetivo deste capítulo é explorar a obtenção, as propriedades físico-químicas e as aplicações do biocarvão, com ênfase na sua capacidade de adsorção de

uma ampla gama de compostos orgânicos, inorgânicos, fármacos e poluentes atmosféricos. O estudo busca trazer informações sobre a eficácia desse material como uma solução sustentável para a remoção de poluentes e a purificação de sistemas aquosos, contribuindo para a pesquisa e desenvolvimento de soluções ambientais eficazes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carvão ativado. Adsorção. Porosidade. Remoção de poluentes.

## ACTIVATED BIOCHAR: SOURCES OF OBTAINING, CHARACTERISTICS AND APPLICATIONS

**ABSTRACT:** Activated carbon is a porous form of carbon derived from the lignocellulose material, which is treated to increase its ability to adsorb chemicals. Adsorption is its main characteristic and so are widely used in many applications, such as: water treatment, air purification, filtration of chemicals, removal of toxins and even as an antidote in cases of poisoning. The adsorption capacity of activated carbon is due to its large surface area and the presence of small pores in its structure, which allow the retention of invasive molecules. It has great potential in removing contaminants such as organic molecules, pesticides, industrial chemicals, heavy metals and even some medicines. It has high efficiency for use in drinking water treatment, as well as in various industrial processes. In addition, activated charcoal is used as a remedy for in poisoning situations, as it helps in the absorption of toxins in the digestive tract. In this context, the aim of this chapter is to explore the production, physicochemical properties, and applications of biochar, with an emphasis on its capacity to adsorb a wide range of organic compounds, inorganic substances, pharmaceuticals, and atmospheric pollutants. The study seeks to provide insights into the effectiveness of this material as a sustainable solution for pollutant removal and the purification of aqueous systems, contributing to the research and development of effective environmental solutions.

**KEYWORDS:** Activated carbon. Adsorption. Porosity. Removal of pollutants.

## 1 | INTRODUÇÃO

Carvão ativado ou biocarvão, são obtidos da matéria carbonácea porosa, apresentam forma microcristalina e não grafiticas, são ativados química ou fisicamente para que haja o aumento de sua porosidade interna. Os substratos para obtê-los são geralmente resíduos lignocelulósicos, presentes por exemplo no endocarpo do coco babaçu (Ramos *et al.*, 2009; Thierry *et al.*, 2017; Georjina *et al.*, 2022). São empregados industrialmente para o tratamento de águas, efluentes líquidos (remoção de fármacos, compostos orgânicos e inorgânicos) e gases de exaustão (Claudino, 2003; Ramos *et al.*, 2009; Thierry *et al.*, 2017; Georjina *et al.*, 2022).

Dentre as muitas propriedades dos carvões ativados, sua característica de adsorção é destacada em muitos estudos, e essa alta capacidade de adsorção tem elevado o crescimento desses materiais. Por exemplo, na remoção de poluentes orgânicos e inorgânicos (drogas, corantes, pesticidas e odores) em sistemas aquosos. Os adsorventes

à base de carbono, apresentam propriedades particulares como alta área superficial, alta porosidade, fácil funcionalização, baixo custo e alta reatividade superficial (Georgin *et al.*, 2022; Fallah, *et al.*, 2022).

Quando um carvão é ativado, sua porosidade interna aumenta e, se torna, semelhante a uma rede de túneis, bifurcados em canais menores sucessivos, classificados pelo tamanho em macro, meso e microporosidade, esses padrões dependerão diretamente, da matéria precursora e do processo de fabricação utilizado para produzir o carvão. Geralmente os materiais carbonáceos apresentam área superficial que varia entre 10 e 15 m<sup>2</sup>/g, durante um processo de ativação, essa área superficial é aumentada para acima de 800 m<sup>2</sup>/g, devido à oxidação dos átomos de carbono (Claudino, 2003; Fallah *et al.*, 2022).

Nesse sentido, o objetivo deste capítulo é explorar as diferentes fontes de obtenção de biocarvão ativado, destacando suas características distintivas e investigando suas diversas aplicações.

## 2 I BIOCARVÃO ATIVADO: FONTES DE OBTENÇÃO E PRINCÍPIOS BÁSICOS

As matérias primas residuais para produção de carvão ativado, são as mais diversas possíveis: resíduos de café verde (Manzar *et al.*, 2020), folhas de árvores (Liakos *et al.*, 2021), cascas de coco (Bello *et al.*, 2020), cinzas de tamareira (BLAISI *et al.*, 2018), vagens de sementes de moringa (Ogunmodede *et al.* 2021), borra de café gasta (Benyekkou *et al.*, 2020), pois além do baixo custo para obter a biomassa residual, os métodos de operação e implementação são simples (Georgin *et al.*, 2022; Fallah, *et al.*, 2022). Lascas de cedro e cipreste, bambu moso, cascas de arroz, bagaço de cana de açúcar; esterco de aves, logo de efluentes agrícolas (Kameyama *et al.*, 2019).

### 2.1 PROCESSOS DE ATIVAÇÃO

Os processos básicos para se produzir carvão ativado, são: queima ou carbonização (pirolise) em atmosfera inerte, utilizando temperaturas acima de 473 Kelvin, onde são removidos compostos voláteis (gases de baixo peso molecular), CO, H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub>, gerando uma massa fixa de carbono (estrutura porosa primária), o que favorece a etapa de ativação. A ativação em si, é a segunda etapa do processo, quando o material é submetido a reações secundárias (Claudino, 2003; Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019).

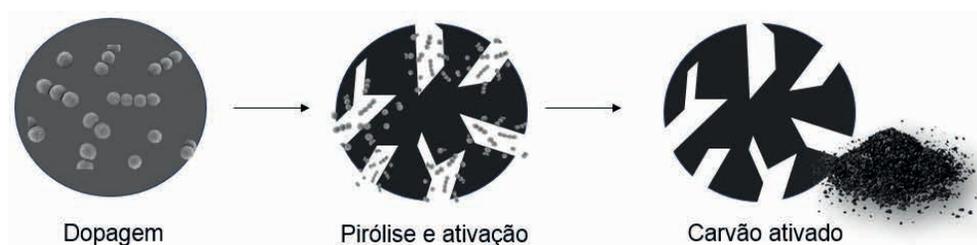
O bom desempenho desse carvão, será resultante de suas características químicas e estrutura porosa e embora o processo de obtenção influencie no produto final, a natureza do material base, tem poder de influência maior. Outros parâmetros relacionados à qualidade e rendimento do material carbonizado são: faixa de aquecimento, temperatura final, e fluxo do gás de arraste (Claudino, 2003).

A etapa de ativação, objetiva o aumento área superficial do material, sendo

fundamental para aumento da porosidade do mesmo. A ativação, é a etapa de controle das características essenciais do material (distribuição de poros, área superficial específica, atividade química da superfície, resistência mecânica), entre outras, direcionadas ou configuradas segundo a aplicação a que será destinado. Os processos de ativação são: ativação química e ativação física (Claudino, 2003; Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019).

Na ativação química, por via de regra há a dopagem de um agente desidratante: ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ), hidróxido de potássio (KOH) e cloreto de zinco ( $ZnCl_2$ ), na maioria das vezes sobre o substrato ainda não carbonizado. Em seguida esse material é carbonizado, a temperaturas superiores a 673K. Posteriormente, o agente desidratante é removido, por extração (reação com ácidos no caso do  $ZnCl_2$  e neutralização no caso do  $H_3PO_4$ ), expondo a estrutura porosa do carvão ativado (Claudino, 2003; Silva *et al.*, 2007; Souza, 2010; Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019). O esquema simplificado das principais etapas do processo de ativação química é mostrado na Figura 1.

Figura 1 - Etapas básicas da ativação química.

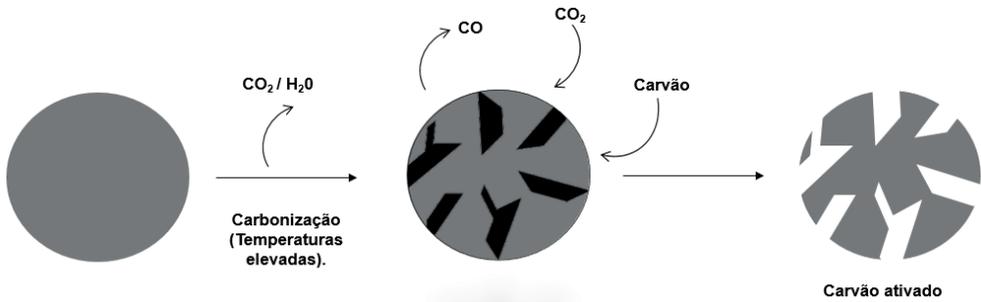


Fonte: Adaptado de Ferreira, 2019.

Segundo Thierry e colaboradores (2017), o carvão ativado quimicamente com ácido fosfórico  $H_3PO_4$ , apresentam microporosidade bastante expressiva, contendo compostos de fósforos em escala nanométrica, distribuídos sobre sua superfície, da interação entre substrato e o reagente químico, são formados inúmeros compostos à base de fósforo, principalmente os que contem grupos fosfatos, incorporados à estrutura carbônica porosa, mostrando a eficiência do material de partida bruto, levando à produção de um carvão com grande área superficial.

A ativação física, ocorre submetendo o carvão a diferentes atmosferas gasosas que contenham oxigênio  $O_2$ , combinado geralmente com vapor d'água  $H_2O_{(g)}$  e dióxido de carbono  $CO_{2(g)}$  ou mistura destes que agem como oxidantes moderados em intervalos de temperatura de 1073K a 1273K. Cineticamente a velocidade de reação do vapor d'água é oito vezes maior que a do  $CO_2$  (Claudino, 2003). O esquema simplificado das principais etapas do processo de ativação física é mostrado na Figura 2.

Figura 2 - Etapas básicas da ativação física.



Fonte: Adaptado de Silva *et al.*, 2007.

Na Tabela 1 são mostradas as principais etapas de interações entre o material vegetal e gases, envolvidas no processo de ativação física (Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019).

Tabela 1 - Etapas de interações entre o material vegetal e gases, envolvidas durante a ativação física

ETAPA	INTERAÇÕES
1	Difusão do reagente para a superfície externa do sólido.
2	Difusão do reagente pelos poros internos do sólido.
3	Adsorção do reagente pela superfície interna do sólido.
4	Reação na superfície do sólido.
5	Dessorção dos produtos da superfície interna do sólido.
6	Difusão dos produtos pelos poros internos do sólido.
7	Difusão dos produtos da superfície externa do sólido.

Fonte: Elaborada pelos autores.

### 3 I CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DOS CARVÕES ATIVADOS

#### 3.1 POROSIDADE

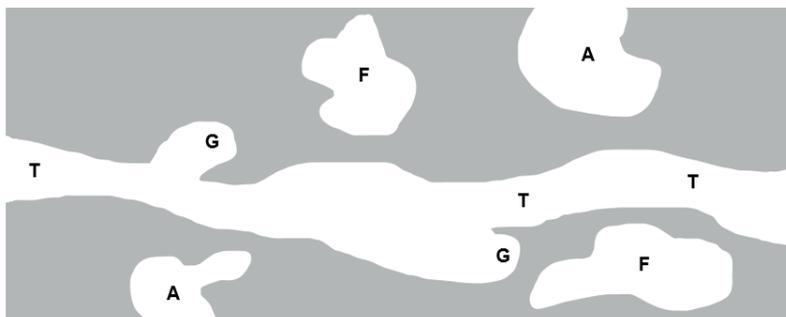
A porosidade é a características mais importante quanto ao desempenho de um carvão ativado, pois sua capacidade adsortiva, está relacionada com a estrutura dos seus poros (Silva, *et al.*, 2007; Souza, 2010; Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019). Tomando como referência a propriedades de adsorção, a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) estabeleceu uma classificação porosa, relacionada na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação porosa de acordo com a propriedade de adsorção.

CLASSIFICAÇÃO (IUPAC)	CARACTERÍSTICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quanto à forma:</li> </ul>	<p>Faz uso das nomenclaturas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Poro aberto</b> - para designar buracos em materiais sólidos e que se comunicam com a superfície externa (A). Poros abertos, permitem o fluxo de um fluido, sendo assim classificado como poro de transporte (T), mas podem apresentar braços que não contribuem para o fenômeno de transporte (G).</li> <li><b>Poro fechado</b> - para designar um buraco isolado (F); Exemplos são mostrados na <b>Figura 3</b>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quanto à dimensão dos poros:</li> </ul>	<p>Classificação proposta pela (IUPAC) tendo como referência a propriedade de adsorção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Microporos</b>: atuam na adsorção de pequenas moléculas como: gases e solventes comuns;</li> <li><b>Mesopóros</b>: atuam na adsorção de moléculas grandes como corantes;</li> <li><b>Macroporos</b>: não apresentam importância expressiva na adsorção, são vias de transporte para gases;</li> </ul>

Fonte: Elaborada pelos autores.

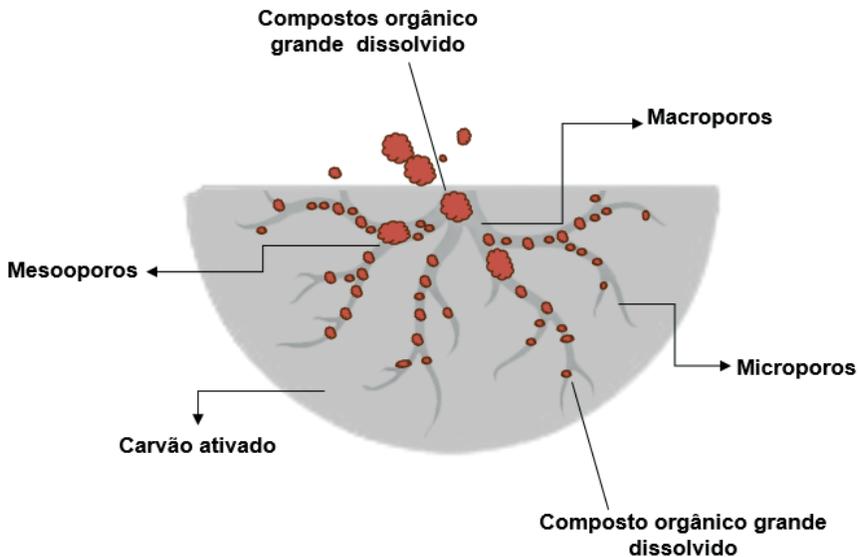
Figura 3 - Diferentes tipos de poros em um sólido quanto à forma.



Fonte: Adaptado de Claudino, 2003. Legenda: [T] poro de transporte, [A] poro aberto, [F] poro fechado e [G] poro tipo gaiola.

Por geralmente os adsorventes requerem um auto volume de poros com diâmetros pequenos. A regularidade no tamanho dos poros e afinidade de superfície. São parâmetros importantes na preparação de carvões ativados, que em sua maioria são microporosos, mas devendo também apresentar macroporos e mesoporos, por serem vias de acesso de moléculas do adsorbato para o interior das partículas de carvão (Figura 4). A cinética de adsorção é resultado da sinergia entre o fluido laminar circunvizinho ao constituinte, fenômeno de difusão interfacial e fenômeno de adsorção no interior dos poros (Claudino, 2003; Silva *et al.*, 2007; Souza, 2010; Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019).

Figura 4 - Tipos de poros presentes no carvão ativado.



Fonte: Adaptado de Madalena *et al.*, 2009.

O fenômeno de adsorção está diretamente relacionado à tensão superficial ou energia por unidade de área do sólido, como resultado de forças de atração. As moléculas presentes no interior do sólido são constantemente submetidas a forças equivalentes e em todas as direções, essas forças se anulam à medida que outras moléculas se fixam à superfície do carvão ativado, já as moléculas superficiais são submetidas a forças de diferentes intensidades (Claudino, 2003; Silva *et al.*, 2007; Magdalena *et al.*, 2019).

As forças envolvidas nesses processos são fracas (força de *Van Der Waals*), na adsorção são consideradas físicas e as moléculas adsorvidas são facilmente liberadas (processo de dessorção). Outro fenômeno é a quimissorção, que resulta da interação química com moléculas presentes na superfície do material. Nesse processo as forças são fortes e o processo irreversível (Souza, 2010; Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019).

### 3.2 QUÍMICA DE SUPERFÍCIE

Os carvões ativados possuem uma estrutura química heterogênea, apresentam átomos de oxigênio (que influenciam diretamente nas características da superfície), e hidrogênio, quimicamente ligados e componentes inorgânicos (cinzas). Há a presença de carbonos insaturados, formando nuvens de elétrons, muito importantes para a quimissorção do oxigênio. Os átomos de oxigênio podem ser adsorvidos pela superfície de um carvão de duas formas: física (reversível) ou química (irreversível). A temperatura exerce efeito direto no processo de quimissorção do oxigênio, pois à medida que é aumentada, provoca o rompimento de ligações químicas e conseqüentemente liberam elétrons que reagem com átomos de carbono (Silva *et al.*, 2007; Souza, 2010; Ferreira, 2019; Magdalena *et al.*, 2019).

As características químicas da superfície podem ser classificadas ainda em ácidas e básicas. Características ácidas estão relacionadas à interação do oxigênio com os seguintes grupos orgânicos: carboxilas, lactonas e fenóis. Já as propriedades básicas são originadas de compostos como piranos, éter, hidroxilas e carbonilas. Essas características poderão sofrer alterações quando na presença de agentes oxidantes em seu tratamento, pois fixam na superfície do adsorvente compostos oxigenados como: carboxila, lactonas, fenóis, cetonas, quinonas, álcoois e éteres (Souza, 2010; Ferreira, 2019; Silva *et al.*, 2007; Magdalena *et al.*, 2019; Fallah *et al.*, 2022).

#### 4 | BIOCARVÃO ATIVADO: USOS E APLICAÇÕES

Nos últimos anos devido a pandemia da COVID-19, houve um aumento no consumo de algumas medicações como cloroquina, dipirona (Januário *et al.*, 2022), paracetamol (Georgin *et al.*, 2022), diclofenaco (Correa-Navarro *et al.*, 2020). A observação continua desses e outros medicamentos no meio ambiente, tem despertado os estudos sobre o tema, por serem medicações administradas no mundo todo, e que mesmo em baixas concentrações, exposições longas prazo por organismos vivos, podem lhes causar danos irreversíveis (Georgin *et al.*, 2022; Januário *et al.*, 2022). A Tabela 3, relaciona estudos que relatam o uso de carvão ativado na adsorção de fármacos.

Tabela 3 - Adsorção de drogas em carvões ativados.

ESTUDOS	COMPOSTO(S) ADSORVIDO(S)
Januário <i>et al.</i> , 2022	Cloroquina, dipirona
Georgin <i>et al.</i> , 2022; Bernal <i>et al.</i> , 2020; Cimirro <i>et al.</i> , 2020.	Paracetamol
Correa-Navarro <i>et al.</i> , 2020; de Franco <i>et al.</i> , 2018.	Diclofenaco
Li <i>et al.</i> , 2019.	Vitamina B12
Bernal <i>et al.</i> , 2020.	Triclosan
Haro <i>et al.</i> , 2020.	Atenolol
Bernal <i>et al.</i> , 2020.	Metilparabeno
Bernal <i>et al.</i> , 2020; Cimirro <i>et al.</i> , 2020.	Ácido acetil salicílico
Del Vecchio <i>et al.</i> , 2019.	Ampicilina
Bhattacharyya <i>et al.</i> , 2019.	Ranitidina
Kalumpha <i>et al.</i> , 2020.	Cloridrato de metformina
Teixeira <i>et al.</i> , 2019.	Metronidazol e Sulfametoxazol
Erdem <i>et al.</i> , 2020.	Etodolaco
Geczo <i>et al.</i> , 2021.	Acetaminofeno
Schultz <i>et al.</i> , 2020.	Amoxicilina
Bello <i>et al.</i> , 2020	Ibuprofeno

Fonte: Elaborada pelos autores.

Estudos realizados por Vieira *et al.* (2020) e Sondermeijer *et al.* (2016), relatam respectivamente, o uso de carvão ativado na purificação do óleo do coco babaçu e purificação do alginato de sódio, um biomaterial eficaz para aplicações de engenharia de tecidos. Segundo Sondermeijer *et al.* (2016), o alginato não purificado apresenta impurezas como: proteínas, lipopolissacarídeos, DNA e RNA, que podem provocar reações imunológicas não desejadas. Os resultados alcançados mostraram que o processo de purificação foi eficaz pois reduziu em 70% proteínas residuais, 62% DNA, 61% RNA e redução dos lipopolissacarídeos acima de 90%.

O uso de carvão ativado para adsorção de poluentes, em diferentes estados de agregação, resulta de suas características peculiares, propriedades texturais e natureza química superficial. Inúmeros processos industriais são poluentes da água, pois liberam compostos orgânicos poluentes, como o fenol. Devido ao crescimento das grandes cidades, e conseqüentemente, de grandes centros industriais, o aumento na concentração de substâncias tóxicas a níveis inaceitáveis, pondo em perigo a saúde e a vida dos seres humanos, aumentam na mesma proporção (Correa-Navarro *et al.*, 2020; Bernal *et al.*, 2020; El-Nemr *et al.*, 2022; Melo *et al.*, 2022).

Compostos orgânicos como os fenóis, são potenciais contaminantes das águas, por meio das emissões dos efluentes industriais, de papel e celulose, refino de petróleo, petroquímica, siderúrgica e plásticos. Por sua alta volatilidade e solubilidade em água, eles conferem gosto e odor em águas potáveis mesmo em pequenas escalas. As ações no organismo ocorrem de duas maneiras: local (cáusticas), e geral (através da Ingestão), provoca severa gastroenterite com dores, vômitos e diarreias (Claudino, 2003; Correa-Navarro *et al.*, 2020; El-Nemr *et al.*, 2022; Melo *et al.*, 2022).

Há também danos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), cefaleias, vertigens, fraqueza muscular, convulsão e coma, níveis ou concentrações acima de 1 grama podem ser fatal. Um estudo sobre a capacidade de adsorção do fenol em solução aquosa sobre dois adsorventes de carvão mineral, demonstraram boa capacidade dos adsorventes na adsorção de fenol (Correa-Navarro *et al.*, 2020; Bernal *et al.*, 2020; El-Nemr *et al.*, 2022; Melo *et al.*, 2022). Na Tabela 4 observa-se estudos que relatam o uso de carvão ativado na adsorção de compostos orgânicos e inorgânicos e pesticidas.

Tabela 4 - Estudos sobre adsorção de compostos orgânicos, inorgânicos e pesticidas em carvões ativados.

ESTUDOS PUBLICADOS	COMPOSTO (OS) ADSORVIDO (OS)
Claudino, 2003.	Fenol e Monóxido de nitrogênio (NO)
El-Nemr, <i>et al.</i> , 2022.	Corante laranja ácido 7
Melo <i>et al.</i> , 2022.	Corante azul de metileno
Correa-Navarro <i>et al.</i> , 2020.	Cafeína
Bernal <i>et al.</i> , 2020.	Fenol
Amiri <i>et al.</i> , 2020.	Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)
Rolph <i>et al.</i> , 2018.	Metaldeído
Grant <i>et al.</i> , 2018.	Pacobutrazol
Ahmad <i>et al.</i> , 2019.	Iodo- sulfuron
Hgeig <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2019.	Carbendazim
Hgeig <i>et al.</i> , 2019.	Linuron

Fonte: Elaborado pelos autores.

Nesse sentido, a Tabela 4 fornece uma visão abrangente dos estudos relacionados à adsorção de uma ampla gama de compostos orgânicos, inorgânicos e pesticidas em carvões ativados. Esses estudos destacam a versatilidade e eficácia do carvão ativado como um agente de adsorção para diferentes substâncias. O uso de carvão ativado nestes estudos demonstra seu potencial como uma ferramenta valiosa na remoção e tratamento de poluentes, oferecendo uma contribuição significativa para a pesquisa e desenvolvimento de soluções ambientais sustentáveis e eficazes.

É importante destacar que poluentes atmosféricos, como óxidos de nitrogênio, em que cerca de 95%, se apresentam na forma de monóxido de nitrogênio (NO), são danosos ao meio ambiente, pois atuam na formação da chuva ácida e poluição fotoquímica. Estudos, mostram a eficiência no uso de carvão ativado, em reações de redução dos gases: NO em N<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (Correa-Navarro *et al.*, 2020; Bernal *et al.*, 2020; El-Nemr *et al.*, 2022; Melo *et al.*, 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obtenção de biocarvão ativado a partir de resíduos lignocelulósicos revela uma abordagem promissora e sustentável para a produção de materiais altamente eficientes na adsorção de uma variedade de compostos orgânicos, inorgânicos e poluentes atmosféricos. Os processos de ativação, tanto químicos quanto físicos, desempenham um papel crucial na criação de uma estrutura porosa com alta área superficial, tornando este material uma solução valiosa na remoção de poluentes e purificação de sistemas aquosos. À medida que se enfrenta desafios relacionados ao aumento do consumo de medicamentos e à crescente preocupação com a poluição ambiental, o biocarvão ativado se destaca como uma ferramenta versátil e eficaz, contribuindo para soluções ambientais sustentáveis e proteção da saúde pública.

## AGRADECIMENTOS

Ao programa de Pós-graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

## REFERÊNCIAS

AHMAD, K. S. Adsorption evaluation of herbicide iodosulfuron followed by cedrus deodora sawdust-derived activated carbon removal. **Soil and Sediment Contamination: An International Journal**, v. 28, n. 1, p. 65–80, 2019.

AMIRI, M. J., ROOHI, R., ARSHADI, M., ABBASPOURRAD, A. 2,4-D adsorption from agricultural subsurface drainage by canola stalk-derived activated carbon: insight into the adsorption kinetics models under batch and column conditions. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 14, n. 27, p.16983–16997, 2020.

BELLO, O. S., MOSHOOD, M. A.; EWETUMO, B. A., AFOLABI, I. C. Ibuprofen removal using coconut husk activated Biomass. **Chemical Data Collections**, v. 29, n. 100533, 2020.

BENYEKKOU, N., GHEZZAR, M. R., ABDELMALEK, F., ADDOU, A. Elimination of paracetamol from water by a spent coffee grounds biomaterial. **Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management**, v. 14, n. 100396, 2020.

BERNAL, V., GIRALDO, L., MORENO-PIRAJÁN, J. C. Insight into adsorbate–adsorbent interactions between aromatic pharmaceutical compounds and activated carbon: equilibrium isotherms and thermodynamic analysis. **Adsorption**, v. 26, p. 153-163, 2020.

BERNAL, V., GIRALDO, L., MORENO-PIRAJÁN, J.C. Thermodynamic analysis of acetaminophen and salicylic acid adsorption onto granular activated carbon: importance of chemical surface and effect of ionic strength. **Thermochim Acta**, v. 683, n. 178467, 2020.

BERNAL, V., GIRALDO, L., MORENO-PIRAJÁN, J.C. Thermodynamic study of triclosan adsorption from aqueous solutions on activated carbono. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, n. 139, p. 913-921, 2020.

BHATTACHARYYA, S., DAS P, DATTA S. In: Ghosh SK (Ed.), Removal of Ranitidine from Pharmaceutical Waste Water Using Activated Carbon (AC) Prepared from Waste Lemon. **Waste Water Recycling and Management**, v. 3, p. 123-141, 2019.

BLAISI, N. I., ZUBAIR, M., ULLAH, I., ALI, S., KAZEM, T., MANZAR, S. M., AL-KUTTI, W., AL-HARTHI, M. Date palm ash-MgAl composite: sustainable adsorbent for effective removal of methyl Orange and eriochrome black-T from aqueous phase. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 34319-34331, 2018.

CIMIRRO N. F. GM, LIMA EC, CUNHA MR, DIAS SLP, THUE PS, MAZZOCATO AC, DOTTO GL, GELESKY MA, PAVAN FA, 2020. Removal of pharmaceutical compounds from aqueous solution by novel activated carbon synthesized from lovegrass (Poaceae). **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, p. 21442–21454, 2020.

CLAUDINO, A. **Preparação de carvão ativado a partir de turfa e sua utilização na remoção de poluentes**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

CORREA-NAVARRO, Y. M., GIRALDO, L., MORENO-PIRAJÁN, J. C. Biochar from Fique Bagasse for Remotion of Caffeine and Diclofenac from Aqueous Solution. **Molecules**, v. 25, n. 8, p.1849, 2020.

DEL VECCHIO, P., HARO, N. K., SOUZA, F. S., MARCÍLIO, N.R, FÉRIS, L. A. Ampicillin removal by adsorption onto activated carbon: kinetics, equilibrium and thermodynamics. **Water Science & Technology**, v. 79, p. 2013-2021, 2019.

EL NEMR, M. A., EL NEMR, A., HASSAAN, M. A., RAGAB, S., TEDONE, L., de MASTRO, G., ANTONIO PANTALEO. Microporous Activated Carbon from *Pisum sativum* Pods Using Various Activation Methods and Tested for Adsorption of Acid Orange 7 Dye from Water. **Molecules**, v.15, n. 27, p. 4840, 2022.

ERDEM, H., YILDIZ, B., ŞAHİN, M, ERDEM, M. Etodolac adsorption onto activated carbon prepared by chemical activation and pyrolysis of biomasses mixture, Biomass Convers. **Biorefinery**, v.10, p. 1153-1165, 2020.

FALLAH, Z., ZARE, E. N., GHOMI, M.; AHMADIJOKANI, F.; AMINI, M., TAJBAKHS, M., ARJMAND, M., SHARMA, G., ALI, H.; AHMAD, A.; MAKVANDI, P.; LICHTFOUSE, E.; SILLANPÄÄ, M.; VARMA, R. S. Toxicity and remediation of pharmaceuticals and pesticides using metal oxides and carbon nanomaterials. **Chemosphere**, v. 275, n. 130055, p.1-66, 2022.

FERREIRA, L. M. **Caracterização do bioadsorvente produzido a partir da torta de mamona (*Ricinus communis* L.)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), 2019.

FRANCO, M. A. E., de CARVALHO, C. B., BONETTO, M. M., SOARES, R. de P., FÉRIS, L. A. Diclofenac removal from water by adsorption using activated carbon in batch mode and fixed-bed column: isotherms, thermodynamic study and breakthrough curves modeling. **Journal of Cleaner Production**, v. 181, p. 145–154, 2018.

GECZO, A., GIANNAKOUDAKIS, D. A., TRIANTAFYLLIDIS, K., ELSHAER, M. R., RODRÍGUEZ-AGUADO, E., BASHKOVA, S. Mechanistic insights into acetaminophen removal on cashew nutshell biomass-derived activated carbons. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 58969–58982, 2021.

GEORGIN, J., FRANCO, D. S. P., NETTO, M. S., MANZAR, M. S., ZUBAIR, M., MEILI, L., PICCILLI, D. G. A., SILVA, L. F. O. Adsorption of the First-Line Covid Treatment Analgesic onto Activated Carbon from Residual Pods of *Erythrina Speciosa*. **Environmental Management**, n. 71, p. 795-808, 2023.

GRANT, G. A., FISHER, P. R., BARRETT, J. E., WILSON, P. C. Removal of paclobutrazol from irrigation water using granular-activated carbono. **Irrigation Science**, v.36, p.159-166, 2018.

HARO, N. K., DEL VECCHIO, P., MARCÍLIO, N. R., FÉRIS, L. A. Removal of atenolol by adsorption – study of kinetics and equilibrium. **Journal of Cleaner Production**, v.154, p. 214-219, 2017.

HGEIG, A., NOVAKOVIĆ, M., MIHAJLOVIĆ I. Sorption of carbendazim and linuron from aqueous solutions with activated carbon produced from spent coffee grounds: equilibrium, kinetic and thermodynamic approach. **Journal Environmental Science Health Part B**, v. 54, n. 4, p. 226-236, 2019.

JANUÁRIO, E. F. D., FACHINA, Y. J., WERNKE, G., DEMITI, G. M. M., BELTRAN, L. B., BERGAMASCO, R., VIEIRA, A. M. S. Application of activated carbon functionalized with graphene oxide for efficient removal of COVID-19 treatment-related pharmaceuticals from water. **Chemosphere**, v. 289, n. 133213, 2022.

KALUMPHA, M., GUYO, U., ZINYAMA, N. P., VAKIRA, F. M., NYAMUNDA, B. C. Adsorptive potential of Zea mays tassel activated carbon towards the removal of metformin hydrochloride from pharmaceutical effluent. **International Journal of Phytoremediation**, v. 22, n. 2, p. 148-156, 2020.

KAMEYAMA, K., MIYAMOTO, T., IWATA, Y. The Preliminary Study of Water-Retention Related Properties of Biochar Produced from Various Feedstock at Different Pyrolysis Temperatures. **Materials**, v.11, n. 12, p. 1732, 2019.

LI, Y., BIISEMBAEV, M., GONG, Q., AKNAZAROV, S., LU, F., HUANG, Y., ZHAO, X., DU, K., BAI, J. F., GAN, J., ZHAO, M., ZHUANG, D. Preparation of Lotus Root-Type Monolithic-Activated Carbons with an Hierarchical Pore Structure from Rice Husks and Their Adsorption of Vitamin B12. **ACS Omega**, v. 4, n. 20, p. 18930-18935, 2019.

LIAKOS, E. V., REKOS, K., GIANNAKOUDAKIS, D. A., MITROPOULOS, A. C., FU, J., KYZAS, G. Z. Activated Porous Carbon Derived from Tea and Plane Tree Leaves Biomass for the Removal of Pharmaceutical Compounds from Wastewaters. **Antibiotics (Basel)**, v. 10, n. 1, 2021.

MAGDALENA, R. A. V. C.; BEATI, A. A. G.; GUILHERME, C. D.; DIAS, C. N.; FERREIRA JR., D. A.; RAIMUNDO. Carvão ativo de materiais alternativos como adsorvente de poluentes ambientais. **Relatório Técnico**, p. 1-29, 2019.

MANZAR, M. S., ZUBAIR, M., KHAN, N. A., KHAN, A. H., BAIG, U., AZIZ, M. A. Adsorption behaviour of green coffee residues for decolourization of hazardous congo red and eriochrome black T dyes from aqueous solutions. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 102, n. 18, p. 6405-6421, 2022.

MELO, A. L. F. C., CARNEIRO, M. T., NASCIMENTO, A. M. S. S., MORAIS, A. I. S., BEZERRA, R. D. S.; VIANA, B. C., OSAJIMA, J. A., SILVA-FILHO, E. C. Biochar Obtained from *Caryocar brasiliense* Endocarp for Removal of Dyes from the Aqueous Medium. **Materials**, v. 24, n.15, p. 9076, 2022.

OGUNMODEDE, J., AKANJI S. B., BELLO O. S. Moringa oleifera seed pod-based adsorbent for the removal of paracetamol from aqueous solution: A novel approach toward diversification. **Environmental Progress and Sustainable Energy**, v. 40, n. 7, 2021.

RAMOS, P. H., GUERREIRO, M. C., RESENDE, E. C., GONÇALVES, M. Produção e caracterização de carvão ativado produzido a partir do defeito preto, verde, ardido (PVA) do café. **Química Nova**, v. 32, n. 5, p. 1139-1143, 2009.

ROLPH, C. A., JEFFERSON, B., HASSARD, F., VILLA, R. Metaldehyde removal from drinking water by adsorption onto filtration media: mechanisms and optimisation. **Environmental Science: Water Research & Technology**, v. 4, p. 1543-1552, 2018.

SCHULTZ, J., CAPOBIANCO, G., VEIGA, P. A. da S., FORNARI, M. R., ANTONANGELO, A. R., TEBCHERANI, S. M., MANGRICH, A. S., PIANARO, A. S. Sustainable activated carbon obtained as a by-product of the sugar and alcohol industry for removal of amoxicillin from aqueous solution. **Energy, Ecology and Environment**, v. 5, p. 433-443, 2020.

SILVA, J. S.; BARROS, R. S.; CRUZ, L. O.; CRUZ, L. O.; ANI, F. N.; SALGADO, M. F. Produção de carvão ativado da casca do babaçu e sua eficiência no tratamento de água para o consumo humano. **Engenharia Florestal: Desafios, Limites e Potencialidade**, p. 1- 32, 2007.

SONDERMEIJER, H. P., WITKOWSKI, P., WOODLAND, D., SEKI, T., AANGENENDT, F. J., LAARSE, A. V. D., ITESCU, SILVIU, HARDY, M. A. Optimization of alginate purification using polyvinylidene difluoride membrane filtration: Effects on immunogenicity and biocompatibility of three-dimensional alginate scaffolds. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 4, n. 3, p. 510-520, 2016.

SOUZA, J. P. de. **Produção e modificação de carvões ativados a partir de matérias-primas de baixo custo: osso bovino e cascas de sementes de moringa**. 2010. 69 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2010.

TEIXEIRA, S., DELERUE-MATOS, C., SANTOS, L. Application of experimental design methodology to optimize antibiotics removal by walnut shell based activated carbon. **Science of The Total Environment**, v. 646, p. 168-176, 2019.

THIERRY R. L., CIPRIANO, D. F., GONÇALVES, G. R., HONORATO, H. A., SCHETTINO JR, M. A., CUNHA, A. G., EMMERICH, F. G., FREITAS, J. C.C. Multinuclear magnetic resonance study on the occurrence of phosphorus in activated carbons prepared by chemical activation of lignocellulosic residues from the babassu production. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 5, n. 6, p. 6016- 6029, 2017.

VIEIRA, J. S. C., CHAVES, D. C., FIDELIS, Q. C., PEREIRA, E. C., MORAIS, M. M., ALVES, W. S., MACHADO, F. M., GOMES, G. C. Clarificação e desodorização de óleo vegetal de babaçu (*Orbinya speciosa*) para fins alimentícios, **Brazilian Journal of Development**. v. 6, n. 9, p.67489-67498, 2020.

WANG, T., ZHANG, Z., ZHANG, H., ZHONG, X., LIU, Y., LIAO, S., YUE, X., ZHOU, G. Sorption of carbendazim on activated carbons derived from rape straw and its mechanism. **RSC Advances**, v. 9, n. 71, p. 41745-41754, 2019.

# BUSPIRONA: UMA ABORDAGEM DOS ASPECTOS HISTÓRICOS, FÍSICO-QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E USO CLÍNICO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Francisco Mayron de Sousa e Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Igor Frederico da Silveira Ramos**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Eduardo Batista Soares Neto**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI  
Universidade Estadual do Piauí (UESPI), Centro de Ciências da Saúde, Teresina-Piauí

### **Giovanna Carvalho Sousa Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Anny Leticia Silva de Oliveira**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **André Luis Menezes Carvalho**

Docente curso de graduação em Farmácia e Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

**RESUMO:** O ansiolítico de segunda geração, buspirona, distingue-se dos benzodiazepínicos por seus efeitos ansiolíticos exclusivos, sem sedação ou relaxamento muscular. Disponível globalmente como Buspar, Ansitec e Buspanil, possui uma estrutura química única ( $C_{21}H_{31}N_5O_2$ ) e interage com receptores 5-HT<sub>1A</sub> e D<sub>2</sub> para eficácia ansiolítica. Apesar da rápida absorção, o metabolismo hepático reduz drasticamente sua biodisponibilidade para 4%, aumentada pela ingestão de alimentos devido à diminuição do metabolismo hepático. Administrada oralmente, sofre oxidação hepática via CYP3A4, produzindo metabólitos ativos. Observa-se um aumento contínuo no interesse pela buspirona, com investigações em transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e outras áreas terapêuticas. Estratégias inovadoras, incluindo nanopartículas para otimizar a entrega, estão sendo exploradas para melhorar sua eficácia. Embora eficaz, sua introdução no tratamento exige cuidados, especialmente ao substituir benzodiazepínicos devido à sua latência mais longa de ação. Estudos investigam seu papel como potencializador para inibidores seletivos da recaptação de

serotonina (ISRS) e na redução de efeitos colaterais, como alterações sexuais. Superar a limitação da meia-vida curta da buspirona é o foco das pesquisas, com formulações de liberação prolongada e sistemas de administração controlada, juntamente com tecnologias emergentes como nanotecnologia e entrega intranasal, prometendo um futuro em que a buspirona oferecerá uma opção mais eficaz e duradoura para o tratamento de transtornos de ansiedade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Buspirona. Ansiolítico. Inovação. Nanotecnologia. Transtornos de ansiedade.

## BUSPIRONE: AN APPROACH TO HISTORICAL, PHYSICOCHEMICAL, PHARMACOLOGICAL, AND CLINICAL ASPECTS

**ABSTRACT:** The second-generation anxiolytic, buspirone, stands out from benzodiazepines due to its exclusive anxiolytic effects without sedation or muscle relaxation. Marketed globally as Buspar, Ansitec, and Buspanil, it has a unique chemical structure (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) and interacts with 5-HT<sub>1A</sub> and D<sub>2</sub> receptors for anxiolytic efficacy. Despite rapid absorption, hepatic metabolism drastically reduces its bioavailability to 4%, which is increased by food intake due to decreased hepatic metabolism. Administered orally, it undergoes hepatic oxidation via CYP3A4, producing active metabolites. There is a continuous increase in interest in buspirone, with research in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and other therapeutic areas. Innovative strategies, including nanoparticles to optimize delivery, are being explored to enhance its effectiveness. Although effective, its introduction in treatment requires caution, especially when replacing benzodiazepines due to their longer onset of action. Studies are investigating its role as a potentiator for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and in reducing side effects such as sexual alterations. Overcoming the limitation of buspirone's short half-life is the focus of research, with extended-release formulations and controlled administration systems, along with emerging technologies like nanotechnology and intranasal delivery, promising a future where buspirone will offer a more effective and lasting option for the treatment of anxiety disorders.

**KEYWORDS:** Buspirone. Anxiolytic. Innovation. Nanotechnology. Anxiety Disorders.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade são a categoria mais comum de transtornos psiquiátricos, com uma prevalência ao longo da vida nos Estados Unidos de cerca de 32%. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, existem cerca de 264 milhões de pessoas no mundo que sofrem de transtornos de ansiedade, representando um aumento de 15% desde 2005 (Alonso *et al.*, 2018; Kessler *et al.*, 2005).

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG), uma condição crônica, geralmente começa durante a adolescência ou no início da idade adulta, e persiste ao longo da vida. Caracterizado por ansiedade difusa e generalizada relacionada a vários domínios, o TAG afeta até 5% das crianças e adolescentes e entre 3% e 6% dos adultos. Além de impor custos individuais, sociais e econômicos significativos, o TAG não tratado aumenta a

probabilidade de desenvolver transtornos secundários, incluindo transtorno depressivo maior (TDM), outros transtornos de ansiedade e aumenta o risco de tentativa de suicídio e suicídio completo ao longo da vida (Gabbard, 2007; Konnopka; König, 2020).

Apesar disso, tem havido muito menos pesquisas recentes sobre novos tratamentos medicamentosos para transtornos de ansiedade nos últimos 5-10 anos. Parte da razão para a relativa escassez de novos compostos de drogas pode ser a existência de medicamentos e psicoterapias eficazes aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para transtornos de ansiedade, bem como a percepção de que os transtornos de ansiedade são adequadamente gerenciados com os tratamentos atualmente disponíveis (Bandelow; Michaelis, 2015; Júnior; Sousa; Carreira, 2021).

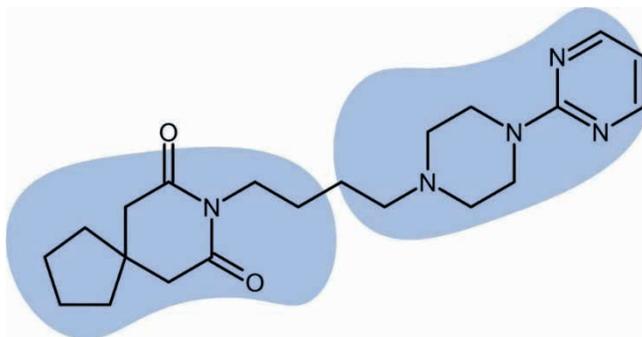
Até o momento, ensaios clínicos randomizados, estudos abertos e outros dados apoiam a eficácia dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSs e IRSNs, respectivamente), bem como dos benzodiazepínicos, inibidores da monoamina oxidase, tricíclicos, azapironas, medicamentos antiadrenérgicos, anti-histamínicos, análogos da melatonina, antipsicóticos de segunda geração além da trazodona (Alonso *et al.*, 2018; Gabbard, 2014; Terlizzi; Villarroel, 2019).

Neste capítulo, serão revisadas as propriedades gerais da Buspirona, uma azapirona utilizada no tratamento dos distúrbios da ansiedade.

## 2 | ASPECTOS HISTÓRICOS, FÍSICO-QUÍMICOS E QUÍMICOS, ALÉM DA OBTENÇÃO DO FÁRMACO (VIA SINTÉTICA, SEMISSINTÉTICO OU NATURAL)

A buspirona (Figura 1) é o primeiro membro da segunda geração de ansiolíticos, as azapironas. Diverge dos principais membros da primeira geração desta classe de fármacos, benzodiazepínicos, por não apresentar, como estes, ações sedativa, anticonvulsivante e miorrelaxante, mas apenas efeito ansiolítico, além de outras vantagens sobre os mesmos.

Figura 1 – Estrutura química da Buspirona.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A comercialização da buspirona iniciou-se nos Estados Unidos, em 1987, onde foi lançada, pela Bristol-Meyers, sob o nome registrado de Buspar. Atualmente, ela é vendida em várias partes do mundo. No Brasil recebeu também o nome comercial de Buspar, ao ser lançada inicialmente pela Laborterápica Bristol Química e Farmacêutica. Mais recentemente foram lançados o Ansitec (Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese) e o Buspanil (Biogalênica Produtos Ciba-Geigy). Nesse sentido, na Tabela 1 é apresentado informações adicionais sobre esse composto.

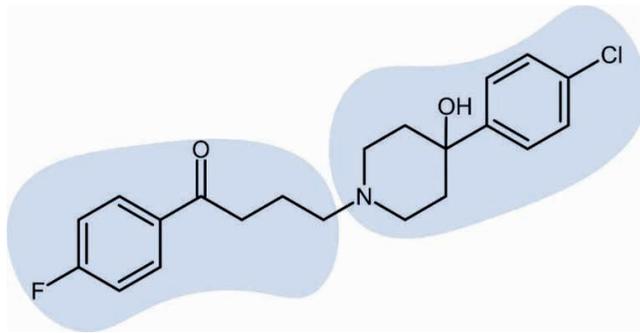
Tabela 1 - Estrutura química da buspirona.

Característica	Descrição
<b>Nome químico</b>	cloridrato de 8-14- (2-pirimidinil)-1-piperazi-nil butil-8-azaspiro 4.5 decano-7,9-diona
<b>Sigla</b>	MJ 9022-1
<b>Formula</b>	$C_{21}H_{31}N_5O_2$
<b>Peso molecular</b>	422,0 g/mol
<b>Faixa de fusão</b>	201,5 - 202,5 °C
<b>Propriedades físico-químicas</b>	Pó cristalino branco, inodoro e de sabor amargo
<b>Umidade</b>	0,20% na estufa a 105 °C e 0,43% no Karl -Fischer
<b>pH</b>	5,08 em água destilada e 5,25 em água desionizada
<b>E<sup>1%<sub>1cm</sub></sup></b>	537,45 em ácido clorídrico 0,1 M 544,87 em metanol 534,33 em água destilada
<b>ε molar</b>	21.766 em ácido clorídrico 0,1 M; 21.918 em metanol; 21.548 em água destilada

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quimicamente, a buspirona se assemelha mais a um antipsicótico do grupo das butirofenonas (por exemplo, o haloperidol (Figura 2), do que aos ansiolíticos ou antidepressivos clássicos. A buspirona é desprovida de afinidade pelo complexo receptor GABA-benzodiazepínico (Mennini *et al.*, 1986), embora apresente alta afinidade a sítios de ligação dopaminérgicos e serotoninérgicos (Cimino *et al.*, 1983; Peroutka, 1985).

Figura 2 - Estrutura química da haloperidol.



Fonte: Elaborado pelos autores.

### 3 | ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS (FARMACOCINÉTICA, FARMACODINÂMICA, SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA - SCB, VIAS DE ADM)

A buspirona, fármaco pertencente a classe das azaspironas, é amplamente utilizada no tratamento de ansiedade. Nas suas doses usuais, é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, majoritariamente no estômago. Além disso, o fármaco sofre expressivo metabolismo de primeira passagem, o que diminui, consideravelmente sua biodisponibilidade para 4%. Todavia, quando ingerido associado a alimentos, apesar de ter sua absorção reduzida a sua biodisponibilidade aumenta devido a redução da metabolização hepática de primeira passagem (Kempwade; Taranalli, 2014; Bharti; Mittal; Mishra, 2019).

Sua meia vida plasmática varia de 2 a 8 horas, tendo média de 2,4 h (Bloemers *et al.*, 2016). Quando alcança a corrente sanguínea volume de distribuição de 5,3 L/Kg sendo que tem uma porcentagem de ligação com proteínas plasmáticas (albumina e alfa-glicoproteína ácida) de cerca de 86%. Após a administração oral é altamente metabolizada por oxidação hepática através da enzima CYP3A4 pertencente ao citocromo P450. Como resultado são produzidos alguns metabolitos hidroxilados incluindo a 6-hidroxibuspirona que possui cerca de 20% da potência ativa da buspirona e a 1-pyrimidinylpiperazine (Andreatini *et al.*, 2001; Ansitec, 2020; Patil *et al.*, 2023). Por fim, o fármaco é eliminado predominantemente através da urina (29-63%) em suas formas metabolizadas nas primeiras 24 h após a administração, todavia cerca de 18-38% são eliminadas nas fezes.

As características farmacocinéticas de uma molécula ativa determinam seu perfil na classificação biofarmacêutica. No caso da buspirona não é diferente, sendo classificada como um ativo de classe I, ou seja, que possui alta solubilidade e permeabilidade (Varshosaz; Tabbakhian, 2010).

A buspirona é um medicamento que atua no sistema nervoso central, exercendo seu efeito através de diferentes interações com receptores específicos. Seu mecanismo de ação envolve receptores 5-HT<sub>1A</sub>, atuando destacadamente como agonista, o que

contribuiu para o alívio dos sintomas de ansiedade. Além disso, a buspirona também possui antagonismo nos autorreceptores D2, o que ajuda a regular a liberação de dopamina no cérebro. Outra característica importante é o seu perfil de agonista parcial para receptores  $\alpha_1$ , com atividade relativamente baixa em receptores 5-HT2. Essas ações combinadas promovem um efeito ansiolítico eficaz sem causar os efeitos colaterais frequentemente associados aos benzodiazepínicos (Rego, 2020; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

Seus metabólitos também estão associados a efeitos farmacológicos, por exemplo, a 1-pirimidinilpiperazina agindo como antagonista adrenérgico  $\alpha_2$  resultaria em aumento da frequência dos disparos dos neurônios adrenérgicos do *locus coeruleus* e conseqüentemente nos níveis de noradrenalina (Soares, 2015).

#### 4 | FORMULAÇÕES DISPONÍVEIS NO MERCADO E USADAS NA CLÍNICA (COMPOSIÇÃO QUALITATIVAS E DEMAIS INFORMAÇÕES)

No mercado, a buspirona está disponível exclusivamente na forma de comprimidos, sendo encontrados em duas doses diferentes: 5 mg e 10 mg (Tabela 1). Os comprimidos de 5 mg podem ser adquiridos em embalagens contendo 8, 20 ou 60 unidades, enquanto os de 10 mg estão disponíveis em embalagens de 20 ou 60 comprimidos (Tabela 2). Cada apresentação contém uma quantidade específica da substância ativa, projetada para proporcionar o alívio dos sintomas de ansiedade.

Tabela 2 – Formulações disponíveis para o cloridrato de buspirona, características físicas e as apresentações comerciais.

Forma de apresentação	Dosagem	Características físicas	Embalagem
Comprimidos	5 mg	Comprimidos circulares, de coloração amarela e biconvexos	Embalagens com 8, 20 ou 60 comprimidos
	10 mg	Comprimidos circulares, de coloração verde claro, sulcados e biconvexos.	Embalagens com 20 ou 60 comprimidos

Fonte: Adaptado de Ansitec, 2020.

A dosagem adequada é destinada a adultos, maiores de 18 anos. Os comprimidos de 5 mg e 10 mg contêm excipientes específicos para auxiliar na forma final do medicamento. Vale destacar que, enquanto a formulação de 5 mg apresenta como corante o óxido férrico, a dosagem de 10 mg inclui uma combinação de corantes, sendo estes o óxido férrico e a azul indigotina (Tabela 3).

Tabela 3 - Informações sobre o uso oral, dosagem adequada para adultos (maiores de 18 anos) e excipientes para cada dosagem do cloridrato de buspirona.

Uso	Dosagem	Excipientes	Função do Excipiente
Oral	Comprimidos de 5 mg	Povidona	Aglutinante
		Celulose microcristalina	Agente de volume
		Croscarmelose sódica	Desintegrante
		Óxido férrico amarelo	Corante
		Lactose monoidratada	Excipiente de compressão
		Estearato de magnésio	Lubrificante
		Dióxido de silício	Agente de fluxo
Oral	Comprimidos de 10 mg	Povidona	Aglutinante
		Celulose microcristalina	Agente de volume
		Croscarmelose sódica	Desintegrante
		Óxido férrico amarelo	Corante
		Azul indigotina	Corante
		Lactose monoidratada	Excipiente de compressão
		Estearato de magnésio	Lubrificante
Dióxido de silício.	Agente de fluxo		

Fonte: Adaptado de Ansitec, 2020.

## 5 | FORMULAÇÕES CONVENCIONAIS E/OU NANOESTRUTURADAS EVIDENCIADAS NA LITERATURA CIENTÍFICA OU TECNOLÓGICA (ARTIGOS E PATENTES)

### 5.1 Análise da prospecção tecnológica da buspirona

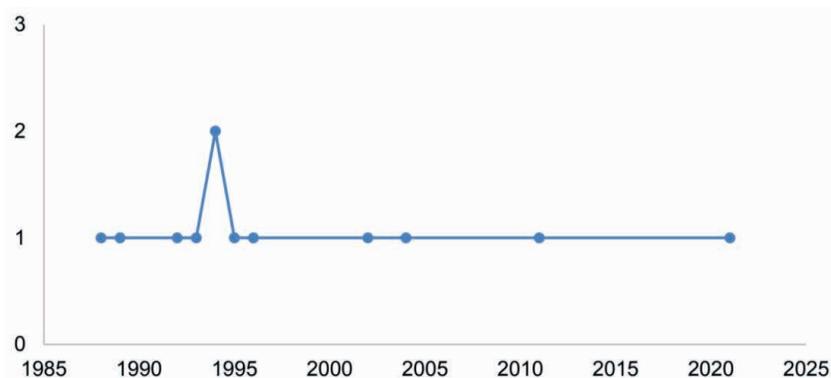
Para a análise da prospecção tecnológica as buscas foram realizadas utilizando a palavra-chave “buspirona” OR “*buspirone*” em diferentes bancos de patentes, tais como: Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), *US Patent and Trademark Office* (USPTO), *European Patent Office* (EPO) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO). A pesquisa selecionou as patentes cuja palavra-chave estivesse presente no título. Foi realizada uma pesquisa excessivamente generalista, propositalmente com o objetivo de recuperar um grande número de patentes diretamente pertinentes ao escopo da investigação. Não houve limite de tempo estabelecido, permitindo a abrangência de informações de todos os períodos. A análise de tendências foi realizada com a finalidade de verificar a evolução do interesse científico ao longo dos anos.

Ao trabalhar com o INPI foi possível recuperar duas patentes relacionadas à propriedade intelectual e à inovação da buspirona. No que diz respeito a busca na USPTO, não foi possível encontrar patentes que fossem relevantes para o estudo. Isso pode indicar

que as inovações estão concentradas em outros lugares ou que esse órgão específico não divulga certas tecnologias. Analogamente, não foi encontrado resultados relevantes para a pesquisa no EPO. Essa situação pode indicar que o desenvolvimento tecnológico europeu está sendo mais focado em outras partes ou que é uma característica específica do assunto que estamos investigando. No entanto, a WIPO permitiu recuperar 12 patentes relevantes para a pesquisa. Como uma organização global, a WIPO engloba uma ampla gama de descobertas e invenções de várias nações, tornando suas patentes uma fonte valiosa de conhecimento e inovação.

A bupiriona recebeu a aprovação do FDA para uso médico em 1986 (Andreatini; Boerngen-Lacerda; Filho, 2001). Após sua autorização, foram observados os dados dos registros de patentes, sendo a primeira delas registrada em 1988, e esses números permaneceram inalterados até 1994, quando foram adicionadas duas patentes adicionais. As informações referentes ao número de patentes conforme o ano de publicação podem ser evidenciadas na Figura.

Figura 3 - Número de patentes por ano recuperadas nos bancos de dados consultados.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Nas Tabelas 4 e 5 é possível verificar os dados relativos aos números de patentes encontradas, conforme as palavras-chave utilizadas, em cada uma das bases consultadas, juntamente com o ano e o título correspondentes. Essas patentes descrevem uma variedade de usos e formulações da bupiriona. Eles incluem a fabricação de formulações farmacêuticas, sua aplicação em situações específicas e a criação de formulações para uso oral, tópico ou sistêmico. Essas descobertas são o resultado da pesquisa contínua e do interesse em investigar os benefícios terapêuticos da bupiriona em uma variedade de campos biomédicos.

Tabela 4 - Número de patentes por palavras-chave recuperadas nos bancos de dados mais consultados

Palavras-chave	INPI	USPTO	EPO	WIPO
Buspirona	2	0	0	0
Buspirone	0	0	0	10
Total	2	0	0	10

Fonte: Elaborada pelos autores.

Tabela 5 - Descrição das patentes encontradas de acordo com o ano, local e título.

Nº	Ano	Local	Título
1	1988	Portugal	Processo para a preparação de buspirona polimorficamente modificada e de composições farmacêuticas que a contém.
2	1989	Portugal	Processo para a conversão da estrutura cristalina polimórfica do cloridrato de buspirona.
3	1992	México	Composições farmacêuticas de buspirona e sais delas, para aplicação oral.
4	1993	Portugal	Processo para a preparação de composições farmacêuticas de liberação lenta e controlada contendo buspirona ou os seus sais para a administração por via oral.
5	1994	Portugal	Aplicação tópica e sistêmica de buspirona ou seus derivados para tratamento de condições patológicas associadas a respostas imunitárias.
6	1994	Espanha	Formulação oral de buspirona e seus sais.
7	1995	Espanha	Uso de buspirona na apneia do sono.
8	1996	Espanha	Uso de buspirona para preparar uma composição farmacêutica para o tratamento do abuso de álcool.
9	2002	Peru	Preparação farmacêutica de acetaminofeno buspirona.
10	2004	Espanha	Uso tópico ou sistêmico de buspirona ou derivados dela para o tratamento de distúrbios patológicos associados a reações imune.
11	2011	Reino Unido	Buspirona para o tratamento de náusea e vômito.
12	2021	Brasil	Uso de buspirona para tratar tontura funcional.

Fonte: Elaborada pelos autores.

## 5.2 Publicações relacionadas a buspirona

Foi conduzida uma pesquisa de artigos científicos na plataforma *ScienceDirect* com o intuito de quantificar as publicações relacionadas à buspirona e correlacioná-las com o ano de publicação, a fim de compreender o escopo do estudo. Para inclusão dos artigos, a busca foi realizada utilizando a palavra-chave “buspirone”, selecionando as publicações cujos títulos continham informações pertinentes aos objetivos desta pesquisa, sem limite de tempo. A análise de tendências foi realizada com a finalidade de verificar a evolução do interesse científico ao longo dos anos.

Na análise realizada foi possível recuperar 10.704 artigos. A análise mostrou mudanças notáveis no crescimento das publicações em 40 anos. Entre 1985 e 1989, as publicações cresceram significativamente, aumentando 754,41% em comparação com o período anterior de 1980 a 1984. Esse aumento exponencial indica um aumento substancial na atividade de pesquisa e no interesse no assunto. De 1990 a 1994 e 1995 a 1999, houve um crescimento significativo de 168,11% e 13,46%, respectivamente. Esses resultados mostram que, embora com uma taxa de crescimento mais moderada, o setor manteve seu ímpeto de crescimento e interesse ao longo do tempo.

Entre 2000 e 2004, houve uma queda de 23,83% no número de publicações em comparação com o ano anterior. No entanto, houve um aumento de 19,54% de 2005 a 2009, mostrando que a atividade de pesquisa com a buspirona evoluiu ao longo desses anos. O campo parece ter permanecido relativamente estável nos últimos anos (2010-2019), com variações negativas de 12,34% e 6,71%, respectivamente. Estas informações podem ser observadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Número de artigos encontrados nos períodos determinados.

Período	Número de publicações
1980-1984	68
1985-1989	581
1990-1994	1560
1995-1999	1770
2000-2004	1349
2005-2009	1613
2010-2014	1414
2015-2019	1319
2020-2023	1030
<b>Total</b>	<b>10704</b>

Fonte: Elaborada pelos autores.

A entrega de drogas em concentrações terapêuticas ao cérebro continua sendo um desafio, apesar do aumento significativo dos distúrbios neurológicos em todo o mundo. A principal causa disso é a presença da barreira hematoencefálica (BHE), que é uma camada de células endoteliais extremamente finas que está rodeada por astrócitos. Essa barreira dificulta o desenvolvimento de um novo sistema de entrega de drogas ao cérebro (Hussain, 1998).

No entanto, com o desenvolvimento contínuo da tecnologia, estão sendo estudadas maneiras de superar esses obstáculos e limitações. As nanopartículas parecem ser uma opção viável neste cenário. Essas partículas, formadas por formulações de medicamentos em escala nanométrica, permitem que o organismo receba esses medicamentos de forma direcionada e controlada (Sinha *et al.*, 2004).

A utilização de nanopartículas para transportar e liberar a buspirona oferece uma série de benefícios, incluindo uma solubilidade melhorada em água, um período mais prolongado de liberação no corpo, uma dose reduzida de administração e até mesmo uma melhor eficácia terapêutica. Essa técnica promissora pode mudar a forma como os medicamentos são administrados, oferecendo vantagens significativas no tratamento de uma variedade de condições médicas (Bari *et al.*, 2015; Bharti; Mittal; Mishra, 2019; Yasir *et al.*, 2021).

Na literatura científica e tecnológica, diversos estudos têm se dedicado a investigar diferentes formulações nanoestruturadas de Buspirona com o objetivo de aprimorar sua eficácia, biodisponibilidade e minimizar efeitos colaterais (Bari *et al.*, 2015; Bharti; Mittal; Mishra, 2019; Yasir *et al.*, 2021). Com o intuito de compreender melhor o progresso das pesquisas relacionadas a essas formulações, foi realizado um estudo de artigos científicos na plataforma *ScienceDirect*. A busca foi conduzida utilizando as palavras-chave “buspirona” e “nanoparticles”, conectadas pelo operador booleano AND, para selecionar as publicações cujos títulos continham informações relevantes aos propósitos da pesquisa. Vale destacar que não houve limite de tempo estabelecido, permitindo a abrangência de informações de todos os períodos.

Ao analisar o número de publicações sobre a buspirona e as nanopartículas ao longo de 40 anos, desde 1980 até 2023. Os primeiros dois artigos, publicados nos anos iniciais de 1990 e 1994, exploraram a relação da buspirona com as nanopartículas. A crescente adoção da nanotecnologia na indústria farmacêutica e a promessa de melhorar a eficácia e a segurança de medicamentos podem ter sido a fonte dessa descoberta inicial.

A pesquisa sobre buspirona em nanopartículas aumentou significativamente desde 2005. Entre 2005 e 2009, 19 artigos foram publicados, indicando uma maior compreensão das características e usos dessa associação terapêutica. O número de publicações sobre buspirona em nanopartículas continuou a aumentar nos anos seguintes. Houve um aumento significativo de 57 artigos entre 2015 e 2019, mostrando um aumento expressivo no conhecimento e no interesse nessa área. Os dados mais recentes, com 90 artigos publicados de 2020 a 2023, continuam a mostrar um crescimento notável. Essa tendência em ascensão reflete a importância crescente da nanotecnologia na indústria farmacêutica, bem como a possibilidade promissora do vínculo entre buspirona e nanopartículas. Estas informações podem ser observadas na Tabela 7.

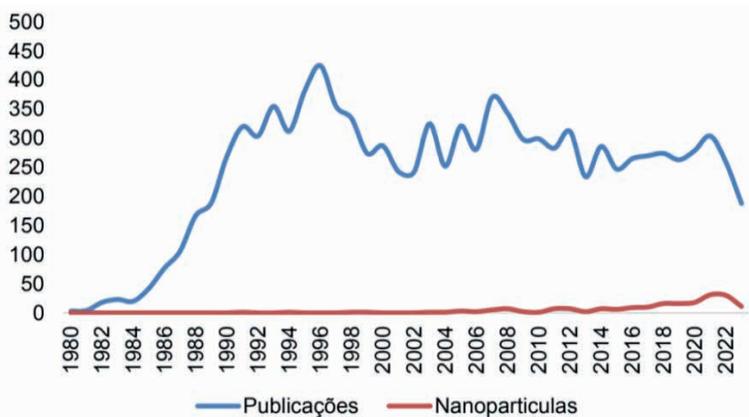
Tabela 7 - Número de artigos relacionadas a nanopartículas de bupiriona encontrados nos períodos determinados.

Período	Publicações Nanopartículas
1980-1984	0
1985-1989	0
1990-1994	2
1995-1999	2
2000-2004	2
2005-2009	19
2010-2014	24
2015-2019	57
2020-2023	90
<b>Total</b>	<b>196</b>

Fonte: Elaborada pelos autores.

Na Figura 4 é possível observar uma análise comparativa entre as publicações científicas sobre a bupiriona e as publicações acerca das nanopartículas de bupiriona no período de 1980 a 2023.

Figura 4 - Número de as publicações científicas sobre a bupiriona e as publicações acerca das nanopartículas de bupiriona no período de 1980 a 2023.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Ao longo desses anos, observamos uma notável evolução nas pesquisas envolvendo ambas as áreas. Essa tendência sugere um crescente interesse científico nas aplicações potenciais das nanopartículas para otimizar a entrega do fármaco e aprimorar suas propriedades terapêuticas. Esse gráfico oferece uma visão panorâmica quantitativa das pesquisas realizadas ao longo do tempo e pode servir como base para investigações mais aprofundadas nessa área de estudo promissora.

## 61 CONTROLE DE QUALIDADE E ESTABILIDADE DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

A Tabela 8 apresenta as características fundamentais relacionadas ao Controle de Qualidade e Estabilidade da bupirona. Nela, são detalhados elementos cruciais para a identificação e análise precisa do fármaco.

Tabela 8 - Características de controle de qualidade e estabilidade da bupirona.

PRODUTO	BUSPIRONA HCL	
<b>NOME QUÍMICO</b>	8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione	
<b>FÓRMULA MOLECULAR</b>	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	
<b>PESO MOLECULAR</b>	385,5031 g/mol	
<b>C.A.S.</b>	36505-84-7	
<b>FONTE DE OBTENÇÃO</b>	Sintético	
	ANÁLISES REALIZADAS	
<b>APARÊNCIA</b>	Pó cristalino branco, inodoro e de sabor amargo	
	Acetato de etila	Praticamente insolúvel
	Ácido acético	Facilmente solúvel
	Acetona	Muito pouco solúvel
	Água destilada	Facilmente solúvel
	Clorofórmio	Facilmente solúvel
<b>SOLUBILIDADE</b>	Cloreto de metileno	Facilmente solúvel
	Dimetilformamida	Solúvel
	Etanol	Pouco solúvel
	Metanol	Facilmente solúvel
	Propilenoglicol	Solúvel
<b>pH</b>	5,08	
<b>PONTO DE FUSÃO</b>	2 – 8°C	
<b>UMIDADE</b>	0,20% -0,43%	

Fonte: Adaptado de Haraguchi, 1990.

As análises realizadas são especialmente voltadas aos procedimentos laboratoriais que asseguram a qualidade e estabilidade da preparação. Aparência é uma das características essenciais mencionadas, descrevendo fisicamente o insumo. A solubilidade fornece informações valiosas sobre a capacidade da substância de se dissolver em líquidos específicos. O pH é uma informação-chave, indicando o grau de acidez ou basicidade, sendo crucial na garantia da estabilidade da formulação. Já o ponto de fusão é mencionado, refletindo a temperatura na qual o fármaco transita do estado sólido para líquido. Já a umidade relaciona-se diretamente com a estabilidade microbiológica e físico-química da

substância ativa. A relevância desse quadro é inestimável, uma vez que assegura um controle rigoroso da qualidade da buspirona, garantindo sua segurança e eficácia para uso clínico.

## 7 | USO CLÍNICO / EVENTOS ADVERSOS E SEUS MANEJOS

### 7.1 Indicação terapêutica e usos

A buspirona, apesar do seu desenvolvimento original com intuito de obtenção de um antipsicótico, se revelou, neste foco, como possuindo uma pequena potência. Estudos posteriores detectaram o seu potencial como agente ansiolítico, sendo aprovada pelo FDA para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) em 1986 e no Brasil, pela Anvisa, em 1987 (Soares, 2015; Wilson; Tripp, 2023).

Além da sua eficácia comprovada somente no TAG (Sadock; Sadock; Sussman, 2015), a literatura aponta inúmeros ensaios, pesquisas, relatos de casos e registros de usos *off-label* em outros transtornos, ou na lida da ansiedade associada a outras patologias, ou nos sintomas de outros transtornos, ou como estratégias de potencialização de fármacos, ou no manejo de efeitos colaterais relacionados a algumas outras drogas, em uso isolado ou, mais comumente em associação medicamentosa.

Como exemplos listamos, a potencialização de drogas inibidoras seletivos da recaptção de serotonina – ISRS – no tratamento da depressão (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015), inclusive em idosos (Mokhber, 2010); como potencial auxílio no tratamento do TOC e na disfunção sexual secundária ao uso de ISRS (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015); no tratamento da ejaculação retrógrada neurogênica (Tae; Moon; Kim, 2018); na ansiedade em autistas de alto desempenho (Ceranoglu *et al.*, 2019); em alguns sintomas associados ao transtorno de estresse pós-traumático – TEPT – (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015), sendo apontada por alguns autores como agente de terceira linha (Katzman *et al.*, 2014); com relato de potencial benefício no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade-impulsividade – TDAH –, na fissura por nicotina, na redução da agressividade e ansiedade em indivíduos com doença cerebral orgânica, ou com lesões por traumatismo craniano (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

Ainda pode ser citado, na ansiedade associada à doença de *Parkinson* (Schneider *et al.*, 2020); no bruxismo associado aos ISRS (Garrett; Hawley, 2018; Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015); como abordagem potencial na dispepsia funcional e na gastroparesia (Tack; Camilleri, 2018); como auxiliar no controle de efeitos adversos durante a hipotermia terapêutica (Honasoge, *et al.*, 2016); e na redução da quimiossensibilidade ao CO<sub>2</sub> em pacientes com insuficiência cardíaca (Giannoni *et al.*, 2021). Destacamos que tais estudos reforçam a necessidade de mais pesquisas para determinações de comprovações e futuras aprovações para novas indicações formais de uso.

Distintos autores elegem a buspirona, no tratamento do TAG, como agente de primeira linha, juntamente com os ISRS e os benzodiazepínicos (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017), ou com os ISRS, os ISRN, os benzodiazepínicos e os ligantes  $\alpha_2\delta$  – e.g., a pregabalina – (Stahl, 2016). Outros a apontam como um agente de segunda linha em razão de expressar limitada efetividade na prática clínica, apesar de apresentar, conforme Katzman *et al.* (2014), diversos estudos randomizados controlados indicando efetividade superior ao placebo e ser tão efetiva quando os benzodiazepínicos. Não sendo recomendada para tratamento do transtorno de pânico e a fobia social (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Sadock; Sadock; Sussman, 2015), apresentando, segundo Katzman *et al.* (2014) nível de evidência negativo.

Diversos estudos avaliando comparativamente benzodiazepínicos e buspirona têm sido efetivados desde sua indicação para o tratamento da ansiedade, corroborando a sua eficácia nesta indicação e destacando diferenças relativas aos fármacos (Cohn *et al.*, 1986; Feighner; Merildclh; Hendrickson, 1982; Goldbert; Finnerty, 1979; Shah *et al.*, 1990).

Os benzodiazepínicos, em razão de suas características farmacológicas, relacionadas ao seu rápido início de ação e eficiente resposta frente aos sintomas agudos de ansiedade, costumam ser excessivamente prescritos no tratamento da ansiedade, embora envolvidos em efeitos nocivos como o uso abusivo, a tolerância, dependência e sintomas de abstinência (Fiorelli; Assini, 2017).

Comparativamente aos benzodiazepínicos, considerados como uma indicação de primeira linha nos quadros de ansiedade, a buspirona apresenta diferenças em eficácia em alguns sintomas (Tabela 9), além de latência maior para efeitos terapêuticos e ausência de efeitos euforizantes (Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

Tabela 9 - Eficácia comparativa em sintomas ansiosos: buspirona x benzodiazepínico.

SINTOMAS	FÁRMACOS
Raiva e hostilidade	Buspirona > benzodiazepínico
Sintomas psíquicos de ansiedade	Buspirona = benzodiazepínico
Sintomas somáticos de ansiedade	Buspirona < benzodiazepínico

Fonte: Sadock; Sadock; Sussman, 2015.

Considerando-se a latência para o início dos efeitos terapêuticos da buspirona, contrariamente aos efeitos quase imediatos dos benzodiazepínicos e a alguns potenciais efeitos euforizantes destes, a sua mudança/troca para a buspirona implica alguns desafios a serem superados. Duas estratégias, conforme Sadock, Sadock e Sussman (2015), se apresentam como recurso nesta substituição: a suspensão gradual dos benzodiazepínicos, concomitantemente ao início gradual da buspirona, até o alcance de concentrações terapêuticas estáveis desta, o que costuma ocorrer, habitualmente, em duas a três semanas; ou a manutenção da dose já em uso do benzodiazepínico, enquanto se inicia e

titula a dose da bupirona, até o alcance da dose terapêutica desta, quando, então, se inicia a retirada gradual do benzodiazepínico.

Apontamos a reflexão sobre o uso da bupirona como uma potencial estratégia, registrada na literatura, de potencialização de ISRS (Stahl, 2016) na busca de um “aprimoramento” de tratamento farmacológico – uso “off-label” –, para pacientes não responsivos a diversos ensaios farmacoterápicos padrões, previamente e adequadamente utilizados.

Farmacodinamicamente a bupirona atua como agonista em receptores de serotonina – 5HT –, tanto a nível pré-sináptico como pós-sináptico (Rego, 2020). Agindo em neurônios pré-sinápticos a bupirona atua em autorreceptores 5HT1A localizados nos corpos celulares e dendritos exercendo a sua atividade agonista provocando a inibição do fluxo de impulsos ao longo do neurônio, o que resulta na redução da liberação do neurotransmissor serotonina na fenda sináptica à jusante (Stahl; Mignon, 2012), possibilitando que o neurônio estoque o neurotransmissor que produz. Além disso, exerce ação agonista em receptores 5HT1A pós-sinápticos.

Distalmente, no terminal axonal do neurônio serotoninérgico, a serotonina disponibilizada pela inibição da sua recaptção – via ação dos ISRS sobre o transportador de serotonina – agindo em autorreceptores 5HT1-B/D (Dawson; Bromidge, 2008), localizados nos terminais axonais pré-sinápticos, detentores de um papel de regulação via retroalimentação (Sadock; Sadock; Ruiz, 2017; Stahl, 2016), resultaria potencialmente em maiores estoques de serotonina no terminal pré-sináptico.

No contexto de uma possível utilização da associação bupirona e ISRS, em um paciente deprimido (com deficiência relativa de neurotransmissor e suprarregulação de receptores serotoninérgicos), a ação agonista 5HT1A da bupirona nos receptores pré-sinápticos dos corpos celulares e dendritos dos neurônios serotoninérgicos se adicionando às inibidoras do transportador de serotonina (aumentando via seu mecanismo primário de ação a quantidade de serotonina disponível no espaço sináptico extracelular para ligação a receptores pré-sinápticos somatodendríticos), provocariam uma regulação negativa (infra-regulação; dessensibilização) dos receptores pré-sinápticos a nível de corpos celulares e dendritos. Como resultado dessa infra-regulação dos autorreceptores somatodendríticos ocorreria a liberação dos impulsos ao longo do neurônio, provocando, assim, um aumento da liberação do neurotransmissor na sinapse terminal do neurônio; lembrando que, como resultado da ação agonista da bupirona em receptores somatodendríticos e da serotonina não recaptada nos receptores autorregulatórios nos terminais axônicos, as vesículas sinápticas estão repletas deste neurotransmissor estocado, o que provocaria uma enorme disponibilidade de serotonina a ser liberada na sinapse para atuar em receptores pós-sinápticos (Stahl, 2016).

A tais mecanismos se adicionam às ações agonistas da bupirona pós-sinápticamente, empoderando as ações terapêuticas dos ISRS (Stahl, 2016). Recordando

que a bupiriona por ser um agonista parcial possui ações agonistas totais ou antagonistas, observando-se que a dimensão de efeito agonista ou antagonista exercida neste caso pelo agonista parcial depende da concentração de serotonina, ou seja, na presença de 5HT o agonista parcial se comportaria como antagonista, e na ausência como agonista (Dawson; Watson, 2009).

Ainda neste raciocínio de uso da bupiriona como tentativa estratégica de potencialização de ISRS, se aventa que uma ação agonista 5HT<sub>1A</sub> ao reduzir impulsos ao longo do neurônio serotoninérgico, a nível de tronco encefálico, inibindo a liberação de serotonina na fenda sináptica não possibilitaria a ação deste neurotransmissor em receptores serotoninérgicos presentes em interneurônios gabaérgicos. Estes interneurônios gabaérgicos, nesta via, não seriam por sua vez estimulados, o que inibiria a liberação de GABA – neurotransmissor aminoácido inibitório – no terminal gabaérgico. A ausência da ação inibitória do GABA em receptores presentes em neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos no córtex cerebral, resultaria na ativação destes últimos, o que estimularia a liberação de dopamina e noradrenalina no córtex cerebral, potencializando ações antidepressivas (Stahl, 2016; Stahl; Mignon, 2012).

Como estratégia de manejo de efeitos colaterais de medicamentos, verifica-se, na literatura, *e.g.*, o uso da bupiriona nos casos de resultantes colaterais relacionados a alterações sexuais provocados por fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Sabe-se que o uso dos ISRS cursa com probabilidade entre 50-80% de efeitos sexuais indesejados, como, *e.g.*, a redução na libido e o retardo ejaculatório (Sadock; Sadock; Sussman, 2015) – aventadas como consequentes à atuação da serotonina em receptores 5-HT<sub>2A</sub>, que resultam, além dos prejuízos diretamente relacionados a esses efeitos, em um incremento em taxas de abandono de tratamentos. O uso da bupiriona, por sua ação direcionada aos receptores serotoninérgicos, subtipo 5-HT<sub>1A</sub>, não expressaria tal efeito adverso exemplificado.

Outro aspecto que ressalta seu uso no manejo/redução de efeitos colaterais seria a sua característica de não estar implicado normalmente em ganho de peso, diverso à imensa maioria dos antidepressivos existentes no mercado, possibilitando, farmacodinamicamente, uma redução na dose da medicação primária com a associação da bupiriona; a mesma lógica podendo ser aplicada com relação a sonolência secundária aos antidepressivos/ ansiolíticos.

## 7.2 O uso da bupiriona em populações especiais

Mokhber e colaboradores (2010), investigando comparativamente os efeitos da sertralina e da bupiriona em idosos, em um estudo randomizado simples cego de oito semanas, observaram que tanto o uso da sertralina (50-100mg/dia) como o da bupiriona (10-15mg/dia) resultaram em melhora da ansiedade nos idosos, com uma diferença estatisticamente significativa após duas e quatro semanas de tratamento em favor da bupiriona.

Este fármaco não se encontra aprovado pelos órgãos reguladores para populações menores de 18 anos de idade, em razão da carência de estudos definitivos acerca da sua segurança e eficácia neste grupo etário (Rego, 2020). Neste grupo a literatura registra estudos avaliando jovens com resultados potenciais em relação ao uso, destacando-se a necessidade de mais investigações nos temas. Apontam uma boa tolerância em jovens (Strawn *et al*, 2018) e resultados promissores na ansiedade em jovens autistas de alto desempenho (Ceranoglu *et al*, 2019).

Ressalta-se como alerta o uso em gestantes ou lactantes, ou indivíduos com comprometimentos renais ou hepáticos, não sendo habitualmente recomendado nestes grupos.

Relativamente à gestação, a buspirona é catalogada na categorização gestacional do FDA como pertencente ao grupo em que não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas, e nos estudos de reprodução animal não foram demonstrados riscos para o feto (Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Tack; Camilleri, 2018), comportando atenção dos prescritores em relação à sua indicação, e à relação custo-benefício. Sendo uma droga cuja extensão da sua excreção e de seus metabólitos ainda não totalmente definida (Rego, 2020), seu uso em lactantes deve ser submetido ao crivo especializado, cuidadoso, dos seu prescritores.

Observando-se a sua excreção predominantemente renal, com pequena fração eliminada pelas fezes, o seu uso em indivíduos com comprometimento renal é contraindicado (Rego, 2020).

Largamente metabolizada por via hepática, via enzima 3A4 do sistema citocromo P450 (metabolismo fase I), seu uso é contraindicado em indivíduos com insuficiência hepática. Interações medicamentosas envolvendo a buspirona são verificadas com vários fármacos como, *e.g.*, o neuroléptico haloperidol, o antidepressivo trazodona, antifúngicos e anticonvulsivantes. Atenção especial devendo ser dada aos potenciais interações medicamentosas farmacocinéticas dela, como substrato de 3A4, e substâncias inibidoras e indutoras desta enzima resultando, respectivamente, em aumento e redução nas concentrações plasmáticas da primeira. Exemplificamos, na Tabela 10, uma lista com algumas substâncias indutoras e inibidoras de 3A4.

Tabela 10 – Exemplos de inibidores e indutores de 3A4.

INIBIDORES	INDUTORES
Nefazodona	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital
Itraconazol, cetoconazol, miconazol, voriconazol	Dexametasona
Claritromicina, eritromicina	Modafinil
Efavirenze	Prednisona
Atazanavir, ritonavir	Rifampina
Amiodarona	Erva de São João
Anastrozol	
Cimetidina	
Diltiazem	
Gestodeno	
Suco de toranja	
Verapamil	

Fonte: Wynn *et al.*, 2010.

Relativamente a interações farmacodinâmicas destacam-se as envolvendo a bupiriona e fármacos inibidores na monoamino-oxidase (IMAO) ou medicações serotoninérgicas, como, *e.g.*, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), podendo resultar em uma síndrome serotoninérgica, além de relatos registrando crise hipertensiva com o uso associado a IMAO (Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

### 7.3 Efeitos colaterais/adversos e manejos

A bupiriona é apontada como uma droga segura para o uso em adultos com base em sua dose letal média que orbita entre 160-550 vezes a sua dose diária (Sadock; Sadock; Sussman, 2015). Mas como todo fármaco, a bupiriona possui efeitos colaterais, que podem ocorrer em frequência e intensidade variável, influenciada por características individuais de cada pessoa que faça uso dela.

A ocorrência de efeitos colaterais habitualmente costuma ser transitória e ocorrendo principalmente no período de início e adaptação do organismo à medicação. Como condutas frente ao surgimento desses efeitos colaterais indesejáveis, a prática clínica direciona algumas estratégias: aguardar a resolução espontânea (nos casos de efeitos leves, sem comprometimentos no funcionamento do indivíduo); redução da posologia, quando possível, para a menor dose que expresse resultados terapêuticos e que não resulte na expressão dos efeitos colaterais; as associações medicamentosas, quando a estratégia de substituição possa comprometer negativamente os efeitos terapêuticos alcançados com a bupiriona; e a troca por outro fármaco (quando a permanência da bupiriona não for tolerável).

A bula da medicação de referência atualmente disponível no mercado brasileiro, sob a apresentação de cloridrato de bupiriona, lista os efeitos secundários associados ao uso de acordo com a frequência de sua ocorrência em: reação muito comum, ocorrendo em 10% dos usuários; reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam o fármaco); reação rara (entre 0,01% e 0,1% dos usuários); e reação muito rara, ocorrendo em menos de 0,01% dos pacientes que usam o medicamento (Ansitec, 2020). Assim sendo observamos na Tabela 11 – os efeitos colaterais associados ao uso da bupiriona.

Tabela 11 – Efeitos secundários ao uso da buspirona.

REAÇÃO	EFEITO
Reação muito comum	“Tontura (incluindo vertigem), cefaleia (dor de cabeça), sonolência.”
Reação comum	“Nervosismo, insônia, distúrbios de atenção (concentração), depressão, estado confusional, alterações do sono, raiva; parestesia (sensação semelhante a alfinetadas), visão turva, coordenação anormal, tremor, tinido (zumbido no ouvido); taquicardia (aumento da frequência dos batimentos cardíacos), dor torácica (dor no peito); congestão nasal, dor faringolaríngea (dor de garganta); náusea (enjoo), dor abdominal, boca seca, diarreia, constipação, vômito; suor frio, erupção cutânea (lesões na pele); dor musculoesquelética; fadiga (cansaço).”
Reação rara	“Edema angioneurótico (inchaço que ocorre sob a pele), equimose (mancha arroxeadada na pele causada por infiltração de sangue nos tecidos), urticária (placas avermelhadas na pele com coceira e/ou queimação).”
Reação muito rara	“Transtornos psicóticos, alucinação, despersonalização, labilidade emocional; Síndrome serotoninérgica (estado de confusão, inquietação, sudorese, tremor, calafrio, alucinação–visões ou sons estranhos – movimentos repentinos dos músculos ou batimentos cardíacos acelerados), convulsão, visão estreita (em túnel), sintomas extrapiramidais (tremor, fala arrastada, acatisia, distonia, ansiedade e angústia), reações distônicas e rigidez em roda denteada (rigidez muscular com movimentos circulares irregulares), discinesia (movimentos corporais involuntários), distonia (espasmo muscular que pode afetar a postura), desmaios, amnésia (perda da memória), ataxia (perda do controle muscular ou coordenação), parkinsonismo, acatisia (dificuldade de se manter sentado), síndrome das pernas inquietas, inquietação; retenção urinária (dificuldade para esvaziar a bexiga); galactorreia (produção de leite fora do período de lactação).”

Fonte: Ansitec, 2020.

## 7.4 Buspirona e abuso

A despeito de suas características farmacodinâmicas e de investigações clínicas que apontam que, diverso aos benzodiazepínicos, a buspirona possuiria um baixo potencial para uso abusivo, dependência física e sintomas de descontinuação, a literatura já registra casos de uso abusivo desta medicação, em pacientes com histórico de abuso de substâncias, através da aspiração de comprimidos esmagados (Swigart, 2020), ou de aspiração ou fumo da buspirona (Mezher; Mcknight; Caplan, 2019).

## 7.5 Contraindicações e advertências relacionadas ao uso

Embora sem registros de repercussões clinicamente significativas sobre testes laboratoriais, este fármaco pode provocar elevações, transitórias, em concentrações de cortisol, prolactina e do hormônio de crescimento (Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

Apresentam-se listadas como advertências ou contraindicações ao uso da buspirona: hipersensibilidade ou alergia à buspirona ou a qualquer outro componente da formulação; faixa etária inferior a 18 anos; epilepsia/histórico de crises convulsiva; miastenia gravis; dependência química; intoxicação aguda por hipnóticos, álcool, drogas antipsicóticas ou neurolépticos; uso de antidepressivos IMAO; glaucoma de ângulo agudo/

fechado; insuficiência renal; insuficiência hepática; gravidez; lactação. Destacando-se ainda os casos de problema hereditário de intolerância à galactose, deficiência de lactase; observando-se a presença de lactose na formulação da medicação de referência (Ansitec, 2020; Rego, 2020).

## 7.6 Manejos de situações relacionadas ao uso

O esquecimento da ingestão de uma dose não deve ser compensado em tomadas posteriores, sendo orientado o desprezo da dose esquecida e a retomada do esquema de uso normal.

A ingestão de dose máxima, da medicação de referência, tolerada por indivíduos saudáveis e normais, registrada em bula como de 375mg/dia, costuma provocar, habitualmente, náuseas, vômitos, tonturas, sonolência e miose, devendo ser avaliada por um profissional médico. E em caso de superdosagem, é recomendado avaliação imediata em serviço médico de urgência (Ansitec, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além dos avanços notáveis no campo da farmacologia, as perspectivas futuras para o uso da buspirona como agente terapêutico são promissoras, especialmente quando consideramos seu potencial significativo na gestão de transtornos de ansiedade. Uma das barreiras que enfrentamos atualmente é a meia-vida relativamente curta da buspirona, que pode limitar sua eficácia clínica. No entanto, a pesquisa está se concentrando vigorosamente em estratégias inovadoras para superar esse desafio (Andreatini; Boerngen-Lacerda; Filho, 2001).

Abordagens como formulações de liberação prolongada e sistemas de administração controlada estão sendo exploradas para prolongar a disponibilidade do fármaco no organismo. Além disso, tecnologias emergentes, como nanotecnologia, métodos de encapsulamento (Yasir *et al.*, 2021), filmes orais de rápida dissolução contendo nanopartículas de cloridrato de buspirona (Bharti; Mittal; Mishra, 2019), entrega intranasal de transportadores lipídicos nanoestruturados de Buspirona com quitosana para direcionados ao cérebro (Noorulla *et al.*, 2022) estão sendo investigadas para melhorar a estabilidade e a biodisponibilidade da buspirona.

Com esses esforços contínuos, é possível vislumbrar um futuro em que a buspirona não apenas oferece benefícios terapêuticos excepcionais, mas também supera as limitações de sua meia-vida, proporcionando assim uma opção mais eficaz e duradoura para o tratamento de transtornos de ansiedade.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

## CONFLITOS DE INTERESSES

O autor Eduardo B. Soares Neto, declara atividade como palestrante da empresa LIBBS Farmacêutica LTDA.

## REFERÊNCIAS

- ALONSO, J.; LIU, Z.; et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. **Depression and Anxiety**, v. 35, n. 3, p. 195–208, 1 mar. 2018.
- ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; FILHO, D. Z. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 23, n. 4, p. 233–242, 2001.
- ANSITEC: comprimidos. **Bula de remédio**. Farmacêutica responsável Cinthia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs, 2020.
- BANDELOW, B.; MICHAELIS, S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 327, 2015.
- BARI, N. K.; FAZIL, M.; HASSAN, M. Q.; HAIDER, M. R.; GABA, B.; NARANG, J. K.; BABOOTA, S.; ALI, J. Brain delivery of buspirone hydrochloride chitosan nanoparticles for the treatment of general anxiety disorder. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 49–59, 1 nov. 2015.
- BHARTI, K.; MITTAL, P.; MISHRA, B. Formulation and characterization of fast dissolving oral films containing buspirone hydrochloride nanoparticles using design of experiment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, p. 420–432, 2019.
- BHARTI, K.; MITTAL, P.; MISHRA, B. Formulation and characterization of fast dissolving oral films containing buspirone hydrochloride nanoparticles using design of experiment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, p. 420–432, 2019.
- BLOEMERS, J.; VAN ROOIJ, K.; DE LEEDE, L.; FRIJLINK, H. W.; KOPPESCHAAR, H. P. F.; OLIVIER, B.; TUITEN, A. Single dose sublingual testosterone and oral sildenafil vs. a dual route/dual release fixed dose combination tablet: a pharmacokinetic comparison. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, p. 1091-1102, 2016.
- BUSPAR: **Buspirone**. [bula de medicamento]. Farmacêutica responsável Tatiane Aoque. São Paulo.
- CERANOGLU, T. A. et al. Retrospective chart review of buspirone for the treatment of anxiety in psychiatrically referred youth with high-functioning autism spectrum disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [s. l.], 2019, v. 29, n. 1, p. 28-33. DOI: 10.1089/cap.2018.0021.
- CIMINO, M.; PONZIO, F.; ACHILLI, G.; VANTINI, G.; PEREGO, C.; ALGERI, S.; GARATTINI, S. Dopaminergic effects of buspirone, a novel anxiolytic agent. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 1069-1074, 1983.

- COHN, O. B.; BOWDEN, C. L.; FISHER, J. H.; RODOS, J. J. Double-blind comparison of buspirone and clorazepate in anxious outpatients. **The American Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 80, n. 3, p. 10-16, 1986.
- DAWSON, L. A.; BROMIDGE, S. M. 5-HT<sub>1</sub> receptor augmentation strategies as enhanced efficacy: therapeutics for psychiatric disorders. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, [United Arab Emirates], v. 8, n. 12, p. 1008-1023, 2008. ISSN: 1873-4294. DOI: 10.2174/156802608785161439. Acesso em: ago. 2024..
- DAWSON, L. A.; WATSON, J. M. Vilazodone: a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist/serotonin transporter inhibitor for the treatment of affective disorders. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, [England], v. 15, n. 2, p. 107-117, 2009. ISSN: 1755-5949. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2008.00067.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493994/>. Acesso em: ago. 2024.
- FEIGHNER, J P; MERIDETH, C H; A HENDRICKSON, G. A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder. **The Journal Of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 12, n. 43, p. 103-108, 1982.
- FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 42, n. 1, p. 40-44, 2017.
- GABBARD, G. O. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders. **Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders**, 4th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2007.
- GARG, K.; TYAGI, H. Buspirone in obsessive-compulsive disorder: a potential dark horse? **British Journal of Psychiatry Open**, [s. l.], v. 7, s. 165. eISSN: 2056-4724, 2021.
- GARRETT, A. R.; HAWLEY, J. S. SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. **Neurology: Clinical Practice**, v. 8, n. 2, p. 135-141, 2018.
- GIANNONI, A.; BORRELLI, C.; MIRIZZI, G.; RICHERSON, G.B.; EMDIN, M.; PASSINO, C. Benefit of buspirone on chemoreflex and central apnoeas in heart failure: a randomized controlled crossover trial. **European Journal Of Heart Failure**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 312-320, 2020.
- GOLDBERG, H L; FINNERTY, R J. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. **American Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 136, n. 9, p. 1184-1187, 1979.
- HARAGUCHI, T. **Análise químico-farmacêutica da buspirona**. 1990. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1990.
- HONASOGE, A.; PARKER, B.; WESSELHOFF, K.; LYONS, N.; KULSTAD, E. First Use of a New Device for Administration of Buspirone and Acetaminophen to Suppress Shivering During Therapeutic Hypothermia. **Therapeutic Hypothermia And Temperature Management**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 48-51, 2016.
- HUSSAIN, A. A. Intranasal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 29, n. 1-2, p. 39-49, 1998.
- JÚNIOR, S. C. T.; SOUSA, L. F. F. de; CARREIRA, L. B. Generalized anxiety disorder and prevalence of suicide risk among medical students. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 45, n. 2, p. e061, 2 abr. 2021.
- KATZMAN, M. A.; BLEAU, M.; BLIER, Pi.; CHOKKA, P.; KJERNISTED, K.; VAN AMERINGEN, M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. **Bmc Psychiatry**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-83, 2014.

- KESSLER, R. C.; WAI, T. C.; DEMLER, O.; WALTERS, E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 617–627, jun. 2005.
- KONNOPKA, A.; KÖNIG, H. Economic Burden of Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PharmacoEconomics**, v. 38, n. 1, p. 25–37, 1 jan. 2020.
- MENNINI, T.; GOBBI, M.; PONZIO, F.; GARATTINI, S. Neurochemical effects of buspirone in rat hippocampus: evidence for selective activation of 5HT neurons. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**, v. 279, n. 1, p. 40-49, 1986.
- MEZHER, A. W.; MCKNIGHT, C. A.; CAPLAN, J. P. Buspirone abuse: no safe haven. **Psychosomatics**, v. 60, n. 5, p. 534-535, 2019.
- MOHAMMADI, M. Y. Formulation and optimization of solid lipid nanoparticles of buspirone HCl for enhancement of its oral bioavailability. **Journal of liposome research**, v. 20, n. 4, p. 286-296, 2010.
- MOKHBER, N.; AZARPAZHOOH, M. R.; KHAJEHDALUEE, M.; VELAYATI, A.; HOPWOOD, M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. **Psychiatry And Clinical Neurosciences**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 128-133, 2010.
- NOORULLA, K. M.; YASIR, M.; MUZAFFAR, F.; S, R.; GHONEIM, M. M.; ALMURSHEDI, A. S.; TURA, A. J.; ALSHEHRI, S.; GEBISSA, T.; MEKIT, S.; AHMED, M. M.; ZAFAR, A. Intranasal delivery of chitosan decorated nanostructured lipid carriers of Buspirone for brain targeting: Formulation development, optimization and In-Vivo preclinical evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 67, 2022.
- PEROUTKA, S.J. Selective interaction of novel anxiolytics with 5-hydroxytryptamine1A receptors. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 971-979, 1985.
- QUEIROZ, C. M.T. **Efeitos da buspirona em modelos animais de discinesia tardia**. 1999. 91 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1999.
- REGO, M. A. S. **Ansitec**, cloridrato de buspirona monografia buspirona. São Paulo: Libbs Farmacêutica LTDA, 2020.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. Tradução: Marcelo de Abreu Almeida et al. Revisão técnica: Gustavo Schestatsky et al. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. ISBN 978-85-8271-379-2.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; SUSSMAN, N. **Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- SCHNEIDER, R. B.; AUINGER, P.; TAROLLI, C. G.; IOURINETS, J.; GIL-DÍAZ, M. C.; RICHARD, I. H. A trial of buspirone for anxiety in Parkinson's disease: safety and tolerability. **Parkinsonism & Related Disorders**, [S.L.], v. 81, p. 69-74, 2020.
- SHAH, L. P.; MAZUMDAR, K.; PARKAR, S. R.; CHODKE, P. R.; MANGALDAS, D.; SHAH, A. N. A controlled double blind clinical trial of buspirone and diazepam in generalised anxiety disorder. **Indian Journal Psychiatry**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 166-169, 1990.

SINHA, V. R.; SINGLA, A. K.; WADHAWAN, S.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; BANSAL, K.; DHAWAN, S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 274, n. 1–2, p. 1–33, 2004.

SOARES, P. J. R. Psicofarmacoterapia: atualização em psicofarmacologia. **Psychiatry online Brasil**, 2017, v. 22. ISSN 1359-7620.

SQUIBB, KEMPSWADE, A.; TARANALLI, A. Formulation and evaluation of thermoreversible, mucoadhesive in situ intranasal gel of rizatriptan benzoate. **Journal of sol-gel science and technology**, v. 72, p. 43-48, 2014.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia**: bases neurocientíficas e aplicações práticas. Tradução de Patricia Lidie Voeux; revisão técnica de Irismar Reis de Oliveira. 4. ed., [Reimpr.], Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2016.

STAHL, S. M.; MIGNON, L. **Antipsicóticos**: tratamento das psicoses, mania e depressão. Jardim Londrina, SP: AC Farmacêutica Ltda, 2012.

STRAWN, J. R.; MILLS, J. A.; CORNWALL, G. J.; MOSSMAN, S. A.; VARNEY, S. T.; KEESHIN, B. R.; CROARKIN, P. E. Buspirone in Children and Adolescents with Anxiety: a review and bayesian analysis of abandoned randomized controlled trials. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 2-9, 2018.

SWIGART, A. Buspirone Abuse by Insufflation. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 89-90, 18 nov. 2020.

TACK, J. CAMILLERI, M. Novos avanços no tratamento da gastroparesia e dispepsia funcional. **Opinião atual em farmacologia**, v. 43, p. 111–117, 2018.

TAE, S.; MOON, D. G.; KIM, J. J.; KIM, S. W. The effect of buspirone on refractory neurogenic retrograde ejaculation to pseudoephedrine. **Translational Andrology And Urology**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 585-585, 2018.

TERLIZZI, E. P.; VILLARROEL, M. A. **Key findings Data from the National Health Interview Survey**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>>.

VARSHOSAZ, J.; TABBAKHIAN, M.; STAHL, S. M. **Psicofarmacologia**: bases neurocientíficas e aplicações práticas. Tradução de Patricia Lidie Voeux; revisão técnica de Irismar Reis de Oliveira. 4. ed., [Reimpr.], Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2016.

WILSON, T. K.; TRIPP, J. **Buspirone**. Treasure Island: Statpearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531477>. Acesso em: 20 jun. 2023.

WU, Yao-Hua; RAYBURN, J. W.; ALLEN, L. E.; FERGUSON, H. C.; KISSEL, J. W. Psychosedative agents. 2. 8-(4-Substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-diones. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 477-479, 1972.

WYNN, G. H. **Manual clínico sobre os princípios das interações medicamentosas para a prática médica**. Tradução de Edno Marcolino Gomes. Rio de Janeiro: Medline, 2010.

YASIR, M.; CHAUHAN, I.; ZAFAR, A.; VERMA, M.; NOORULLA, K. M.; TURA, A. J.; ALRUWAILI, N. K.; HAJI, M. J.; PURI, D.; GOBENA, W. G.; DALECHA, D. D.; SARA, U. V. S.; KUMAR, N. Buspirone loaded solid lipid nanoparticles for amplification of nose to brain efficacy: Formulation development, optimization by Box-Behnken design, in-vitro characterization and in-vivo biological evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, p. 102164, 2021.

# MICROAGULHAS POLIMÉRICAS COMO SISTEMA PARA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Francisco Mayron de Sousa e Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Ezequiel da Silva Ferreira**

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Sara da Silva Lima**

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Júlio César Viana de Carvalho Júnior**

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Giovanna Carvalho Sousa Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Antonia Amanda Cardoso de Almeida**

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Lívio Cesar Cunha Nunes**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

**RESUMO:** O avanço das terapias medicamentosas eficazes enfrenta desafios significativos, especialmente na busca por doses reduzidas e administração precisa para minimizar efeitos indesejados. As terapias convencionais, notadamente orais e parenterais, muitas vezes exigem doses elevadas para garantir concentrações terapêuticas nos tecidos-alvo. Nesse cenário, a entrega transdérmica de medicamentos surge como uma alternativa promissora. A barreira da pele, especialmente o estrato córneo (EC), representa um desafio, mas as Microagulhas (MNs) oferecem uma solução inovadora. Essas estruturas microscópicas penetram no EC, criando canais para transportar medicamentos, minimizando desconforto e danos aos tecidos. Elas variam de aço inoxidável a polímeros, permitindo a penetração de moléculas diversas. As MNs, ao superar as barreiras cutâneas, possibilitam a administração de fármacos com controle, eficácia e conforto aos pacientes. Seu potencial é notável para revolucionar a administração de medicamentos, oferecendo terapias mais eficazes e versáteis. Com o avanço contínuo na pesquisa e tecnologia, espera-se que essas microestruturas desempenhem um papel crucial na entrega de terapias farmacológicas e vacinas, impulsionando a medicina e melhorando a qualidade de

vida dos pacientes. Este estudo aprofundado sobre os sistemas transdérmicos e as MNs é uma referência vital para pesquisadores e profissionais, fornecendo insights valiosos para o progresso da farmacoterapia e ciência farmacêutica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Microagulhas. Administração Transdérmica. Estrato Córneo. Barreira Cutânea. Farmacoterapia.

## POLYMERIC MICRO NEEDLES AS A DRUG DELIVERY SYSTEM

**ABSTRACT:** The advancement of effective drug therapies faces significant challenges, especially in the pursuit of reduced doses and precise administration to minimize undesirable effects. Conventional therapies, notably oral and parenteral ones, often require high doses to ensure therapeutic concentrations in target tissues. In this scenario, transdermal drug delivery emerges as a promising alternative. The skin barrier, especially the stratum corneum (SC), poses a challenge, but Micro Needles (MNs) offer an innovative solution. These microscopic structures penetrate the SC, creating channels to transport drugs, minimizing discomfort, and tissue damage. They range from stainless steel to polymers, allowing the penetration of various molecules. MNs, by overcoming skin barriers, enable drug administration with control, efficacy, and comfort for patients. Their potential is remarkable in revolutionizing drug administration, offering more effective and versatile therapies. With continuous advancements in research and technology, these microstructures are expected to play a crucial role in delivering pharmacological therapies and vaccines, driving medicine forward, and enhancing patients' quality of life. This in-depth study on transdermal systems and MNs serves as a vital reference for researchers and professionals, providing valuable insights for the progress of pharmacotherapy and pharmaceutical science.

**KEYWORDS:** Microneedles. Transdermal Administration. Stratum Corneum. Skin Barrier. Pharmacotherapy.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os pesquisadores, sobretudo aqueles da área de tecnologia farmacêutica, encaram desafios substanciais na busca por terapias medicamentosas mais eficazes. Um dos principais objetivos é encontrar alternativas que possibilitem aos pacientes o uso de doses reduzidas de medicamentos, ao mesmo tempo em que direcionam essas substâncias precisamente para os locais de ação desejados, minimizando assim os efeitos indesejados em outros tecidos. Além disso, há o desafio de reduzir a frequência de administrações diárias do medicamento, mantendo níveis eficazes e seguros da substância ativa em seu local de ação ao longo de todo o período (Prausnitz, 2012; Dias, 2013; Kim; Park; Lima; Lima; Takano, 2013; Reis *et al.*, 2014; Moraes, 2018; Uribe-Wandurraga *et al.*, 2020).

Essa busca ocorre em um cenário no qual as terapias medicamentosas convencionais, especialmente aquelas que usam as vias de administração oral e parenteral, requerem doses elevadas dos medicamentos. Isso é necessário para garantir que, após a absorção e a distribuição pelo organismo, a substância ativa alcance o tecido-alvo com concentrações

terapêuticas adequadas (Alexis *et al.*, 2008; Gelfuso *et al.*, 2015). Além disso, pode-se citar, a fim de exemplo, a entrega de peptídeos terapêuticos, como a insulina, que é administrada por via subcutânea e está relacionada com a necessidade de injeções diárias, o estresse fisiológico, a dor, a inconveniência, o custo, os riscos, a infecção, a incapacidade de lidar com a insulina e a deposição localizada de insulina, levando à hipertrofia local e à deposição de gordura nos locais de injeção necessitando (Kennedy, 1991; Dias, 2013).

Isso pode ser exemplificado através do metotrexato, que é um componente essencial no tratamento convencional da artrite reumatoide. Quando administrado por via oral, a biodisponibilidade desse fármaco é substancialmente limitada, resultando em quase 70% dos pacientes experienciando efeitos adversos gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos e diarreia. A administração por meio de injeção, por sua vez, leva a uma rápida eliminação do metotrexato do organismo, sendo ainda prejudicada pela adesão reduzida dos pacientes, o que dificulta a autoadministração. Essa complexa situação culmina em um cenário em que aproximadamente 30% dos pacientes se veem obrigados a interromper o tratamento com metotrexato devido a tais efeitos colaterais (Xu *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a entrega de medicamentos através da via transdérmica (VT) emerge como uma opção para a administração de moléculas terapêuticas, tanto para ação local quanto sistêmica. Isso se deve à capacidade dessa via de contornar o metabolismo de primeira passagem associado à administração oral (Khafagy *et al.*, 2007). Entretanto, é importante destacar que há limitações relacionadas à administração por VT, como o tamanho da molécula e a necessidade de que ela seja moderadamente hidrofóbica. Isso ocorre devido à presença da camada córnea, que representa a principal barreira para a absorção sistêmica de medicamentos aplicados topicamente (Martins; Veiga, 2002).

Diversos métodos têm sido estudados para superar as limitações impostas pela camada córnea. Entre esses métodos, a utilização de MNs (com tamanhos variando de 10  $\mu\text{m}$  a 900  $\mu\text{m}$ ) surge como uma abordagem consideravelmente mais promissora. Essas agulhas são pequenas, minimamente invasivas e indolores. Quando aplicadas na pele, elas criam microcanais porosos que conseguem penetrar o EC, permitindo uma entrega transdérmica rápida ou controlada de um maior número de moléculas terapêuticas (Reis *et al.*, 2014; Hirobe *et al.*, 2015; Kearney *et al.*, 2016).

O objetivo deste capítulo é proporcionar uma análise abrangente e aprofundada sobre os sistemas de administração transdérmicos, com foco especial nos tipos de MNs utilizadas nesses sistemas. Além disso, este capítulo visa explorar a significância da vetorização de fármacos por meio de MNs, examinando como a massa molar (MM) dos fármacos influencia na eficácia da vetorização. Por meio de uma análise crítica e exemplos práticos, busca-se fornecer aos leitores uma compreensão aprofundada dos avanços mais recentes na administração transdérmica de fármacos, destacando a importância da vetorização eficaz e a relação intrincada entre a MM dos fármacos e sua capacidade de serem vetorizados por MNs.

Este capítulo visa ser uma referência essencial para pesquisadores, profissionais da

saúde e estudiosos interessados no desenvolvimento e na aplicação prática de sistemas inovadores de administração de fármacos, proporcionando insights valiosos para o progresso contínuo da farmacoterapia e da ciência farmacêutica.

## 2 | A PELE E OS SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICOS

A pele desempenha um papel fundamental no organismo, cobrindo uma vasta superfície e funcionando como uma barreira vital contra diversos fatores externos, como produtos químicos, desidratação, radiação ultravioleta (UV) e agentes biológicos. Além disso, ela serve como uma rota significativa para a administração de medicamentos, possibilitando a entrega de substâncias com impacto local ou sistêmico. Sua permeabilidade pode ser influenciada por diversos fatores fisiológicos, como a integridade da pele, nível de hidratação, localização anatômica, gênero e certas condições médicas que podem causar irritação ou sensibilização da pele quando administradas por essa via (Badran; Kuntsche; Fahr, 2009; Tibbitt; Dahlman; Langer, 2016).

A pele pode ser estratificada em três camadas primordiais: a epiderme, que inclui o EC, a derme (uma camada intermediária) e a hipoderme (a camada mais interna) (Cheung; Das, 2014; Waghule *et al.*, 2019). É relevante enfatizar a significância do EC, a camada inicial da epiderme, no contexto dermatológico. Composto por células queratinizadas em estado não-vivo e envolto por uma matriz lipídica, o EC exibe uma espessura variável entre 5 e 15  $\mu\text{m}$ , desempenhando um papel crucial como uma barreira altamente especializada no âmbito do transporte de agentes farmacológicos (Dias, 2013).

Ao serem aplicados topicamente, os agentes farmacêuticos enfrentam a transposição sequencial das camadas cutâneas. Após a penetração do EC, procede-se à travessia das camadas subsequentes, a saber: o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e, por fim, o estrato germinativo. As últimas duas camadas mencionadas desempenham um papel preponderante na regeneração contínua da epiderme, confirmando assim sua responsabilidade vital na homeostase cutânea (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

Este entendimento detalhado da estratificação epidérmica e da complexidade inerente à permeação de fármacos é fundamental para a formulação e otimização de abordagens terapêuticas tópicas, além de contribuir substancialmente para a compreensão global dos processos bioquímicos subjacentes à renovação epidérmica (Dias, 2013).

Os sistemas de administração de fármacos através da VT destacam-se de forma notável em comparação com outras abordagens. Essa modalidade oferece uma série de vantagens intrínsecas. Ao adotar a VT, é possível sustentar os níveis plasmáticos dos fármacos por um intervalo de tempo substancialmente prolongado. Essa característica se traduz em uma liberação dos princípios ativos que é não apenas controlada, mas também estendida, apresentando vantagens terapêuticas significativas (Naik; Kalia; Guy, 2000; Keleb *et al.*, 2010).

Entretanto, é importante reconhecer que a aplicação transdérmica enfrenta uma

limitação intrínseca. A pele, sendo a interface primordial entre o ambiente externo e o organismo, exerce a função de barreira, filtrando a entrada de substâncias. Como resultado, nem todos os fármacos possuem propriedades intrínsecas que favorecem a sua absorção através da pele. Essa realidade tem representado um desafio substancial no progresso da pesquisa e desenvolvimento de sistemas transdérmicos inovadores (Naik; Kalia; Guy, 2000).

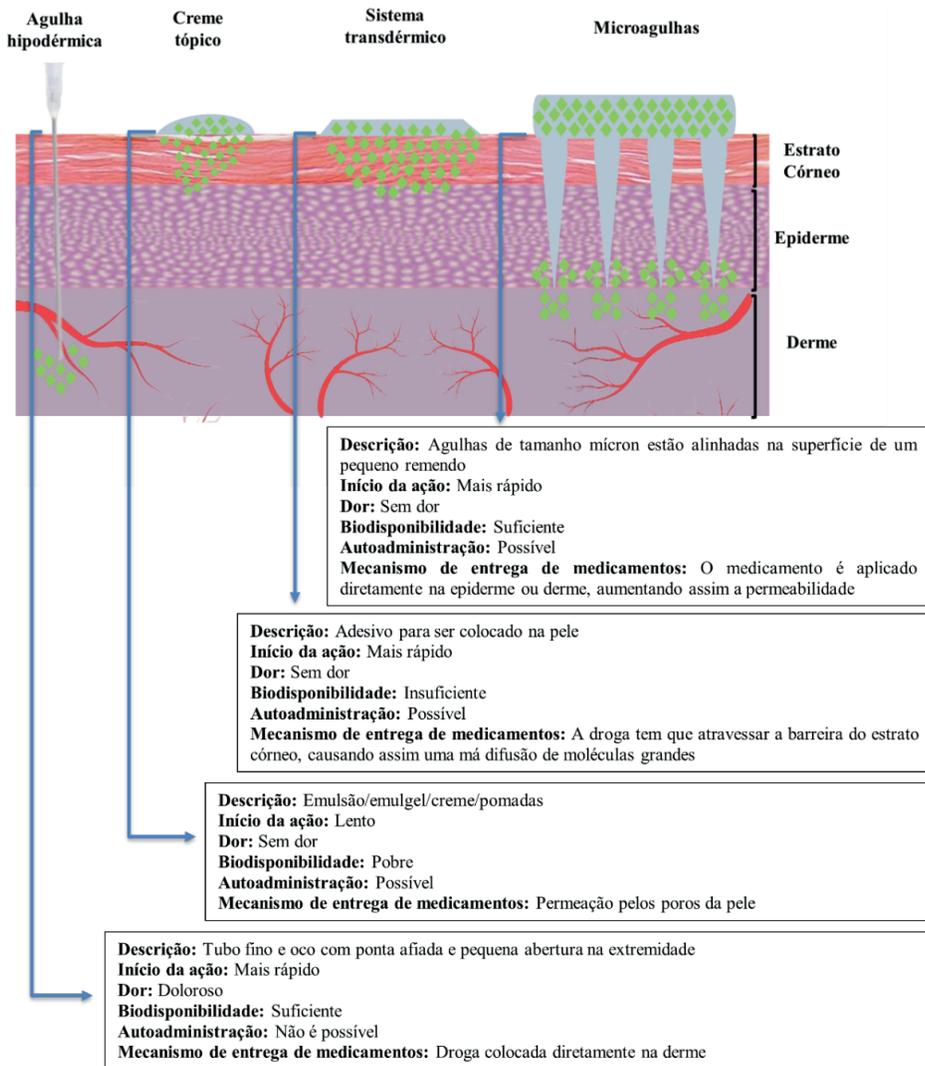
A superação dessas limitações demanda uma compreensão profunda da interação entre os fármacos e a barreira cutânea, além de uma abordagem perspicaz no desenho de sistemas que potencializem a permeação cutânea. A busca incessante por novas formulações e estratégias de entrega tem sido a força motriz por trás dos avanços contínuos na área dos sistemas transdérmicos. Ao elucidar os mecanismos subjacentes à absorção cutânea e explorar abordagens criativas, é possível vislumbrar um futuro promissor para a superação das atuais limitações e a materialização de sistemas transdérmicos mais eficazes e versáteis (Keleb *et al.*, 2010).

Além da influência da pele, é imperativo reconhecer que a permeação de fármacos é intrinsecamente moldada pelas suas propriedades físico-químicas e pela maneira como interagem quando integrados a um sistema farmacêutico adequado. Nesse sentido, a abordagem individualizada é crucial, com cada par fármaco/sistema terapêutico sendo meticulosamente avaliado desde os estágios iniciais de pré-formulação. Somente por meio dessa abordagem fundamentada e criteriosa é possível estabelecer as bases para o subsequente estudo de permeação cutânea e eficácia (Silva *et al.*, 2010).

A permeação da tecnologia MNs na circulação sistêmica através da microcirculação presente na região dérmica permite a injeção precisa de medicamentos terapêuticos em locais especificados abaixo da pele. Isso significa que a tecnologia MNs pode mudar os cuidados de saúde (Queiroz *et al.*, 2020). Este sistema pode penetrar o EC, mas não a uma profundidade suficiente para estimular as terminações nervosas na derme. Isso permite uma administração quase indolor de medicamentos (Kim; Park; Prausnitz, 2012).

Na Figura 1 pode-se observar a comparação entre creme tópico, adesivo transdérmico, agulha hipodérmica e sistemas de administração de medicamentos com MNs a fim de ilustrar as o avanço tecnológico e as características de cada sistema.

Figura 1 – Comparação entre creme tópico, adesivo transdérmico, agulha hipodérmica e sistemas de administração de medicamentos com MNs.



Fonte: Adaptado de Waghule *et al.*, 2019.

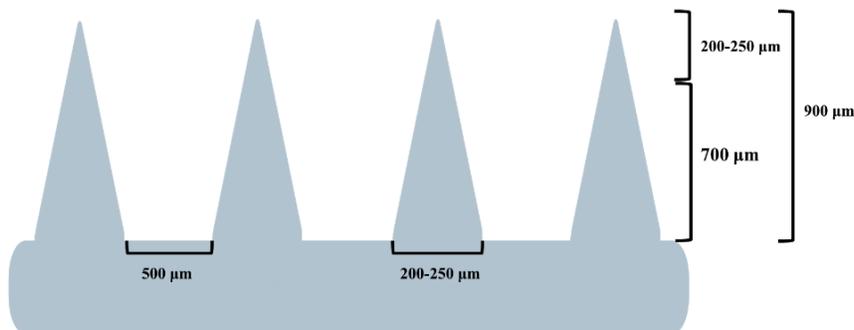
### 3 | ESTUDO DAS MNS

MNs consistem em estruturas diminutas que se assemelham a agulhas em escala reduzida. Seu propósito é atravessar da epiderme, visando transportar medicamentos, substâncias terapêuticas ou outros compostos bioativos diretamente para a pele ou para as camadas subjacentes, com o intuito de minimizar desconforto, dor e danos aos tecidos (Gill *et al.*, 2008; Lima; Lima; Takano, 2013; Waghule *et al.*, 2019).

É importante destacar que a formulação da extremidade das MNs, a qual contém o princípio ativo farmacêutico, deve ser compatível com as características físico-químicas do medicamento, mantendo também uma resistência mecânica adequada e uma viscosidade suficientemente baixa para preencher completamente o espaço da microescala do molde, sem a formação de bolhas de ar. O substrato de base, que não contém qualquer substância ativa, pode ter uma viscosidade maior do que a da extremidade da MNs, pode ser menos resistente mecanicamente ou pode ser feito de um material insolúvel em água, excluindo assim as MNs sólidas (Raphael *et al.*, 2016).

Suas dimensões características normalmente abrangem uma altura de 900  $\mu\text{m}$  (com 700  $\mu\text{m}$  correspondendo à altura da coluna e 200  $\mu\text{m}$  à altura da ponta em formato de pirâmide), enquanto a largura da base da agulha é de 250  $\mu\text{m}$ . O espaçamento entre as MNs na base é de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , e o diâmetro da base das próprias MNs é de 250  $\mu\text{m}$  (Figura 2) (Khafagy *et al.*, 2007; Zhang; Dalton; Jullien, 2009; Kim; Park; Prausnitz, 2012; Reis *et al.*, 2014).

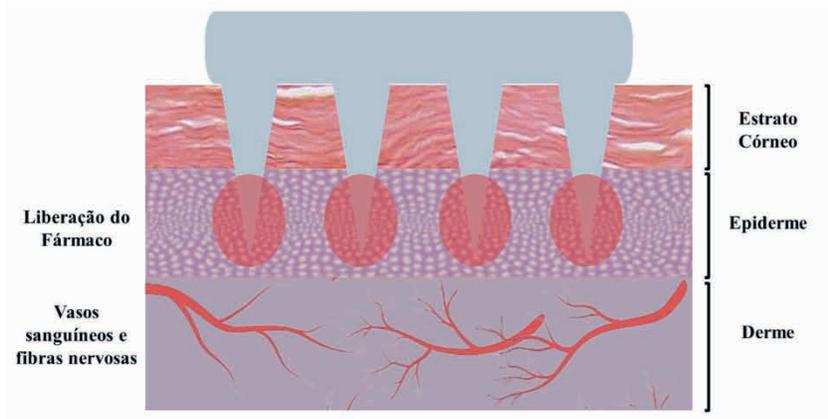
Figura 2 - Dimensões das MNs.



Fonte: Elaborado pelos autores.

As dimensões mencionadas são apropriadas para penetrar nas camadas do EC e da epiderme, criando aberturas microscópicas, sem afetar as terminações nervosas localizadas na derme, resultando na ausência de desconforto durante o procedimento. O EC, uma camada da epiderme, é composto por células queratinizadas sem vida envolvidas por uma matriz lipídica. Sua espessura pode variar de 5 a 15  $\mu\text{m}$ , desempenhando um papel fundamental como uma barreira na absorção e transporte de fármacos através da pele (Figura 3) (Reis *et al.*, 2014). Devido às várias camadas do EC, um fármaco administrado topicamente deve atravessar sucessivamente o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e, por fim, o estrato germinativo. Estas duas últimas camadas são responsáveis pela renovação contínua da epiderme (Dias, 2013).

Figura 3 - Ação das MNs na pele.



Fonte: Elaborado pelos autores.

As MNs têm ganhado destaque crescente como uma abordagem inovadora para melhorar a administração de medicamentos. Elas oferecem a capacidade de fornecer moléculas de forma rápida e concentrada, utilizando MNs de dissolução rápida, bem como possibilitam a entrega controlada de longo prazo por meio do encapsulamento prévio de medicamentos antes da formulação das MNs ou por meio do carregamento direto em MNs biodegradáveis. No entanto, para aplicações que exigem entrega sustentada, é necessário que os adesivos de MNs permaneçam na pele por um período prolongado, que pode se estender por horas ou até mesmo dias. Esses longos tempos de inserção podem apresentar desafios ainda não completamente compreendidos (Hirobe *et al.*, 2015; Vora *et al.*, 2017).

Pequenas agulhas individuais têm sido feitas à mão para fins de pesquisa há décadas e já na década de 1970 foram produzidas matrizes de MNs com baixo custo para administração de medicamentos. No entanto, foi somente na década de 1990 que a indústria microeletrônica forneceu as ferramentas de microfabricação necessárias para tornar as MNs adequadas para aplicações farmacêuticas (Wilke *et al.*, 2005; Handy; Yao; Wollman, 2016; Madou, 2018).

As primeiras agulhas produzidas com as ferramentas da microeletrônica foram fabricadas em silício e ao longo do tempo apresentaram diversas apresentações com formatos e tamanhos, conforme necessário para diferentes aplicações e métodos de fabricação baseados nas técnicas microfabricação de adição, remoção e cópia de microestruturas utilizando processos fotolitográficos, gravação em silício, corte a laser, galvanoplastia de metal, eletropolimento de metal e micromoldagem (Kim; Park; Prausnitz, 2012). Atualmente, existem basicamente cinco diferentes tipos de MNs utilizadas para a entrega do fármaco: sólidas, revestidas, dissolúveis, ocas e de hidrogel (Kim; Park; Prausnitz, 2012).

As MNs apresentam uma gama de possibilidade de aplicações nas áreas da medicina. Estudos demonstram suas aplicações associada a nanopartículas (Vora *et al.*, 2017), como dispositivos para administração de vacinas (Kim; Park; Prausnitz, 2012), como dispositivo responsivo a enzimas para infecção bacteriana e cicatrização acelerada de feridas diabéticas (Wu *et al.*, 2023), para administração de albumina sérica bovina (Demir; Akan; Kerimoglu, 2013) e insulina (Zhang *et al.*, 2018), como dispositivo de vetorização de fármacos no tratamento da malária (Volpe Zanutto *et al.*, 2019), da artrite reumatoide (JIANG *et al.*, 2023), para cicatrização de úlceras orais (Zeng *et al.*, 2023) e no tratamento sustentado da espasticidade relacionada à esclerose múltipla (Verana; Tijani; Puri, 2023a).

Além disso, podem ser aplicadas na área da dermatologia e estética com o intuito de estimular a produção de colágeno no tratamento de cicatrizes deprimidas e rugas (microagulhamento) (Lima; Lima; Takano, 2013) e na administração de medicamentos ao olho, especialmente através do espaço supracoroidal (Patel; Edelhauser; Prausnitz, 2011).

Nesse contexto, as MNs demonstram uma aplicação promissora ao manterem a concentração do medicamento na corrente sanguínea constante, proporcionando um maior controle e segurança na dosagem. Além disso, podem ser facilmente autoadministradas, o que facilita a adesão ao tratamento, uma vez que o adesivo pode permanecer na pele por um longo período. Elas são indolores, bem aceitas, especialmente por crianças e idosos, e oferecem uma alternativa para pacientes com disfagia, evitando as inconveniências e os riscos associados à administração intravenosa (Choi *et al.*, 2017)

Além disso, eliminam a variabilidade na biodisponibilidade observada com a terapia oral, reduzem os efeitos colaterais e a frequência de doses necessárias. O cumprimento do regime terapêutico por parte do paciente é melhorado quando seguido corretamente (Li *et al.*, 2019). Além disso, as MNs proporcionam uma rápida cicatrização devido aos pequenos orifícios na camada superficial da pele, o que ajuda a prevenir infecções (Choi *et al.*, 2017).

No entanto, é importante destacar que as MNs, assim como qualquer outro sistema de entrega de medicamentos, apresentam potenciais desvantagens em relação a outras formas de administração. Por exemplo, o ingrediente farmacêutico ativo e os excipientes podem induzir reações adversas na pele, especialmente quando a forma de administração entra em contato prolongado com a pele. A reação mais comum associada ao uso do adesivo é a dermatite irritante, um efeito adverso cutâneo. Para mitigar a irritação, é recomendado alternar o local de aplicação (Garg; Baveja, 2014).

Uma perspectiva de grande relevância reside no potencial do processo de administração transdérmica de medicamentos para o tratamento e prevenção de doenças crônicas (Lei *et al.*, 2022; Abd-El-Azim *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2023; Shukla *et al.*, 2023; Verana; Tijani; Puri, 2023). Isso se deve à capacidade das MNs de serem associadas a medicamentos encapsulados em nanoestruturas, que se dissolvem e liberam as nanopartículas contendo os princípios ativos quando aplicadas. O objetivo é aprimorar ainda mais esse método, que se assemelha a um adesivo colocado sobre a pele. Nesse

processo, as MNs penetram a epiderme, dissolvendo-se nos fluidos cutâneos, possibilitando que as substâncias alcancem as células do sistema imunológico e desencadeiem uma resposta imunológica (Garg; Baveja, 2014).

## 4 | TIPOS DE MNS

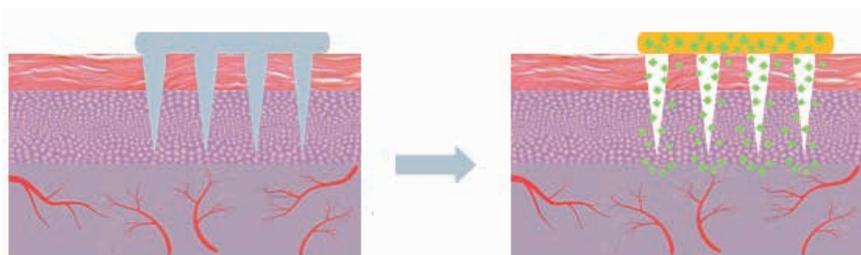
As MNs podem ser classificadas como ocas que são consideradas como agulhas hiperdérmicas comuns, mas que possuem comprimento reduzido. A do tipo sólida que é utilizada para formar canais na pele. As MNs revestidas que são formadas por aço inoxidável e permitem a dispersão de nano e micropartículas farmacológicas e as que são constituídas por polímeros que podem ser solúveis, insolúveis ou formadores de hidrogel que são essenciais na penetração de moléculas de diversos tamanhos e formatos (Jacoby *et al.*, 2015).

### 4.1 MNs sólidas

As MNs sólidas são utilizadas principalmente para pré-tratar a pele. Apresentam-se como as mais importantes em tratamentos que requerem uma alta biodisponibilidade do fármaco, são responsáveis pela formação de poros que auxiliam na penetração das partículas. Elas possuem pontas pontiagudas que serão responsáveis pela criação de canais de tamanhos micrométricos, que tornam possível o contato direto entre o medicamento e a camada da pele o que garante a maior permeabilidade da substância (Figura 4) (Waghule *et al.*, 2019b).

São utilizadas para administração de drogas por difusão passiva e possuem em média altura de 158  $\mu\text{m}$  e largura de 110,5  $\mu\text{m}$ . Entretanto, posteriormente foi realizado um teste com MNs de silício sólido nas quais as dimensões apropriadas obtidas foram 250  $\mu\text{m}$  de altura por 52,8  $\mu\text{m}$  de largura, apresentando como aspecto imprescindível ângulo de ponta de aproximadamente 24,5° e diâmetro de 45  $\mu\text{m}$ . Elas possuem uma ponta retangular em forma de copo o que permitiu a deposição do medicamento (Reis *et al.*, 2014).

Figura 4 – MNs Sólidas



Fonte: Elaborado pelos autores.

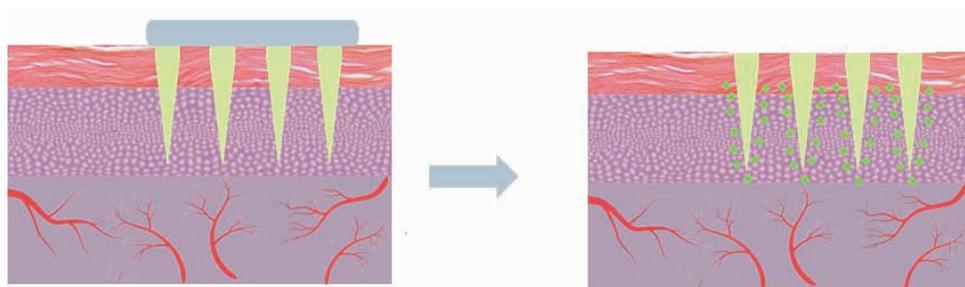
Dentre os possíveis problemas do uso dessas MNs, temos o fechamento tardio desses microcanais que podem permitir a passagem de substâncias tóxicas ou a entrada de microrganismos nocivos ao paciente. Essa permeabilidade de substâncias estranhas gera a fragilização do sistema imune o que desencadeia respostas imunes inesperadas (Sharma *et al.*, 2017).

No entanto, entre os benefícios apresentados por esse meio de administração de medicamentos é importante salientar a redução do vazamento de medicamentos, o que aumenta a distribuição da droga para o tecido-alvo e permite uma resposta rápida e eficiente. Ademais, essas MNs possuem um baixo custo o que permite de maneira geral um acesso mais diversificado e facilitado por parte da população (Bora *et al.*, 2008).

## 4.2 MNs Dissolúveis

As MNs Dissolúveis (Figura 5) são aquelas produzidas por polímeros biodegradáveis encapsulando o medicamento no polímero. Possui grande vantagem pois apresenta apenas uma etapa de aplicação do medicamento. A distribuição de fármacos é rápida e eficaz, e possui grande importância evitando irritação da pele (Waghule *et al.*, 2019).

Figura 5 – Representação ilustrativa de MNs dissolúveis.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Por serem constituídas por polímeros de cadeias longas e repetidas quando introduzidas na pele apresentam-se resistentes. Desse modo, não se curvam e não se quebram até que o medicamento seja disperso na pele (Prausnitz, 2017).

Trata-se de uma forma de administração sustentável já que quando aplicada dissolve-se e libera nanopartículas na pele. Dessa forma, evita que haja risco de resíduo biológico. Quando comparada com as sólidas e as revestidas apresentam-se mais eficientes, isso se deve a quantidade superior de dose de fármaco que pode ser retida nessas MNs (Reis *et al.*, 2014).

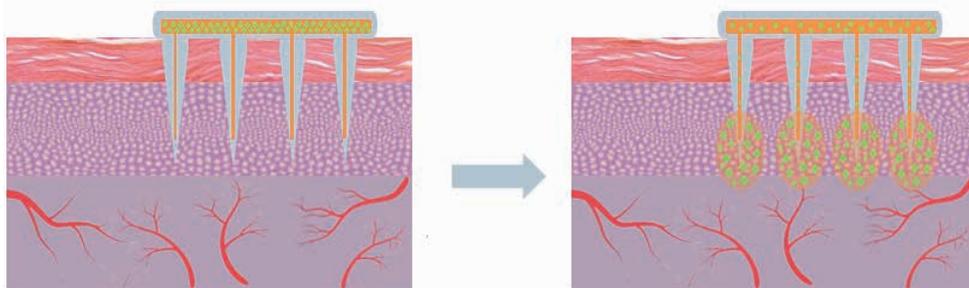
Entretanto, comportamentos inesperados podem acontecer devido a interação entre o fármaco e o polímero (PVA), que altera a velocidade de liberação das partículas e diminui

a interação entre o PVA e água. Dessa forma, a eficácia deste tratamento é reduzida de forma significativa (Moraes, 2018).

### 4.3 MNs com Canais

As MNs ocas ou com canais são semelhantes as agulhas hipodérmicas (Figura 6). No entanto possuem uma grande vantagem, são indolores e apresentam maior precisão na dosagem. Permitem a administração de medicamento através da injeção de fluido. Podem ser formadas por matérias como silício, metais, vidro, polímeros e cerâmica (Moraes, 2018).

Figura 6 – MNs com Canais.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Essas MNs se utilizam de formulações líquidas já existentes, mas perde-se a capacidade de utilizar formulações sólidas, que são formas mais estáveis e convenientes para entrega por via dos adesivos. Os fármacos podem ser injetados através do orifício das MNs, garantindo-lhe como vantagem principal fluxo modulável, infusão lenta e entrega gradativa e variável (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

São compostas principalmente por substâncias de elevada massa molecular, como proteínas e vacinas. Como possuem buracos nas pontas quando inseridas na pele depositam o medicamento na epiderme ou na camada superior da derme. Nessas MNs a manutenção do fluxo constante é imprescindível. Dessa forma, o diâmetro ideal é de grande importância para o tratamento (Waghule *et al.*, 2019).

A utilização desta técnica é empregada na colheita de sangue para exames laboratoriais de forma indolor e liberação de medicamentos em áreas mais complexas como a esclera ocular, proporcionando um tratamento simples e menos invasivo e evitando possíveis complicações posteriores. O estudo conduzido por Reis e colaboradores (2014) tem como objetivo a utilização desse método para administrar insulina em pacientes diabéticos.

Ensaios clínicos realizados por Gupta, Felner e Prausnitz (2009), demonstram que a utilização de MNs ocas na pele à uma profundidade de 1 mm constitui uma absorção rápida e eficiente da insulina o que resulta na diminuição dos níveis de glicose. Ademais, relatou-se que os pacientes não apresentaram reações adversas o que corroborou para indicar que o procedimento é seguro e indolor (Reis *et al.*, 2014).

#### 4.4 MNs em Matriz

Matrizes MNs permitem que substâncias, principalmente medicamentos de uso tópico, sejam aplicadas na camada mais externa da pele, o EC. Essa é uma abordagem menos invasiva e eficaz que não apresenta riscos suscetíveis e é fácil de usar (Anis *et al.*, 2023).

A avaliação das propriedades mecânicas dos arranjos das MNs é imprescindível para o desenvolvimento e eficácia dessa metodologia. A compreensão de matrizes em substrato como a pele, avalia de forma sistêmica a força de penetração necessária para cada matriz. Além disso, parâmetros físico-químicos como a propriedade do material de suporte, resistência da matriz e rigidez são determinantes na escolha e produção dessas MNs (Larrañeta *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2023).

Em um pesquisas desenvolvidas por cientistas da Universidade de Greenwich foram realizadas arranjos de MNs poliméricas impressas em 3D com objetivo central de proporcionar a entrega eficaz de cisplatina para tratamento de câncer. A partir de estudos tomográficos de coerência óptica (OCT) tornou-se possível avaliar a penetração de protótipos cruzados impressos na pele suína. A OCT fornece um amplo espectro de dados acerca da penetração de MNs na pele. Dessa forma, foi possível observar a produção de um conjunto de perfurações uniformes e reprodutíveis. A partir dessa ferramenta observou-se uma penetração de aproximadamente 80% na pele suína (Uddin *et al.*, 2020).

## 5 | MNS PARA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

A Tabela 1 a seguir condensa os resultados de estudos que descrevem a aplicação das MNs na vetorização de fármacos. Os resultados apresentados abrangem uma ampla gama de fármacos, demonstrando a versatilidade das MNs como uma ferramenta promissora para otimizar a administração de terapias farmacológicas. As MNs têm emergido como uma tecnologia promissora no campo da vetorização de fármacos, representando uma abordagem inovadora para melhorar a eficácia e a precisão na entrega de medicamentos. A literatura científica tem documentado uma série de benefícios associados ao uso de MNs na vetorização de fármacos (Pere *et al.*, 2018; Roy *et al.*, 2019; Economidou *et al.*, 2019; Ananda *et al.*, 2021; Anjani *et al.*, 2021; Volpe-Zanutto *et al.*, 2021).

As MNs permitem uma administração precisa de doses terapêuticas minimizando os efeitos colaterais indesejados. Além disso, a vetorização de fármacos por meio de

MNs pode ser especialmente benéfica em populações sensíveis, como crianças e idosos, tornando a administração de medicamentos menos invasiva e mais aceitável (Roy *et al.*, 2019; Economidou *et al.*, 2019; Ananda *et al.*, 2021).

A eficácia no uso destas MNs permite a passagem de substâncias que apresentam baixa massa molecular, como a calcéina, e macromoléculas como a insulina e albumina sérica bovina. Dessa forma, o uso deste tratamento permite uma alta disponibilidade do medicamento e uma facilidade de aplicabilidade (Van Der Maaden; Jiskoot; Bouwstra, 2012; Tuan-Mahmood *et al.*, 2013).

Tabela 1 - Fármacos Vetorizados por MNs em Diferentes Contextos Clínicos.

Local	Fármaco	Autor/ano
Transdérmica	Aciclovir	(Al-Badry; Al-Mayahy; Scurr, 2023)
Transdérmica	Ácido hialurônico carregado de minoxidil	(Kim <i>et al.</i> , 2022)
Transdérmica	Albumina sérica bovina	(Demir; Akan; Kerimoglu, 2013)
Ocular	Anfotericina B	(Roy <i>et al.</i> , 2019)
Transdérmica	Arteméter	(Volpe-Zanutto <i>et al.</i> , 2019)
Transdérmica	Arteméter e lumefantrina	(Volpe-Zanutto <i>et al.</i> , 2021)
Intradérmica	Aspirina	(Wang <i>et al.</i> , 2023)
Transdérmica	Carboplatina	(Chen <i>et al.</i> , 2022)
Ocular	Ciclosporina	(Datta <i>et al.</i> , 2022)
Intravítrea	Dexametasona	(Matadh <i>et al.</i> , 2023)
Transeccleral	Dexametasona	(Alimardani <i>et al.</i> , 2023)
Transdérmica	Doxorrubicina	(Nguyen <i>et al.</i> , 2018)
Transdérmica	Doxorrubicina e docetaxel	(Bhatnagar <i>et al.</i> , 2019)
Intranasal	Ergotamina e cafeína	(Dali; Shende, 2023)
Intradérmica	Etravirina	(Rojekar <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Hidroquinona	(He <i>et al.</i> , 2023)
Transepidérmica	Iloperidona complexada	(Bhadale; Londhe, 2022)
Intradérmica	Imiquimod	(Sabri <i>et al.</i> , 2020)
Transdérmica	Imiquimod	(Liang <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Insulina	(Chen <i>et al.</i> , 2020)
Transdérmica	Insulina	(Zhang <i>et al.</i> , 2018)
Transdérmica	Insulina	(Pere <i>et al.</i> , 2018)
intradérmica	Insulina	(Economidou <i>et al.</i> , 2019)
Transdérmica	Levonorgestrel	(Li <i>et al.</i> , 2022)
Transdérmica	Melitina	(Du <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Primaquina	(Ananda <i>et al.</i> , 2021)
Transdérmica	Resveratrol	(Liu <i>et al.</i> , 2023)
Transdérmica	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol,	(Anjani <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Elaborado pelos autores.

A análise dos dados apresentados na tabela revela uma ampla variedade de fármacos que foram vetorizados por meio de MNs em diferentes contextos clínicos. Observa-se que a administração transdérmica é a rota predominante para muitos fármacos, incluindo Aciclovir, Arteméter, Carboplatina, Doxorubicina, Insulina, Levonorgestrel e outros. Isso destaca a eficácia e versatilidade das MNs como um método de administração transdérmica, permitindo a entrega controlada e sistemática de uma variedade de substâncias medicamentosas. Além disso, nota-se que alguns fármacos, como Anfotericina B e Ciclosporina, foram vetorizados especificamente para aplicações oculares, indicando o potencial das MNs no tratamento de condições oftalmológicas.

A presença de fármacos como Insulina em várias formas de vetorização (transdérmica e intradérmica) ressalta a importância contínua da pesquisa nesse campo, visando aprimorar a administração de medicamentos para pacientes com diabetes. Além disso, a combinação de fármacos, como Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, vetorizados por MNs, sugere avanços significativos na terapia antimicrobiana. Esses dados destacam não apenas a diversidade de fármacos que podem ser vetorizados por MNs, mas também indicam o potencial dessa tecnologia em diversas áreas clínicas, desde tratamentos transdérmicos convencionais até terapias oculares e intradérmicas, promovendo assim a inovação e aprimoramento contínuo no campo da administração de medicamentos.

## **6 | MASSA MOLECULAR DE FÁRMACOS VETORIZADOS POR MNS**

A administração de medicamentos por meio de MNs poliméricas é uma área fascinante e em rápido desenvolvimento na ciência farmacêutica e biomédica. No entanto, aspectos como a natureza do fármaco e o tipo de formulação farmacêutica precisam ser considerados, pois interferem na absorção percutânea (Swart et al., 2005).

Uma baixa massa molecular e solubilidade adequada em meios hidrofílicos e hidrofóbicos são propriedades ideais para facilitar a absorção percutânea. No entanto, a quantidade que penetra na pele é frequentemente influenciada pelo tipo específico de medicamento utilizado (Brain et al., 2007).

Portanto, ao projetar sistemas de entrega de medicamentos baseados em MNs poliméricas, é importante considerar a massa molecular do fármaco-alvo. Em alguns casos, podem ser necessárias estratégias de formulação específicas, como o uso de tecnologias de nanotransporte ou modificação química do fármaco, para melhorar a capacidade de entrega com massas moleculares mais elevadas. Cada fármaco e sistema de entrega de MNs precisa ser avaliado caso a caso para determinar sua eficácia e segurança.

Nesse sentido, foi realizada uma busca na plataforma Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) para avaliar a massa molecular em gramas por mol (g/mol) visto que fármacos com menor massa molecular são mais promissores para vetorização através de MNs poliméricas (Tabela 2).

Tabela 2 - Massa molecular de fármacos Vetorizados por MNs descritos na literatura segundo a Pubchem.

Fármaco	Nome IUPAC	Forma molecular	Massa Molecular
Aciclovir	2-Amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxi-etoxi)metil]-6H-purin-6-ona	$C_8H_{11}N_5O_3$	225,2 g/mol
Ácido hialurônico carregado de Minoxidil	Ácido (2S,3R,4R,5S,6R)-3-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3-acetamido-5-(carbamoiloxi)-2,4,6-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxanoiloxi]oxano-2,4,6-triol e 6-(1-Piperidinil)-2,4-pirimidinediamina	$(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ $C_9H_{15}N_5O$	765.62g/mol e 209.25g/mol
Albumina sérica bovina	Não possui IUPAC	Não especificado	Não especificado
Anfotericina B	(1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-Amino-3,6-didesoxi-beta-D-mannopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaen-36-carboxylic acid	$C_{47}H_{73}NO_{17}$	924,1 g/mol
Arteméter	(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-10-metilamino-3,5a,6,9,12,12a-hexahidro-2,6-metano-5H-pirano[2,3-b] [1,4] dioxepin-5-ona	$C_{16}H_{26}O_5$	298,37 g/mol
Arteméter e lumefantrina	(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-10-metilamino-3,5a,6,9,12,12a-hexahidro-2,6-metano-5H-pirano[2,3-b] [1,4] dioxepin-5-ona e (R,9R,10R,13S,14S,17R)-17-acetil-13-((2R,4S,5S)-5-(dibutilamino)tetraidro-2H-piran-2-il)-10,11-dimetil-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecaidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3,11-diona	$C_{16}H_{26}O_5$ $C_{30}H_{32}Cl_3NO_2(C_{14}H_{19}NO)$	298,37 g/mol e 528.9g/mol
Aspirina	Ácido 2-(acetiloxi)benzoico	$C_9H_8O_4$	180,16 g/mol
Carboplatina	cis-Diaminodicloroplatinum(II)	$C_6H_{12}Cl_2N_2Pt$	371,25 g/mol
Ciclosporina	(3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,25aS)-15-[(2R,4R,5S,6R)-5-[(E,3S)-3,5-dihidroxi-2-[(1R,3R,4aS,7S,8S,10R,12S,14aR)-1,3,8-trihidroxi-10-metil-11,12-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,11-octahidrotetraceno-4a-yl]ciclopent-2-en-1-yl]-4-metilhexan-2-yl]-1,3,6,9,12,18-hexaóxio-11-(2-propenil)-1,4,7,10,13,16,19-heptazaciclotricos-21-iloxi]heptadecan-25-iloxi)-3-metil-2,5,8,11,14,17,20-heptaóxio-1,4,7,10,13,16,19-heptazaciclohenicosan-21-oato	$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$	1202,6 g/mol
Dexametasona	(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluor-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diona	$C_{22}H_{29}FO_5$	392,5 g/mol

Doxorrubicina	(8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- alpha-L-arabino-hexopiranosil) oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11- trihidroxi-8-(hidroxyacetyl)-1-metil-5,12- naphthacenedione	$C_{27}H_{29}NO_{11}$	543,5 g/mol
Doxorrubicina e docetaxel	(8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- alpha-L-arabino-hexopiranosil) oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11- trihidroxi-8-(hidroxyacetyl)-1-metil-5,12- naphthacenedione e (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12 bS)-12b-(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)- 2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b- dodecahidro-4,6,9,11,12a-pentahidroxi- 4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano- 1H-ciclopenta[a]naphthaceno[2,3,4-bcd] indeno[1,2-f]quinoxaline-1,10,13-trione	$C_{27}H_{29}NO_{11}$ e $C_{43}H_{53}NO_{14}$	543,5 g/mol e 807,9g/mol
Ergotamina e caféina	Não possui IUPAC e 1,3,7-Trimetilxantina	$C_{33}H_{35}N_5O_5$ e $C_8H_{10}N_4O_2$	581,7 g/mol e 194,19g/mol
Etravirina	4-[[6-Amino-5-bromo-2-(4-ciclopropil- benzenossulfonilamino)-pirimidin-4-il] amino]-fenoxi]-benzenossulfonamida	$C_{20}H_{15}BrN_6O_3S_2$	435,3g/mol
Hidroquinona	1,4-Benzenodiol	$C_6H_6O_2$	110,11g/mol
lloperidona	1-[4-[3-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3- il)-1-piperidil]propil]piperazinil]-1H-indol- 2-ona	$C_{24}H_{27}FN_4O_3$	426,5g/mol
Imiquimod	1-(2-Metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina	$C_{14}H_{16}N_4$	240,3g/mol
Insulina Humana	Não possui IUPAC	Não especificado	5808 g/mol
Levonorgestrel	(8R,9S,10R,13S,14S,17R)-13-ethyl-17- ethynyl-11-methylidene-18,19-dinor-17- pregna-4,15-dien-20-yn-3-one	$C_{21}H_{28}O_2$	312,4g/mol
Melitina	Não possui IUPAC	Não especificado	Não especificado
Primaquina	6-Metoxi-8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]- 4-quinolinol	$C_{15}H_{21}N_3O$	259,35g/mol
Resveratrol	5-[(1E)-2-(4-Hidroxyfenil)etenil]-1,3- benzenodiol	$C_{14}H_{12}O_3$	228,24g/mol
Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol	(7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,1 7S,18S,19E,21E,23Z,25E,27E,29E, 31E,33R,35S,36R,37S)-11,17,32,33- tetraidro-10,12,18,30-tetraidroxi-6- metil-3,11,14,23,27-pentoxi-23,25-epoxi- 9,15,18,26-tetrametoxi-13,17,19,21,25- pentametil-5,7,11,13,17,23,25,27- tetracosanona-36-carboxílico e Isonicotinohidrazida e Pirazina-2- carboxamida e (2S,2'S)-2,2'- Ethylenebis(iminocarbonyloxy)) bis(ethylamine)	$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ e $C_6H_7N_{30}$ e $C_5H_5N_3O_2$ e $C_{14}H_{24}N_4O_2$	822,9g/mol e 137,14g/mol e 123,11g/mol e 204,31g/mol

Fonte: Elaborada pelos autores.

A análise da tabela que descreve a massa molecular dos fármacos vetorizados por MNs, conforme dados da Pubchem, oferece insights valiosos sobre a relação entre a massa molecular e a vetorização eficaz dessas substâncias. Conforme sugerido na literatura, observa-se uma tendência clara de que substâncias com menor massa molecular tendem a ser mais propensas a uma vetorização bem-sucedida através das MNs. Fármacos como Aciclovir (225,2 g/mol), Aspirina (180,16 g/mol) e Imiquimod (240,3 g/mol) apresentam massas moleculares relativamente baixas e são exemplos de substâncias que estão dentro dessa faixa, o que reforça a correlação entre menor massa molecular e facilidade de vetorização.

Por outro ângulo, fármacos com massas moleculares significativamente mais elevadas, como a Insulina Humana (5808 g/mol) e a Ciclosporina (1202,6 g/mol), mostram-se mais desafiadores para a vetorização eficiente por meio de MNs. A exceção notável é a Anfotericina B (924,1 g/mol), que possui uma massa molecular relativamente alta, mas ainda é vetorizada eficazmente. Isso sugere que, embora a massa molecular seja um fator importante, outros atributos moleculares e propriedades físico-químicas podem influenciar a capacidade de vetorização.

Além disso, a presença de combinações de fármacos, como Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, com diferentes massas moleculares, indica a complexidade da vetorização de formulações multifármacos. Esse cenário reforça a necessidade de uma abordagem personalizada ao considerar diferentes fármacos e suas combinações para a administração por MNs.

Em suma, os dados destacam a importância da massa molecular como um fator relevante na vetorização de fármacos por MNs, embora a eficácia da vetorização seja influenciada por uma interação complexa de várias características moleculares. Essa compreensão é fundamental para orientar o desenvolvimento futuro de sistemas de administração transdérmica, permitindo a criação de terapias mais eficazes e personalizadas para uma variedade de condições clínicas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As MNs emergem como uma promissora revolução na administração de medicamentos, oferecendo vantagens notáveis. Elas garantem a administração precisa de doses terapêuticas, minimizando efeitos colaterais, especialmente em grupos sensíveis como crianças e idosos. Além disso, as MNs demonstram versatilidade ao vetorizar um amplo número de fármacos em diferentes contextos clínicos. No entanto, é imperativo abordar desafios, como considerar o peso molecular e solubilidade dos fármacos, demandando estratégias formulatórias específicas. A atenção aos efeitos adversos na pele, como a dermatite irritante, e a rotação dos pontos de aplicação são fundamentais para mitigar esses efeitos. Em síntese, as MNs têm o potencial de redefinir a administração de medicamentos,

proporcionando maior controle, eficácia e conforto aos pacientes. Com o avanço contínuo da pesquisa e tecnologia, antecipa-se que essas microestruturas desempenhem um papel crucial na entrega de terapias farmacológicas e vacinas, impulsionando assim a medicina e elevando a qualidade de vida dos pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio por meio de financiamento de bolsas, possibilitando o avanço desta pesquisa.

## REFERÊNCIAS

ABD-EL-AZIM, H.; ABBAS, H.; EL SAYED, N. S.; FAYEZ, A. M.; ZEWAİL, M. Non-invasive management of rheumatoid arthritis using hollow microneedles as a tool for transdermal delivery of teriflunomide loaded solid lipid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 644, p. 123334, 25 set. 2023.

AL-BADRY, A. S.; AL-MAYAHY, M. H.; SCURR, D. J. Enhanced Transdermal Delivery of Acyclovir via Hydrogel Microneedle Arrays. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, n. 4, p. 1011–1019, 1 abr. 2023.

ALEXIS, F.; PRIDGEN, E.; MOLNAR, L. K.; FAROKHZAD, O. C. Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles. **Molecular Pharmaceutics**, v. 5, n. 4, p. 505, 8 ago. 2008.

ALIMARDANI, V.; SADAT ABOLMAALI, S.; YOUSEFI, G.; HOSSEIN NOWROOZZADEH, M.; MOHAMMAD TAMADDON, A. In-situ nanomicelle forming microneedles of poly NIPAAm-b-poly glutamic acid for trans-scleral delivery of dexamethasone. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 119, p. 485–498, 25 mar. 2023.

ANANDA, P. W. R.; ELIM, D.; ZAMAN, H. S.; MUSLIMIN, W.; TUNGGENG, M. G. R.; PERMANA, A. D. Combination of transdermal patches and solid microneedles for improved transdermal delivery of primaquine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 609, p. 121204, 20 nov. 2021.

ANIS, S. N. S.; MUHAMAD, I. I.; KADIMAN, S.; MARSIN, A. M.; LIEW, W. C. Microneedle systems for enhanced transdermal drug delivery. **Advanced and Modern Approaches for Drug Delivery**, p. 547–575, 1 jan. 2023.

ANJANI, Q. K.; PERMANA, A. D.; CÁRCAMO-MARTÍNEZ, Á.; DOMÍNGUEZ-ROBLES, J.; TEKKO, I. A.; LARRAÑETA, E.; VORA, L. K.; RAMADON, D.; DONNELLY, R. F. Versatility of hydrogel-forming microneedles in in vitro transdermal delivery of tuberculosis drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 158, p. 294–312, 1 jan. 2021.

BADRAN, M. M.; KUNTSCHE, J.; FAHR, A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 4–5, p. 511–523, 2 mar. 2009.

- BHADALE, R. S.; LONDHE, V. Y. Inclusion complexed iloperidone loaded dissolving microneedles: Characterization, in-vitro study, and dermatopharmacokinetics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, 1 fev. 2022.
- BHATNAGAR, S.; BANKAR, N. G.; KULKARNI, M. V.; VENUGANTI, V. V. K. Dissolvable microneedle patch containing doxorubicin and docetaxel is effective in 4T1 xenografted breast cancer mouse model. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 556, p. 263–275, 10 fev. 2019.
- BORA P., KUMAR L., BANSAL A.K. Microneedle technology for advanced drug delivery: Evolving vistas. **Rev. Artic. Department Pharm. Technol. NIPER CRIPS**. 2008;9:7–10.
- BRAIN, K. R.; GREEN, D. M.; LALKO, J.; API, A. M. In-vitro human skin penetration of the fragrance material geranyl nitrile. **Toxicology in Vitro**, v. 21, n. 1, p. 133–138, fev. 2007.
- CHEN, M. H.; LEE, C. H.; LIANG, H. K.; HUANG, S. C.; LI, J. P.; LIN, C. A. J.; CHEN, J. K. Integrating the microneedles with carboplatin to facilitate the therapeutic effect of radiotherapy for skin cancers. **Biomaterials Advances**, v. 141, 1 out. 2022.
- CHEN, S.; WU, D.; LIU, Y.; HUANG, Y.; XU, H.; GAO, W.; ZHANG, J.; SUN, J.; ZHUANG, J. Optimal scaling analysis of polymeric microneedle length and its effect on transdermal insulin delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, 1 abr. 2020.
- CHEUNG, K.; DAS, D. B. Microneedles for drug delivery: trends and progress. **Drug Delivery**, v. 23, n. 7, p. 2338–2354, 1 set. 2014.
- CHOI, S. Y.; KWON, H. J.; AHN, G. R.; KO, E. J.; YOO, K. H.; KIM, B. J.; LEE, C.; KIM, D. Hyaluronic acid microneedle patch for the improvement of crow's feet wrinkles. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 6, p. e12546, 1 nov. 2017.
- DALI, P.; SHENDE, P. Use of 3D applicator for intranasal microneedle arrays for combinational therapy in migraine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 635, 25 mar. 2023.
- DATTA, D.; ROY, G.; GARG, P.; VENUGANTI, V. V. K. Ocular delivery of cyclosporine A using dissolvable microneedle contact lens. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 70, 1 abr. 2022.
- DEMIR, Y. K.; AKAN, Z.; KERIMOGLU, O. Sodium Alginate Microneedle Arrays Mediate the Transdermal Delivery of Bovine Serum Albumin. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, 10 maio 2013.
- DIAS, A. R. P. **Sistemas Transdérmicos**. 2013. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.
- DU, G.; HE, P.; ZHAO, J.; HE, C.; JIANG, M.; ZHANG, Z.; ZHANG, Z.; SUN, X. Polymeric microneedle-mediated transdermal delivery of melittin for rheumatoid arthritis treatment. **Journal of Controlled Release**, v. 336, p. 537–548, 10 ago. 2021.
- ECONOMIDOU, S. N.; PERE, C. P. P.; REID, A.; UDDIN, M. J.; WINDMILL, J. F. C.; LAMPROU, D. A.; DOUROUMIS, D. 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery. **Materials Science and Engineering C**, v. 102, p. 743–755, 1 set. 2019.
- GARG, S.; BAVEJA, S. Combination therapy in the management of atrophic acne scars. **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**, v. 7, n. 1, p. 18, 2014.

- GELFUSO, G. M.; MATOS, B. N.; AREDA, C. A.; CUNHA-FILHO, M. S.; OLIVEIRA, P. M.; GRATIERI, T. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. **Revista Brasília Médica**, v. 52, n. 1, p. 8–20, 1 jan. 2015.
- GILL, H. S.; DENSON, D. D.; BURRIS, B. A.; PRAUSNITZ, M. R. Effect of microneedle design on pain in human subjects. **The Clinical Journal of Pain**, v. 24, n. 7, p. 585, 2008.
- GUPTA, J.; FELNER, E. I.; PRAUSNITZ, M. R. Minimally Invasive Insulin Delivery in Subjects with Type 1 Diabetes Using Hollow Microneedles. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 11, n. 6, p. 329–337, 2009.
- HANDLY, L. N.; YAO, J.; WOLLMAN, R. Signal Transduction at the Single-Cell Level: Approaches to Study the Dynamic Nature of Signaling Networks. **Journal of Molecular Biology**, v. 428, n. 19, p. 3669–3682, 25 set. 2016.
- HE, Y. T.; HAO, Y. Y.; YU, R. X.; ZHANG, C.; CHEN, B. Z.; CUI, Y.; GUO, X. D. Hydroquinone cream-based polymer microneedle roller for the combined treatment of large-area chloasma. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 185, p. 5–12, 1 abr. 2023.
- HIROBE, S.; AZUKIZAWA, H.; HANAFUSA, T.; MATSUO, K.; QUAN, Y. S.; KAMIYAMA, F.; KATAYAMA, I.; OKADA, N.; NAKAGAWA, S. Clinical study and stability assessment of a novel transcutaneous influenza vaccination using a dissolving microneedle patch. **Biomaterials**, v. 57, p. 50–58, 1 jul. 2015.
- JACOBY, E.; JARRAHIAN, C.; HULL, H. F.; ZEHRUNG, D. Opportunities and challenges in delivering influenza vaccine by microneedle patch. **Vaccine**, v. 33, n. 37, p. 4699–4704, 8 set. 2015.
- JIANG, X.; CHEN, P.; NIU, W.; FANG, R.; CHEN, H.; AN, Y.; WANG, W.; JIANG, C.; YE, J. Preparation and evaluation of dissolving tofacitinib microneedles for effective management of rheumatoid arthritis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 188, p. 106518, 1 set. 2023.
- KEARNEY, M. C.; CAFFAREL-SALVADOR, E.; FALLOWS, S. J.; MCCARTHY, H. O.; DONNELLY, R. F. Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for improved treatment options in Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** e.V, v. 103, p. 43–50, 1 jun. 2016.
- KELEB, E.; SHARMA, R. K.; B MOSA, E.; Z ALJAHWI, A. alkadar. Transdermal Drug Delivery System-Design and EvaluationInternational. **Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences**, v. 33, n. 37, p. 4699–4704, 2010.
- KENNEDY, F. P. Recent developments in insulin delivery techniques. Current status and future potential. **Drugs**, v. 42, n. 2, p. 213–227, 1991.
- KHAFAGY, E. S.; MORISHITA, M.; ONUKI, Y.; TAKAYAMA, K. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: A comparative review. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 15, p. 1521–1546, 22 dez. 2007.
- KIM, M. J.; SEONG, K. Y.; KIM, D. S.; JEONG, J. S.; KIM, S. Y.; LEE, S.; YANG, S. Y.; AN, B. S. Minoxidil-loaded hyaluronic acid dissolving microneedles to alleviate hair loss in an alopecia animal model. **Acta Biomaterialia**, v. 143, p. 189–202, 15 abr. 2022.
- KIM, Y. C.; PARK, J. H.; PRAUSNITZ, M. R. Microneedles for drug and vaccine delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 14, p. 1547–1568, 1 nov. 2012.

LARRAÑETA, E.; LUTTON, R. E. M.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. **Materials Science and Engineering**, 1 jun. 2016.

LEI, X.; LI, M.; WANG, C.; CUI, P.; QIU, L.; ZHOU, S.; JIANG, P.; LI, H.; ZHAO, D.; NI, X.; WANG, J.; XIA, J. Degradable microneedle patches loaded with antibacterial gelatin nanoparticles to treat staphylococcal infection-induced chronic wounds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 217, p. 55–65, 30 set. 2022.

LI, W.; CHEN, J. Y.; TERRY, R. N.; TANG, J.; ROMANYUK, A.; SCHWENDEMAN, S. P.; PRAUSNITZ, M. R. Core-shell microneedle patch for six-month controlled-release contraceptive delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 347, p. 489–499, 1 jul. 2022.

LI, W.; TERRY, R. N.; TANG, J.; FENG, M. R.; SCHWENDEMAN, S. P.; PRAUSNITZ, M. R. Rapidly separable microneedle patch for the sustained release of a contraceptive. **Nature Biomedical Engineering** 2019 3:3, v. 3, n. 3, p. 220–229, 14 jan. 2019.

LI, Y.; BI, D.; HU, Z.; YANG, Y.; LIU, Y.; LEUNG, W. K. Hydrogel-Forming Microneedles with Applications in Oral Diseases Management. **Materials Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, 1 jul. 2023.

LIANG, L.; FEI, W. M.; ZHAO, Z. Q.; HAO, Y. Y.; ZHANG, C.; CUI, Y.; GUO, X. D. Improved imiquimod-induced psoriasis like dermatitis using microneedles in mice. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 164, p. 20–27, 1 jul. 2021.

LIMA, E. de A.; LIMA, M. de A.; TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. **Surg. cosmet. dermatol. (Impr.)**, p. 110–114, 2013.

LIN, Y.; CHEN, Y.; DENG, R.; QIN, H.; LI, N.; QIN, Y.; CHEN, H.; WEI, Y.; WANG, Z.; SUN, Q.; QIU, W.; SHI, J.; CHEN, L.; WANG, Y.; NIE, G.; ZHAO, R. Delivery of neutrophil membrane encapsulated non-steroidal anti-inflammatory drugs by degradable biopolymer microneedle patch for rheumatoid arthritis therapy. **Nano Today**, v. 49, p. 101791, 1 abr. 2023.

LIU, Y.; ZHANG, Z.; WANG, C.; XIE, X.; MA, Y.; WANG, Y. Biodegradable and dissolvable resveratrol nanocrystals non-silicon microneedles for transdermal drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 86, p. 104653, set. 2023.

MADOU, M. **Fundamentals of microfabrication and nanotechnology**, three-volume set. 2018.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, p. 33–54, 2002.

MATADH, A. V.; JAKKA, D.; PRAGATHI, S. G.; POORNIMA, K.; SHIVAKUMAR, H. N.; MURTHY, R. N.; RANGAPPA, S.; SHIVANNA, M.; MURTHY, S. N. Polymer coated polymeric microneedles for intravitreal delivery of dexamethasone. **Experimental Eye Research**, v. 231, 1 jun. 2023.

MORAES, C. N. **Desenvolvimento de microagulhas poliméricas dissolúveis contendo anti-inflamatório não-esteroidal para aplicação na tendinite**. 2018. Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2018.

- NAIK, A.; KALIA, Y. N.; GUY, R. H. Transdermal drug delivery: Overcoming the skin's barrier function. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 3, n. 9, p. 318–326, 1 set. 2000.
- NGUYEN, H. X.; BOZORG, B. D.; KIM, Y.; WIEBER, A.; BIRK, G.; LUBDA, D.; BANGA, A. K. Poly (vinyl alcohol) microneedles: Fabrication, characterization, and application for transdermal drug delivery of doxorubicin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 129, p. 88–103, 1 ago. 2018.
- PATEL, S. R.; EDELHAUSER, H. F.; PRAUSNITZ, M. R. **Targeted Drug Delivery to the Eye Enabled by Microneedles**. p. 331–360, 2011.
- PERE, C. P. P.; ECONOMIDOU, S. N.; LALL, G.; ZIRAUD, C.; BOATENG, J. S.; ALEXANDER, B. D.; LAMPROU, D. A.; DOUROUMIS, D. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 544, n. 2, p. 425–432, 15 jun. 2018.
- PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491–502, out. 2007.
- PRAUSNITZ, M. R. Engineering Microneedle Patches for Vaccination and Drug Delivery to Skin MNP: microneedle patch. Annu. **Rev. Chem. Biomol. Eng**, v. 8, p. 177–200, 2017.
- QUEIROZ, M. L. B.; SHANMUGAM, S.; SANTOS, L. N. S.; CAMPOS, C. de A.; SANTOS, A. M.; BATISTA, M. S.; ARAÚJO, A. A. de S.; SERAFINI, M. R. Microneedles as an alternative technology for transdermal drug delivery systems: a patent review Expert Opinion on Therapeutic Patents. **Taylor and Francis Ltd**, 2 jun. 2020.
- RAPHAEL, A. P.; CRICHTON, M. L.; FALCONER, R. J.; MELIGA, S.; CHEN, X.; FERNANDO, G. J. P.; HUANG, H.; KENDALL, M. A. F. Formulations for micro projection/microneedle vaccine delivery: Structure, strength and release profiles. **Journal of Controlled Release**, v. 225, p. 40–52, 10 mar. 2016.
- REIS, T. A.; BARRETO, L. C. L. de S.; CUNHA-FILHO, M. S. S. da; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. Microagulhas: estado da arte e aplicações médicas. **Revista Brasília Médica**, v. 51, n. 2, p. 159–168, 2014.
- ROJEKAR, S.; VORA, L. K.; TEKKO, I. A.; VOLPE-ZANUTTO, F.; MCCARTHY, H. O.; VAVIA, P. R.; RYAN, R. F. Etravirine-loaded dissolving microneedle arrays for long-acting delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 165, p. 41–51, 1 ago. 2021.
- ROY, G.; GALIGAMA, R. D.; THORAT, V. S.; MALLELA, L. S.; ROY, S.; GARG, P.; VENUGANTI, V. V. K. Amphotericin B containing microneedle ocular patch for effective treatment of fungal keratitis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 572, p. 118808, 15 dez. 2019.
- SABRI, A. H.; CATER, Z.; GURNANI, P.; OGILVIE, J.; SEGAL, J.; SCURR, D. J.; MARLOW, M. Intradermal delivery of imiquimod using polymeric microneedles for basal cell carcinoma. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 589, 15 nov. 2020.
- SHARMA, S.; SAEED, A.; JOHNSON, C.; GADEGAARD, N.; CASS, A. E. Rapid, low-cost prototyping of transdermal devices for personal healthcare monitoring. **Sensing and Bio-Sensing Research**, v. 13, p. 104, 1 abr. 2017.

SHUKLA, S.; MAMALE, K. B.; ARYA, R. K. K.; KAUNDAL, R. K.; SHUKLA, R. Therapeutic potential of microneedles-based delivery systems for the management of atopic dermatitis. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 84, p. 104493, 1 jun. 2023.

SILVA, J. A.; APOLINÁRIO, A. C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MEDEIROS, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 31, n. 3, p. 125–131, 2010.

SWART, H.; BREYTENBACH, J. C.; HADGRAFT, J.; DU PLESSIS, J. Synthesis and transdermal penetration of NSAID glycoside esters. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, n. 1–2, p. 71–79, 14 set. 2005.

TIBBITT, M. W.; DAHLMAN, J. E.; LANGER, R. Emerging Frontiers in Drug Delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 3, p. 704–717, 27 jan. 2016.

TUAN-MAHMOOD, T. M.; MCCRUDDEN, M. T. C.; TORRISI, B. M.; MCALISTER, E.; GARLAND, M. J.; SINGH, T. R. R.; DONNELLY, R. F. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.1, n.1, 2013.

UDDIN, M. J.; SCOUTARIS, N.; ECONOMIDOU, S. N.; GIRAUD, C.; CHOWDHRY, B. Z.; DONNELLY, R. F.; DOUROUMIS, D. 3D printed microneedles for anticancer therapy of skin tumors. **Materials Science and Engineering C**, v. 107, 1 fev. 2020.

URIBE-WANDURRAGA, Z. N.; ZHANG, L.; NOORT, M. W. J.; SCHUTYSER, M. A. I.; GARCÍA-SEGOVIA, P.; MARTÍNEZ-MONZÓ, J. Printability and Physicochemical Properties of Microalgae-Enriched 3D-Printed Snacks. **Food and Bioprocess Technology**, v. 13, n. 1, p. 2029–2042, 2020.

VAN DER MAADEN, K.; JISKOOT, W.; BOUWSTRA, J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. **Journal of Controlled Release**, v.1, n.1, 20 Jul. 2012.

VERANA, G.; TIJANI, A. O.; PURI, A. Nanosuspension-based microneedle skin patch of baclofen for sustained management of multiple sclerosis-related spasticity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 644, p. 123352, 25 set. 2023.

VOLPE ZANUTTO, F.; MCALISTER, E.; MARUCCI PEREIRA TANGERINA, M.; FONSECA-SANTOS, B.; COSTA SALLES, T. H.; OLIVEIRA SOUZA, I. M.; BRISIBE, A.; VILEGAS, W.; CHORILLI, M.; AKIRA D'ÁVILA, M.; DONNELLY, R. F.; FOGGIO, M. A. Semisynthetic Derivative of Artemisia annua-Loaded Transdermal Bio adhesive for the Treatment of Uncomplicated Malaria Caused by Plasmodium falciparum in Children. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n. 3, p. 1177–1188, 1 mar. 2019.

VOLPE-ZANUTTO, F.; FERREIRA, L. T.; PERMANA, A. D.; KIRKBY, M.; PAREDES, A. J.; VORA, L. K.; P. BONFANTI, A.; CHARLIE-SILVA, I.; RAPOSO, C.; FIGUEIREDO, M. C.; SOUSA, I. M. O.; BRISIBE, A.; COSTA, F. T. M.; DONNELLY, R. F.; FOGGIO, M. A. Artemether and lumefantrine dissolving microneedle patches with improved pharmacokinetic performance and antimalarial efficacy in mice infected with Plasmodium yoelii. **Journal of Controlled Release**, v. 333, p. 298–315, 10 Maio 2021.

VORA, L. K.; DONNELLY, R. F.; LARRAÑETA, E.; GONZÁLEZ-VÁZQUEZ, P.; THAKUR, R. R. S.; VAVIA, P. R. Novel bilayer dissolving microneedle arrays with concentrated PLGA nano-microparticles for targeted intradermal delivery: Proof of concept. **Journal of Controlled Release**, v. 265, p. 93–101, 10 Nov. 2017.

WAGHULE, T.; SINGHVI, G.; DUBEY, S. K.; PANDEY, M. M.; GUPTA, G.; SINGH, M.; DUA, K. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1249–1258, 1 jan. 2019.

WANG, B.; ZHANG, S.; YANG, G.; ZHOU, Z.; XING, M.; LIU, H.; CHENG, A.; GAO, Y. Dissolvable polymeric microneedles loaded with aspirin for antiplatelet aggregation. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 1, 1 Jan. 2023.

WILKE, N.; MULCAHY, A.; YE, S. R.; MORRISSEY, A. Process optimization and characterization of silicon microneedles fabricated by wet etch technology. **Microelectronics Journal**, v. 36, n. 7, p. 650–656, Jul. 2005.

WU, S.; QIN, B.; TANG, X.; CUI, T.; YIN, S.; DONG, H.; LIU, Y.; DENG, S.; ZHANG, H.; FENG, G.; XIE, H.; LEI, L. Enzyme-responsive microneedle patch for bacterial infection and accelerated healing of diabetic wounds. **Chemical Engineering Journal**, v. 466, p. 143126, 15 jun. 2023.

XU, Y.; ZHAO, M.; CAO, J.; FANG, T.; ZHANG, J.; ZHEN, Y.; WU, F.; YU, X.; LIU, Y.; LI, J.; WANG, D. Applications and recent advances in transdermal drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 26 Maio 2023.

ZENG, Y.; GAO, Y.; HE, L.; GE, W.; LIU, J.; YU, Y.; XIE, X. Multifunctional polysaccharide composited microneedle for oral ulcers healing. **Materials Today Bio**, v. 22, p. 100782, 1 out. 2023.

ZHANG, P.; DALTON, C.; JULLIEN, G. A. Design and fabrication of MEMS-based microneedle arrays for medical applications. **Microsystem Technologies**, v. 15, n. 7, p. 1073–1082, jul. 2009.

ZHANG, Y.; JIANG, G.; YU, W.; LIU, D.; XU, B. Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. **Materials Science and Engineering C**, v. 85, p. 18–26, 1 abr. 2018.

# BABAÇU: EXPLORANDO SUAS CARACTERÍSTICAS E POTENCIALIDADES

Data de aceite: 01/11/2023

### **Solange Sousa Santos**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Francisco Mayron de Sousa e Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Sara da Silva Lima**

Curso de Farmácia, Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Livio Cesar Cunha Nunes**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

**RESUMO:** Este capítulo explora a biodiversidade e relevância do babaçu (*Attalea speciosa*), uma palmeira oleaginosa, destacando sua distribuição geográfica, características morfológicas

e biológicas, bem como seu papel nas comunidades locais e economia regional. Este estudo também enfoca as propriedades medicinais e terapêuticas do babaçu, evidenciando seu potencial como recurso sustentável, bem como discute práticas de manejo responsável e estratégias para conservação, dado que o desmatamento e a exploração não sustentáveis ameaçam essa espécie. Nessa perspectiva, o conhecimento adquirido sobre o babaçu pode direcionar futuras pesquisas e práticas de conservação, além de beneficiar as comunidades locais que dependem desse recurso.

**PALAVRAS-CHAVE:** Babaçu. *Attalea speciosa*. Extração. Bioatividade.

## BABASSU: EXPLORING ITS CHARACTERISTICS AND POTENTIALITIES

**ABSTRACT:** This chapter explores the biodiversity and significance of the babassu palm (*Attalea speciosa*), an oil-producing palm tree, highlighting its geographical distribution, morphological and biological characteristics, as well as its role in local communities and the regional economy. The study also focuses on the medicinal

and therapeutic properties of babassu, showcasing its potential as a sustainable resource, and discusses responsible management practices and conservation strategies, given that deforestation and unsustainable exploitation pose threats to this species. In this perspective, the knowledge gained about babassu can guide future research and conservation practices, benefiting local communities dependent on this resource.

**KEYWORDS:** Babassu. *Attalea speciosa*. Extraction. Bioactivity.

## 1 | INTRODUÇÃO

O babaçu é uma palmeira nativa do Brasil, com uma presença significativa em vários estados do país, especialmente nas regiões norte e nordeste. Esta espécie é amplamente distribuída ao sul da bacia amazônica, com os estados do Maranhão, Piauí e Tocantins se destacando como as áreas de maior concentração dessas palmeiras. Entre esses estados, o Maranhão se destaca como o local onde o babaçu é encontrado em abundância (Lima *et al.*, 2007).

Da semente de babaçu, é possível extrair um óleo que possui uma coloração amarelo transparente, como também uma composição predominante de ácidos graxos saturados considerado, assim, um óleo não comestível. O coco do babaçu tem em média 7% de amêndoas, das quais são extraídos cerca de 65% de óleo (Paiva *et al.*, 2013). No âmbito estrutural, o fruto do babaçu é composto por quatro partes distintas: epicarpo, endocarpo, amêndoas e mesocarpo, todas com aplicabilidade significativa. O epicarpo, representando 12% do fruto, é sua camada externa, caracterizada por uma estrutura fibrosa e uma tonalidade amarelo-avermelhada. Logo abaixo, encontramos o mesocarpo, que constitui 23% do fruto, apresentando uma textura farinhosa e uma riqueza em amido. Sua coloração varia de branco-amarelada de acordo com o grau de maturação, e possui uma espessura de até 1 cm (Silva *et al.*, 2019).

O endocarpo, responsável por proteger as amêndoas, representa 58% do fruto e é vital na produção de um carvão vegetal de alta qualidade. Sua coloração geralmente é marrom. No centro do fruto, encontram-se as sementes, das quais três a quatro amêndoas estão presentes em cada fruto. É dessas amêndoas que se extrai o óleo vegetal, correspondendo a 7% do fruto. O babaçu, uma palmeira multifuncional, não apenas fornece alimento através de seus frutos, mas também é uma fonte de matéria-prima para a construção de habitações, utilizando os troncos das árvores. Além disso, a extração das sementes oleaginosas resulta em um óleo amplamente utilizado em pesquisas científicas e na indústria de cosméticos (Silva *et al.*, 2019).

No campo da saúde, o babaçu também oferece benefícios significativos. Os produtos derivados dessa planta são frequentemente utilizados na medicina tradicional para tratar diversas condições. O óleo de babaçu, por exemplo, possui propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, sendo empregado no tratamento de problemas dermatológicos e feridas. Além disso, a biomassa do mesocarpo, muitas vezes subutilizada, tem potencial

farmacêutico notável. Pesquisas recentes têm explorado seu uso na fabricação de filmes para cicatrização de feridas, revelando aplicações promissoras na indústria de saúde (Souza *et al.*, 2011; Caselli *et al.*, 2018; Araruna *et al.*, 2021).

Além das aplicações diretas para as comunidades locais, o babaçu desempenha um papel crucial na ecologia das regiões onde é encontrado. A planta contribui para a fertilidade do solo e ajuda na conservação da água, essencial para a manutenção dos ecossistemas circundantes. Além disso, o babaçu é uma peça vital no complexo quebra-cabeça da biodiversidade. Sua presença influencia a diversidade de outras espécies vegetais e animais, criando um ecossistema equilibrado e resiliente (Vinha; Lima, Barbosa, 2014).

A importância econômica dos produtos do babaçu é significativa. Compreender os detalhes dessa importância é condição necessária para delinear instrumentos não apenas para o fortalecimento desta economia, como também para reforçar a conservação dos babaçuais e proporcionar melhores condições de vida para as comunidades agroextrativistas. Os materiais derivados do babaçu que foram estudados nessa técnica de adsorção foram: carvão ativado, epicarpo e mesocarpo (naturais e/ou modificados) (Porro, 2019; Araújo Junior; Dmitruk; Moura, 2019).

Nesse sentido, este capítulo tem como objetivo explorar a biodiversidade e a relevância do babaçu (*Attalea speciosa*), abrangendo sua distribuição geográfica, características morfológicas e biológicas, seu papel nas comunidades locais e na economia regional, além de destacar suas propriedades medicinais e terapêuticas, enfatizando seu potencial como recurso sustentável e a necessidade de práticas de manejo responsável.

## 2 | BABAÇU

O termo “Babaçu” é usado para descrever uma categoria de palmeiras oleaginosas que pertencem à família *Palmae* e são parte dos gêneros *Orbignya* e *Attalea*. Essas palmeiras são notáveis não apenas por sua diversidade, mas também por sua importância nas palmeiras brasileiras (Zylbersztajn *et al.*, 2000; Santos, 2008). Nesse contexto, o babaçu (*Attalea speciosa*), Figura 1, se destaca por sua notável variação morfológica e seu significativo valor econômico (González-Pérez *et al.*, 2012).

Figura 1 – Palmeira do babaçu.



Fonte: Arquivo pessoal.

A *Attalea speciosa*, pertencente à família botânica *Arecaceae*, é uma espécie amplamente distribuída em vários países da América Latina, ocupando extensas regiões no Brasil, na Bolívia e no Suriname (Zylbersztajn *et al.*, 2000). No Brasil é amplamente encontrada nas regiões norte e nordeste, sendo denominada como “babaçu”. Estas áreas de plantação de babaçu abrangem aproximadamente 196 mil quilômetros quadrados, com uma concentração significativa nos estados do Maranhão, Tocantins e Piauí, na região conhecida como Mata dos Cocais, caracterizada pela transição entre os biomas da Caatinga, Cerrado e Amazônia (Santos *et al.*, 2020).

Para além dessas localidades mencionadas, o babaçu também prospera em outras regiões geograficamente mais delimitadas, tais como a Chapada do Araripe no Ceará e o Vale do Catimbau em Pernambuco (Braga, 1976; Rufino *et al.*, 2008). Essa extensa área de ocorrência sublinha a notoriedade do babaçu em diferentes regiões do Brasil.

Nas regiões tropicais úmidas, a exemplo da Amazônia, e em áreas previamente impactadas pelo desmatamento, as palmeiras em questão podem demonstrar uma notável capacidade de adaptação, proliferando em larga escala, particularmente quando seu potencial econômico é reconhecido e incentivado (Moussa; Kahn, 1997; Anderson, 1988; Santos, 2020).

Nesses locais, a exploração do babaçu desempenha um papel de grande importância social e econômica, sendo explorada por meio do extrativismo, uma atividade predominantemente realizada por mulheres, conhecidas como “quebradeiras de coco babaçu” (González-Pérez *et al.*, 2012). Esse contexto ressalta a significativa interação entre as palmeiras de babaçu, as comunidades locais e a economia regional nas áreas tropicais.

Em suma, o babaçu, desempenha um papel notável nas regiões tropicais do Brasil, demonstrando uma incrível adaptabilidade em diversas áreas, bem como sua distribuição geográfica ampla e a sua significativa importância econômica e social são evidências claras de seu destaque na flora brasileira. Nesse sentido, na próxima seção, exploraremos mais a fundo as características morfológicas e biológicas dessa espécie.

### 3 | CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS E BIOLÓGICAS

O *Attalea speciosa* é uma planta perene, o que significa que vive por muitos anos, além disso, seu desenvolvimento é relativamente lento, especialmente nos estágios iniciais. O ciclo de crescimento da palmeira do babaçu é marcado por três distintos estágios. O primeiro estágio é composto pelas pindobas, durante o qual a palmeira apresenta até três folhas definitivas. O segundo estágio, conhecido como palmitreiro, é caracterizado pela presença do palmito, que surge quase ao nível do solo. O terceiro estágio indica que o caule da palmeira já está plenamente formado. Esse processo de desenvolvimento é gradual, levando a planta a iniciar sua produção após 10 a 12 anos, atingindo a maturidade produtiva entre 15 a 20 anos e, em média, tendo uma vida útil de 35 anos (Frazão, 1992; MAPA, 2012).

A reprodução desta espécie ocorre geralmente no período seco, com queda dos frutos ocorrendo na estação chuvosa. Em áreas mais abertas, a dispersão pode se dar através da água, impulsionada por correntezas, que transportam os frutos por certas distâncias. Já a dispersão dos frutos do babaçu por meio de animais ocorre em ecossistemas florestais, com destaque para a contribuição das pacas (*Agouti pacas*) e cutias (*Dasyprocta punctata*). Em áreas mais abertas, a dispersão pode se dar através da água, impulsionada por correntezas, que transportam os frutos por certas distâncias. Adicionalmente, a participação humana na disseminação dos frutos de babaçu é notável, muitas vezes ocorrendo de forma acidental durante a coleta e o transporte desses frutos (Araújo *et al.*, 1996; Camillo; Oliveira; Oliveira, 2022).

Nesse contexto, ela é uma palmeira imponente que pode atingir alturas impressionantes de até 30 metros. A coroa contém 10-25 folhas eretas e a bainha das folhas varia de 40-120cm em comprimento. Suas folhas são igualmente notáveis, grandes e penadas, dispostas em forma de leque, com cada podendo alcançar até 5 metros de comprimento e compostas com cerca de 300-400 folíolos. As flores do babaçu são pequenas

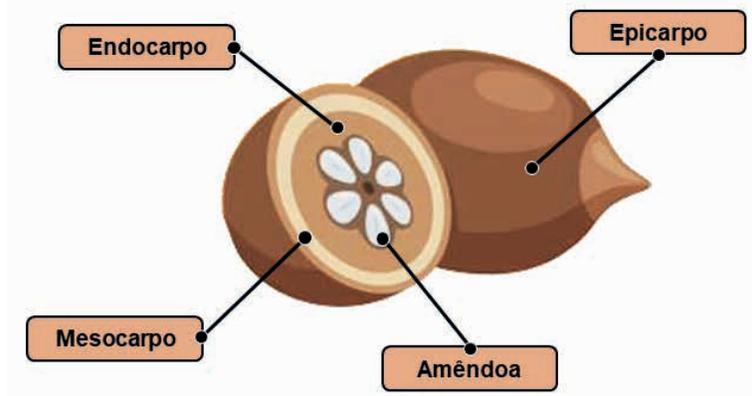
e amareladas, agrupadas em grandes inflorescências ramificadas. A inflorescência apresenta uma característica androdioica, com a possibilidade de ser exclusivamente estaminada (masculina) ou andrógina (com estames e pistilos juntos), emergindo na axila de cada folha. Essa inflorescência é envolta por uma bráctea rígida, que se abre nas laterais de sua extremidade inferior, permitindo a liberação da estrutura floral (Henderson *et al.*, 1995; Pinheiro, 2022).

O fruto da palmeira é o coco babaçu, este exibe uma diversidade de formatos que vão desde elípticos até oblongos, medindo entre 6-13cm de comprimento e 4-10cm de largura, com peso variando de 40 a 440g (peso seco), sendo revestidos por uma casca dura e fibrosa, e cada um abriga uma valiosa amêndoa oleaginosa, essencial na produção do óleo de babaçu. Em uma única safra, podem ser colhidos de 3 a 5 cachos, e cada cacho pode conter de 300 a 500 cocos. O período de florescimento da planta ocorre entre janeiro e abril, enquanto a colheita dos frutos ocorre entre agosto e dezembro, variando de acordo com as condições naturais da região. É válido ressaltar que estes são altamente valorizados, tanto pela população humana quanto pela fauna silvestre local (Henderson *et al.*, 1995; Lorenzi, 2010).

O fruto do babaçu é amplamente explorado, servindo como fonte vital de energia, alimento e medicamento para as comunidades locais. Além disso, oferece diversas possibilidades de uso, como biomassa para briquetagem ou produção de carvão vegetal, bem como o óleo da amêndoa é aproveitado na produção de fármacos, cosméticos e biocombustíveis (Souza *et al.*, 2011; Caselli *et al.*, 2018).

O coco babaçu, ilustrado na Figura 2, é subdividido em diferentes partes: o epicarpo, que compreende aproximadamente 11-13% do fruto, o mesocarpo com 20-23%, o endocarpo abrangendo a maior parte, com 57-63%, e, por fim, as amêndoas, correspondendo a cerca de 7-9% do fruto (Vinhal, Lima, Barbosa, 2014).

Figura 2 – Componentes do coco babaçu observados por meio de um corte transversal.



Fonte: Elaborada pelos autores.

O mesocarpo, com uma espessura que varia entre 2-12mm, é seco, enquanto o endocarpo apresenta rigidez e possui um diâmetro que oscila entre 35-75mm, contendo de 3-6 sementes de formato oval a elíptico (raramente 1 ou 2, ou mais do que 6, até 11). Cada semente possui dimensões de 3-6cm de comprimento e é caracterizada por um endosperma branco e oleaginoso, além de um embrião diminuto de tonalidade creme-esbranquiçada (Vinhai, Lima, Barbosa, 2014; Araruna *et al.*, 2021).

Desse modo, o mesocarpo é camada intermediária que possui alto teor de amido, sendo uma biomassa, muitas vezes, subutilizada pela indústria, sendo mais usado como suplemento alimentar devido à alta concentração de carboidratos e minerais e dentre as suas diversas propriedades o uso como adjuvante farmacêutico e elaboração de filmes a partir do polissacarídeo como matéria prima para fabricação de biofilmes contendo *Aloe Vera* para tratamento de cicatrização de feridas (Araruna *et al.*, 2021)

Entretanto, é importante ressaltar que o principal produto obtido do coco babaçu é o óleo da amêndoa, representando 65% de seu peso total. Esse óleo é um subproduto essencial na fabricação de sabão, glicerina e óleo comestível, sendo posteriormente transformado em margarina. Além disso, a planta oferece uma torta que é utilizada na produção de ração animal (Albiero *et al.*, 2007).

O desmatamento e a exploração não sustentáveis representam ameaças significativas para o *Attalea speciosa*. Embora não haja dados atualizados disponíveis sobre a situação dos babaçuais no Brasil, observações de campo indicam uma significativa devastação em diversas regiões, embora haja relatos de expansão em algumas áreas. Estimativas apontam que, ao longo da última década, uma extensão aproximada de 2.000.000 hectares de babaçuais tenha sido degradada. Ao considerar os dados de produção de amêndoas no estado do Maranhão no ano de 2000, constatou-se uma redução média de 15% nas áreas de babaçuais naquela época, e as projeções atuais indicam um aumento substancial nessa estimativa, aproximando-se de 25% (IBGE, 2000; Pinheiro, 2022).

A conservação dessa espécie é essencial para preservar a biodiversidade das regiões onde ela é encontrada, bem como para garantir a subsistência das comunidades que dependem dela para seu sustento. Essas características morfológicas, ciclo de vida e ecologia tornam essa espécie botânica fascinante e de grande importância para o meio ambiente e as comunidades que compartilham seu habitat.

## 4 | CULTIVO, EXTRAÇÃO E MANEJO SUSTENTÁVEL

O babaçu apresenta potencial ecológico, econômico e social para as comunidades tradicionais. Assim, existem duas formas de exploração dos babaçuais, uma delas feita pelos fazendeiros, que eliminam toda a vegetação nativa para o uso de pastagens, e outra pelos agricultores, que utilizam o solo para cultivo de lavouras alimentares, através do método de queimadas, destruindo assim a plantação em seus diversos estágios de

desenvolvimento, o que acaba causando prejuízo ao solo, deixando a terra improdutivo a médio e longo prazos, o que, por consequência, torna rotineiro o uso de lavoura itinerante, uma prática de plantio temporário (Lemos; Souza, 2018).

O extrativismo consiste em uma prática antiga utilizada pelas comunidades primitivas, que necessitavam dos recursos naturais para subsistência. Então, define-se como extrativismo toda obtenção de recursos naturais para garantir produtos minerais, animais e vegetais. O extrativismo pode ser inserido como atividade capaz de gerar emprego e renda, e pode contribuir para a preservação da natureza, quando utilizado de maneira sustentável (Caselli *et al.*, 2018).

As comunidades tradicionais, a exemplo das quebradeiras de coco babaçu, que são mulheres agroextrativistas, se dedicam à coleta e ao aproveitamento do babaçu. Essas comunidades, além do viés econômico e social, mantêm o contato sustentável com meio ambiente. Essas mulheres praticam a agricultura familiar e pecuária como atividades de subsistência. A conservação dos babaçuais é produto de legitimação de identidade cultural de criar, fazer e viver das mulheres quebradeiras de coco babaçu, que se apropriam dos recursos naturais de forma sustentável visando, além da geração de renda, a preservação de natureza (Nunes, 2020).

O aproveitamento sustentável é uma possibilidade importante de todo o produto do babaçu, considerando que cada palmeira produz até seis cachos de frutos por temporada, assim sendo aproveitado todos os seus recursos naturais, desde o caule, através de madeira para construção de casas, as palhas, que são usadas como telhado e para produção de utensílios e lenha, até o coco, que é usado para produção do amido, óleo, farinha proteica de amêndoa como produtos alimentícios. Inclui-se ainda na lista de recursos o mesocarpo do babaçu, que possui alta densidade energética, sendo considerado uma fonte de produção de energia renovável devido à sua composição fibrosa e de fácil armazenamento, sendo possível a extração de produtos com múltiplas utilidades, tais como carvão, que possui grande potencial energético, contribuindo para substituição do carvão de origem vegetal, que por sua vez contribui para preservação das espécies vegetais (Carvalho *et al.* 2020).

O manejo do babaçu é realizado em cinco fases: a pré-coleta, coleta, pós coleta, manutenção e monitoramento. A fase de pré-coleta consiste no mapeamento de área e sua caracterização, assim como verificação dos tratamentos silviculturais, o acesso a estradas e passagens, isso define uma melhor palmeira em função de sua produtividade. Pode ser utilizado mapeamento dos babaçuais com colaboração de desenho (croqui) bem elaborado e detalhado do local de manejo, pode utiliza-se também aparelhos receptores como GPS para facilitar o mapeamento de área e ainda o inventário florestal amostral (IFA) que faz as estimativas do potencial produtivo de área. Para realizar a coleta é necessário técnica adequada e instrumentos específicos para retirada das partes de palmeira, frisa-se a importância de equipamentos de proteção individual (Oliveira, 2023).

Quando os cocos são transportados para o local de beneficiamento, a qualidade é sempre verificada. Os babaçuais são mantidos e preservados por meio de métodos de preservação da silvicultura. O surgimento de regeneração natural e o crescimento de nova produção por área de amostragem são monitorados durante a fase de monitoramento (Oliveira, 2023). No entanto, um grande desafio para uma expansão sustentável da cadeia produtiva do babaçu é a compreensão das oportunidades de mercado, a gestão e uma organização comunitária, bem como o processo de produção enfrentado pelas cooperativas e associações de famílias extrativistas e pelas declarações de pequenos produtores (Caselli *et al.*, 2018).

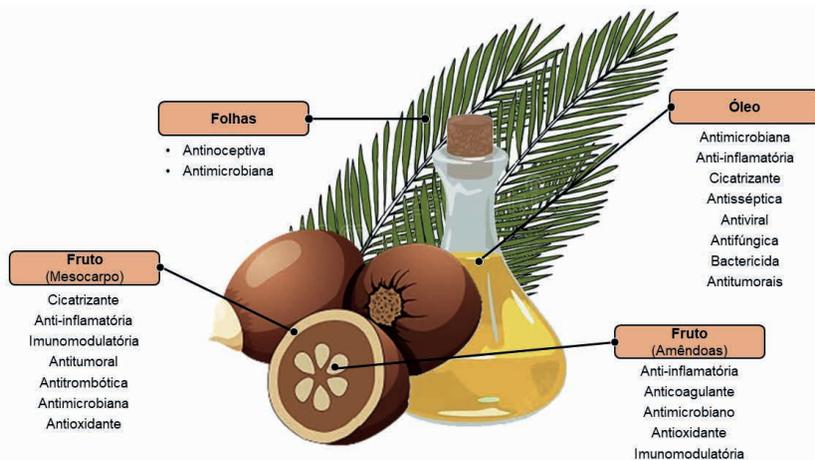
Desse modo, pelo conhecimento popular do babaçu destaca-se suas diversas propriedades medicinais, sendo que não há evidências científicas sobre toxicidade do babaçu observadas em estudo *in vivo*. Nesse contexto, devido a importância etnofarmacológica em 2009 o babaçu foi inserido na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Silva *et al.*, 2012; Barroqueiro *et al.*, 2016; Santos, 2020, Araruna *et al.*, 2021).

## 5 | BIOATIVIDADES E APLICAÇÕES DO BABAÇU

O babaçu além de desempenhar um papel essencial na indústria, possui também uma rica tradição na medicina popular. Ao longo dos séculos, produtos derivados, como a polpa e os resíduos da planta, têm sido utilizados para tratar condições como gastrite e auxiliar na cicatrização de feridas, conforme observado por (Carvalho *et al.*, 2011).

Além desses usos tradicionais, estudos farmacológicos revelaram diversas propriedades medicinais do babaçu. Pesquisas indicaram sua atividade antitireoidiana (Gaitan *et al.*, 1991), antitrombótica (Azevedo *et al.*, 2007), antifúngica (Caetano *et al.*, 2002), antimicrobiana (Guerra *et al.*, 2011a), sua capacidade como adjuvante nas respostas imunes (Guerra *et al.*, 2011b) e seu potencial como imunomodulador (Freitas Junior *et al.*, 2013). A Figura 3 apresenta uma análise das atividades terapêuticas associadas a diferentes partes da planta, destacando suas notáveis propriedades medicinais. Nas folhas, observa-se uma ação antinocepsiva, contribuindo para o alívio da dor, e atividade antimicrobiana, fornecendo uma defesa natural contra microrganismos patogênicos.

Figura 3 - Exploração das propriedades terapêuticas do babaçu.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Essas descobertas científicas solidificam o babaçu como uma importante fonte de compostos medicinais valiosos, consolidando seu papel tanto na medicina tradicional quanto na pesquisa farmacológica moderna. É importante enfatizar que nenhuma toxicidade do babaçu foi observada em estudos *in vivo*, o que demonstra a segurança no seu uso (Silva *et al.*, 2012; Barroqueiro *et al.*, 2016).

Dentre as partes que compõe o coco babaçu o mesocarpo tem grande potencial farmacológico devido a existência de seus compostos fenólicos, flavonoides e atividade antioxidante. Assim, as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas do mesocarpo de babaçu foram comprovadas experimentalmente através do uso de um extrato de clorofórmio dos frutos secos este efeito pode estar relacionado aos triterpenos presentes em *Orbignya phalerata* (García *et al.*, 1995; Silva; Parente, 2001). Além disso, outros compostos foram identificados no babaçu, incluindo taninos, açúcares, saponinas e compostos esteroides (Bandeira *et al.*, 1986). Estas descobertas destacam a riqueza química do babaçu e seu potencial terapêutico no tratamento de condições inflamatórias e de dor.

Estudos pré-clínicos revelaram que o mesocarpo do babaçu possui notáveis propriedades terapêuticas. Este componente demonstrou atividades antitumorais, anti-inflamatórias e propriedades antimicrobianas. Além disso, na medicina popular, o mesocarpo é empregado no tratamento de diversas condições, incluindo dismenorria, constipação, obesidade, reumatismo e várias doenças, como leucemia, doenças venosas, úlceras, colite, artrite e doenças infecciosas. Esses usos tradicionais destacam a versatilidade e a importância terapêutica do babaçu na prática médica e na vida das comunidades locais (Barroqueiro *et al.*, 2011).

Outro estudo pré-clínico reforça o efeito terapêutico dos extratos do mesocarpo babaçu através de sua atividade biológica. Foi identificado metabólitos tais como ácidos

fenólicos além de triterpenos, triterpenos glicosilados, taninos, açúcares, saponinas e esteroides. Estudos *in vitro* mostra a atividade antimicrobiana eficaz contra as bactérias Gram-positivas *E. faecalis*, *S. aureus* e MRSA. No entanto, nenhuma atividade foi observada contra *E. coli* e *P. aeruginosa*, o que indica uma ação antibacteriana seletiva e específica do extrato do mesocarpo do babaçu (Barroqueiro *et al.*, 2016).

Ainda sobre o mesocarpo do fruto, em estudo realizado com um protocolo ecológico de extração de compostos bioativos por extração assistida, utilizando etanol de qualidade alimentar como solvente, revelou maiores quantidades de polifenóis no mesocarpo do babaçu. Esses polifenóis mostraram potencial antioxidante e antimicrobiano. Além disso, o uso da nanotecnologia evidenciou atividade antimicrobiana contra bactérias gram-negativas. Portanto, os extratos do mesocarpo de babaçu apresentam promissoras propriedades antioxidantes naturais, podendo ter aplicações específicas na saúde humana ou na indústria alimentícia para melhorar a estabilidade dos alimentos, eliminando radicais livres ou quelando íons metálicos (Lima *et al.*, 2023).

Também foi evidenciados os benefícios do babaçu no tratamento de problemas digestivos, como úlceras gástricas, em experimentos com ratos. Comparativamente aos medicamentos já existentes para proteção gastrointestinal, o uso do babaçu demonstrou eficácia na prevenção de lesões gástricas. Além disso, os extratos de babaçu mostraram-se capazes de prevenir a hiperemia da mucosa estudada, indicando claramente a capacidade terapêutica desses extratos na proteção do sistema digestivo. Esses resultados promissores reforçam a importância contínua da pesquisa sobre o babaçu e seus potenciais benefícios para a saúde humana (Torres *et al.*, 2018).

Outra atividade descrita foi o processo de cicatrização de feridas induzidas na bexiga de ratos (Ferreira *et al.*, 2006) e na cicatrização de feridas cutâneas (Amorim *et al.*, 2006). No estudo de Batista (2006), foi demonstrado que a administração intraperitoneal de 50 mg/kg do extrato aquoso do mesocarpo em ratos favoreceu a coaptação completa das bordas da cicatriz gástrica. Esse efeito foi observado quando comparado ao grupo controle, durante a eutanásia realizada no sétimo dia do período pós-operatório.

Estudo etnofarmacológico do babaçu em comunidades quebraadeiras de coco do Maranhão evidenciou que o óleo, resíduo e mesocarpo são usados para o tratamento de doenças inflamatórias digestivas, assim para tratamento de vulvovaginites, bem como no tratamento de reumatismo, úlceras e doenças inflamatórias. Além disso, observou-se o destaque da utilização na construção, artesanato e alimentação. Dentre as propriedades terapêuticas do babaçu as diversas partes da planta possuem potencial biotecnológico na fabricação de biocombustível, cosmético, alimentício. A farinha do mesocarpo tem propriedades medicinal para gastrite, cicatrização de feridas, leucorréia e inflamação tanto usados na forma tópica ou oral (Rufino *et al.*, 2008; Campos *et al.*, 2013; Scheibe *et al.*, 2016; Paixão *et al.*, 2019).

As amêndoas revelam uma gama impressionante de propriedades benéficas para a saúde. Além de sua ação anti-inflamatória, que pode ser valiosa no tratamento de diversas condições inflamatórias, elas também demonstram ser anticoagulantes, contribuindo para a prevenção de coágulos sanguíneos. Além disso, as amêndoas apresentam atividade antimicrobiana, combatendo eficazmente microrganismos prejudiciais, e são ricas em antioxidantes, fornecendo uma defesa celular contra o estresse oxidativo. Além disso, esses frutos têm um papel fundamental na modulação do sistema imunológico, fortalecendo as defesas naturais do corpo (Santos, 2020).

O potencial terapêutico da nanotecnologia no contexto do babaçu também foi explorado. Dois nanosistemas distintos, as nanopartículas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) e os nanossistemas de argila contendo óleo de babaçu (BBS), demonstraram efeitos antiproliferativos apoptóticos em culturas primárias de células e tecidos da hiperplasia prostática benigna. Embora esses resultados sejam promissores, são necessárias mais pesquisas para confirmar a eficácia terapêutica dessas abordagens inovadoras, representando uma nova e potencialmente eficaz terapia para essa condição (Sousa *et al.*, 2013).

Além disso, a nanoemulsão de óleo de babaçu foi estudada quanto às suas propriedades físico-químicas e terapêuticas. Essa nanoemulsão, caracterizada por baixa polidispersidade e estabilidade cinética, revelou-se um antioxidante eficaz. O óleo de babaçu, rico em ácidos graxos saturados como cáprico, caprílico, láurico, mirístico, palmítico, oleico, esteárico e linoleico, contribuiu para essas propriedades. Além de suas atividades antioxidantes e citotóxicas, as nanoemulsões de óleo de babaçu possuem potencial para aplicações futuras na indústria de alimentos e fitoterápicos (Santos *et al.*, 2020; Machado, Chaves, Antoniassi, 2023; Louzeiro *et al.*, 2023).

Avaliações *in vivo* reforçaram as propriedades benéficas do óleo de babaçu. Foi observado que o óleo possui potencial de cicatrização de feridas em modelos com talas de espessura total, promovendo o aumento do número de fibroblastos, vasos sanguíneos e deposição de colágeno nas feridas. Além disso, demonstrou efeito anti-inflamatório em um modelo de edema crônico de orelha, reduzindo a espessura da orelha, a hiperplasia epidérmica e a atividade da mieloperoxidase. Essas descobertas corroboram a utilização do óleo de babaçu na medicina popular como remédio para o tratamento de feridas na pele (Santos *et al.*, 2020). Outras propriedades atribuídas ao óleo extraído do babaçu são, anti-inflamatória, cicatrizante, antisséptica, antiviral, antifúngica, bactericida e antitumorais (Gumiero, 2011).

Estudos revelaram que os ácidos graxos saturados de cadeia média, como o ácido láurico, desempenham um papel crucial na atividade antimicrobiana tanto do leite humano quanto do bovino, sendo capazes de inativar tanto bactérias gram-negativas quanto gram-positivas. Além disso, esses ácidos graxos demonstram atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, bem como propriedades antitumorais (Ferreira *et al.*, 2012; Santos, 2019; Dian *et al.*, 2020; Andrade, 2023).

Em estudos com camundongos, foi observado que o ácido láurico estimula a imunidade adaptativa, promovendo a proliferação de linfócitos B e a produção de anticorpos auto-reativos. O ácido láurico também encontrou aplicação na indústria de cosméticos devido às suas propriedades bactericidas, antivirais e antifúngicas. Além de suas notáveis propriedades antimicrobianas *in vitro* contra bactérias cutâneas comuns o ácido láurico também é benéfico em formulações capilares. Ele auxilia na reposição lipídica e na melhoria da elasticidade dos capilares, tornando-se um ingrediente valioso em produtos para cuidados com o cabelo (Santos, 2013).

## 6 | ATTAL® - PROJETO DE EMPREENDEDORISMO SOCIAL DA CADEIA PRODUTIVA DO BABAÇU

O projeto emerge como uma iniciativa de empreendedorismo social, concebida pela Universidade Federal do Piauí, com o propósito fundamental de ampliar oportunidades de trabalho e elevar a renda das Comunidades das quebradeiras de coco babaçu. Assim, este empreendimento social visa proporcionar uma significativa melhoria de vida para estas famílias resilientes. O produto resultante, Attal®, representa a expressão vibrante de todos os derivados dessa notável iniciativa. O desenvolvimento do projeto se desdobra em quatro fases estratégicas:

1. **Análise de Cadeia Produtiva:** O estágio inicial consistiu em uma imersão minuciosa no contexto das Comunidades das quebradeiras de coco no Piauí, visando compreender suas necessidades e desafios. Esta etapa culminou na elaboração de uma tese de doutoramento, evidenciando o comprometimento sério e profundo com a transformação social.
2. **Infraestrutura Sólida:** A construção de uma infraestrutura robusta, equipada com máquinas e equipamentos modernos (Figura 4), foi empreendida para aprimorar as condições de trabalho. Esta etapa não apenas otimizou a produção, mas também melhorou as condições laborais, impulsionando, assim, a produtividade das comunidades envolvidas.

Figura 4 – Infraestrutura obtidas para as quebradeiras de coco a partir do desenvolvimento do projeto.



Fonte: Arquivo pessoal.

3. **Inovação em Produtos:** Uma jornada de pesquisa e desenvolvimento foi empreendida para criar produtos excepcionais à base de óleo extra virgem, reconhecidos por suas propriedades aromáticas distintas, conforme pode apresentado na Figura 5. Esta iniciativa elevou o valor agregado das matérias-primas colhidas pelas dedicadas quebraadeiras de coco, proporcionando um aumento significativo na renda dessas famílias.

Figura 5 – Produtos desenvolvidos a partir da matéria prima do babaçu.



Fonte: Arquivo pessoal.

4. **Modelo de Negócio:** O projeto adotou um modelo de negócio baseado no conceito de Assinante Social, caracterizado como Pessoa Física ou Jurídica que apoia a iniciativa com doações financeiras convertidas em “cocos”, a moeda social, que pode ser trocada por produtos do catálogo disponível nas redes sociais. Este modelo proporciona uma forma sustentável de apoio financeiro às comunidades.

Com uma fase inicial marcada por notáveis conquistas, o projeto Attal® direciona seu foco para horizontes mais abrangentes, concentrando-se no desenvolvimento de uma variedade ampla de produtos, com destaque para higiene/cosméticos, alimentos e biojoias. Essa visão inovadora visa impulsionar, de maneira sustentável, a renda das famílias envolvidas.

Desde o início, o projeto conta com o apoio decisivo da então Senadora Regina Silva, uma defensora incansável do potencial transformador da iniciativa. Sua emenda de bancada foi fundamental para iniciar o processo de transformação. Com esse suporte, o trabalho árduo foi iniciado, desde o mapeamento minucioso das Comunidades das

quebradeiras de coco no Estado do Piauí até a criação de uma infraestrutura sólida, equipada com máquinas modernas que trouxeram conforto e facilidade à produção, impulsionando a produtividade dessas mulheres. Nesse contexto, mais informações, de forma detalhada sobre o projeto e a trajetória da Attal® podem ser encontradas em sua página oficial no Instagram: @attalprodutosbabacu.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O babaçu apresenta-se como uma planta multifacetada, sua capacidade de adaptação e ampla distribuição geográfica destacam-no como um recurso essencial em várias regiões tropicais do país. Além disso, suas propriedades medicinais e farmacológicas abrem portas para aplicações terapêuticas variadas, contribuindo não apenas para a saúde humana, mas também para a preservação do meio ambiente e para o sustento das comunidades locais. Assim, a extração do babaçu, conduzida em grande parte por “quebradeiras de coco babaçu,” assume um papel fundamental na economia regional, estabelecendo uma ligação essencial entre as palmeiras de babaçu, as comunidades locais e a economia das regiões tropicais.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

## REFERÊNCIAS

ALBIERO, D.; MACIEL, A. J. D. S.; LOPES, A. C.; MELLO, C. A.; GAMERO, C. A. Proposta de uma máquina para colheita mecanizada de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.) para a agricultura familiar. **Acta Amazonica**, v. 37, n. 3, p. 337–346, 2007.

AMORIM, E.; MATIAS, J. E. F.; CÉZAR, J.; COELHO, U.; CARLOS, A.; CAMPOS, L.; STAHLKE, H. J.; RUFINO, J.; TIMI, R.; CARLOS DE ALMEIDA ROCHA, L.; TEREZA, A.; MOREIRA, R.; RISPOLI, D. Z.; FERREIRA, L. M. Efeito do uso tópico do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização de feridas cutâneas: estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, n. suppl 2, p. 67–76, 2006.

ANDERSON, A. B. Use and management of native forests dominated by açai palm (*Euterpe oleracea* Mart.) in the Amazon estuary. **Advances in Economic Botany**, v. 6, p. 144-154, 1988.

ANDRADE, A. G. S. **Ação imunomoduladora dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento de pacientes com câncer**: uma revisão de literatura. 2023. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2021.

ARARUNA, F. O. S.; ARARUNA, F. B.; PEREIRA, L. P. L. A.; BRITO, M. C. A.; GOMES, P. D. B.; SANTOS, D. C. P.; FIRMO, W. C. A.; Rocha, A. A.; RODRIGUES, K. A. F.; SANTANA, A. A.; NUNES, L. C. C.; COUTINHO, D. F. Desenvolvimento e caracterização de filmes curativos à base de mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng e extrato glicólico de *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Research, Society and Development**, v. 10, p. 1-15, 2021.

ARAÚJO JUNIOR, M. E. DE.; DMITRUK, E. J.; MOURA, J. C. DA C. A lei do babaçu livre: uma estratégia para a regulamentação e a proteção da atividade das quebradeiras de coco no estado do Maranhão. **Sequência (Florianópolis)**, n. 68, p. 129, 2014.

ARAÚJO, E.C.E.; MENDES, A.M.C.; RIBEIRO, F E. Comportamento fenológico do babaçu (*Orhignya phalerata* Mart.) em três tipos de solos do Piauí. Teresina, EMBRAPA CPAMN. **Boletim de Pesquisa**, v. 15, 1996.

AZEVEDO, A.P.S.; FARIAS, J.C; COSTA, G.C.; FERREIRA, S.C.P.; ARAGÃO-FILHO, W.C.; SOUSA, P.R.A.; PINHEIRO, M.T.; MACIEL, M.G.C.; SILVA, L.A.; LOPES, A.S.; BARROQUEIRO, E.S.B.; BORGES, M.O.R.; GUERRA, R.N.M.; NASCIMENTO, F.R.F. Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. **Journal Ethnopharmacology**, v. 111, p. 155-159, 2007.

BANDEIRA, M. A. M.; MATOS, M. E. O.; MATOS, F. J. A.; MAIA, M. B. S. Contribuição ao estudo químico do coco babaçu. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 1, p. 27-28, 1986.

BARROQUEIRO, E. S. B.; BARROQUEIRO, F. S. B.; PINHEIRO, M. T.; MACIEL, M. C. G.; BARCELLOS, P. S.; SILVA, L. A.; LOPES, A. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; GUERRA, R. N. M. Evaluation of acute toxicity of babassu mesocarp in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n. 4, p. 710-714, 2011.

BARROQUEIRO, E. S. B.; PRADO, D. S.; BARCELLOS, P. S.; SILVA, T. A.; PEREIRA, W. S.; SILVA, L. A.; MACIEL, M. C. G.; BARROQUEIRO, R. B.; NASCIMENTO, F. R. F.; GONÇALVES, A. G.; GUERRA, R. N. M. Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016.

BATISTA, C. P. *et al.* Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 21, supl. 3, p. 26-321, 2006.

BRAGA, R. **Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará**. 3ed. Mossoró, Coleção Morossoense, 1976.

CAETANO, N.; SARAIVA, A.; PEREIRA, R.; CARVALHO, D.; PIMENTEL, M.C.B.; MAIA MBS. Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p 132-135, 2002.

CAMILLO, J.; OLIVEIRA, M. S. P.; OLIVEIRA, M. S. P. de. **Espécies oleaginosas nativas da região Norte**. In: CORADIN, L.; CAMILLO, J.; VIEIRA, I. C. G. (Org.). *Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: Plantas para o futuro - Região Norte*. 1 ed. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente - MMA, 2022, v. 1, p. 1121-1124.

CAMPELLO, M. H. A. B. **Elaboração de biscoito tipo cookie com ingredientes da biodiversidade brasileira**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

- CAMPOS, J. L. de A. **Etnoecologia e ecologia populacional da palmeira babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng) (Arecaceae) na região do Araripe, Nordeste do Brasil.** 2013. 97 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ecologia) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2019.
- CARVALHO, I. M. C. M. M.; MELO CAVALCANTE, A. A. C.; DANTAS, A. F.; PEREIRA, D. L. A.; COSTA ROCHA, F. C.; ANDRADE, T. J. A. S.; DA SILVA, J. Genotoxicity of sodium metabisulfite in mouse tissues evaluated by the comet assay and the micronucleus test. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 720, n. 1–2, p. 58–61, 2011.
- CASELLI, F. de T. R.; RIBEIRO, R. D. de V.; LOPES, J. B.; ALMEIDA NETO, J. R. de. *Extrativismo, sustentabilidade e inclusão social das Quebradeiras de Babaçu no Meio Norte do Piauí (Paper 384).* **Papers do NAEA**, v. 1, n. 1, 2018.
- CASTRO, G. C.; CAMPELO, J. E. G.; SANTOS, G. M.; SARMENTO, J. L. R.; CARVALHO, M. D. F.; CARVALHO, C. M. R. G. de. Aproveitamento integral do coco babaçu como estratégia de educação e desenvolvimento social sustentável. **Extensão em Foco**, n. 21, p. 156-164, 2020.
- DIAN, P. H. M.; JOPERT, P. E. R.; KOZUSNY-ANDREANI, D. I.; SOARES, V. E.; BELO, M. A. A.; MELO, G. M. P.; PACHECO, M. D. Atividade antimicrobiana de ácidos orgânicos com e sem extrato vegetal no controle *in vitro* de *Escherichia coli* e *Salmonella Typhi*. **Ars Veterinaria, Jaboticabal**, v. 36, n. 4, 236-241, 2020.
- FERREIRA, E. D. C.; MATIAS, J. E. F.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA FILHO, R.; ROCHA, L. C. D. A.; TIMI, J. R. R.; SADO, H. N.; SAKAMOTO, D. G.; TOLAZZI, A. R. D.; SOARES FILHO, M. D. P. Análise da cicatrização da bexiga com o uso do extrato aquoso da *Orbignya phalerata* (babaçu): estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, n. SUPPL.3, p. 33–39, 2006.
- FERREIRA, A. M.; SOUZA, B. M. V.; RIGOTTI, M. A.; LOUREIRO, M. R. D. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 3, p. 752–760, 2012.
- FRAZÃO, J. M. F. **Alternativas econômicas para agricultura familiar em áreas de ecossistemas de babaçuais.** Relatório Técnico. Governo do Estado do Maranhão, São Luís, 2001. 120 p.
- FREITAS JUNIOR, L.M; RIBEIRO, M.N.S.; AMARAL, F.M.N; NASCIMENTO, F.R.F. Processo de obtenção de extrato seco padronizado de mesocarpo fresco de *Orbignya phalerata* Mart. (babaçu) com atividade imunomodulatória. **Br. Patent PI 1020130053414**. 2013.
- GAITAN, E.; COOKSEY, R. C.; LEGAN, J.; LINDSAY, R. H.; MEDEIROS NETO, G. A. Antithyroid effects in vivo of babassu and mandioca: a staple food in endemic goiter areas of Brazil. **Progress in Thyroid Research: Proceedings**, 1991.
- GARCÍA, S.; HEINZEN, H.; HUBBUCH, C.; MARTÍNEZ, R.; VRIES, X. de; MOYNA, P. Triterpene methyl ethers from Palmae epicuticular waxes. **Phytochemistry**, v. 39, n. 6, p. 1381-1382, 1995.
- GONZÁLEZ-PÉREZ, S. E.; COELHO-FERREIRA, M.; ROBERT, P. de; GARCÉS, C. L. L. Conhecimento e usos do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. e *Attalea eichleri* (Drude) A. J. Hend.) entre os Mebêngôkre-Kayapó da Terra Indígena Las Casas, estado do Pará, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v. 26, n. 2, p. 295–308, 2012.

GUERRA, R. N. M.; BARROQUEIRO, E. S. B. Composições farmacêuticas, processo de obtenção de composições farmacêuticas e uso de composição farmacêutica à base do mesocarpo do fruto de *Orbignya phalerata* Mart. Br. Patent PI 0904836-7 A2. 2011.

GUERRA, R. N. M.; SILVA, V. M. G.; FRANÇA, L. S. A. Babassu aqueous extract (BAE) as an adjuvant for T helper (Th)1-dependent immune responses in mice of a Th2 immune response-prone strain. **BMC Immunology**, v. 12, n. 13, 2011b.

GUMIERO, V. C. **Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões à base de óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*) e extratos vegetais (*Areca catechu*, *Glycyrrhiza glabra* e *Portulaca oleracea*) para uso pós-sol.** 2011. Tese (Doutorado em Medicamentos e Cosméticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2011.

HENDERSON, A.; SCARIOT, A. **A Flora da Reserva Ducke**, I: Palmae (Arecaceae). *Acta Amazônica*, 23(4), 349-369, 1993.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Anuário Estatístico**. IBGE: Brasília, 2000.

LEMOS, J. J. S.; SOUZA, R. C. Sistemas Agroextrativistas como alternativa de preservação da Palmeira de Babaçu no Maranhão. **Revista de Política Agrícola**, v. 2018, p. 82-95, 2018.

LIMA, J. R. O.; DA SILVA, R. B.; DA SILVA, C. C. M.; DOS SANTOS, L. S. S.; DOS SANTOS, J.R.; MOURA, E. M.; DE MOURA, C. V. R. Biodiesel de babaçu (*Orbignya* sp.) obtido por via etanólica. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 600–603, 2007.

LIMA, R. C.; DE CARVALHO, A. P. A.; DA SILVA, B. D.; TORRES-NETO, L.; DE FIGUEIREDO, M. R. S.; CHAVES, P. H. T.; DE ALMEIDA, A. E. C. C.; CONTE-JUNIOR, C. A. Green Ultrasound-Assisted Extraction of bioactive compounds of babassu (*Attalea speciosa*) mesocarp: effects of solid-liquid ratio extraction, antioxidant capacity, and antimicrobial activity. **Applied Food Research**, v. 3, p. 100331, 2023.

LORENZI, H. **Flora Brasileira - Arecaceae (Palmeiras)**. 1ª Ed. São Paulo: Nova Odessa, 2010.

LOUZEIRO, H. C.; MARIA C. M. SANTOS, A.; ROBERTO B. GOMES, P.; ALVES FONTENELE, M.; E. MOUCHREK FILHO, V.; DERMONDES SOUZA, R.; CANDIDA S. DE SANTANNA, M.; DA SILVA DIAS, C.; PEREIRA MACIEL, A.; CARVALHO SILVA, F. The Desenvolvimento e Caracterização das Nanoemulsões de Combustíveis de Óleo de Babaçu (*Attalea speciosa*). **Revista Virtual de Química**, v. 15, n. 1, 2023.

MACHADO, G. C.; CHAVES, J. B. P.; ANTONIASSI, R. Composição em ácidos graxos e caracterização física e química de óleos hidrogenados de coco babaçu. **Revista Ceres**, v. 53, p. 463-470, 2006.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Babaçu: *Attalea* spp. MART**. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. Brasília: MAPA/ACS, 2012. 24p.

MOUSSA, F.; KAHN, F. Trois palmiers pour trois capitales amazoniennes. **Bulletin de l'Institut Français d'Etudes Andines**, v. 26, p. 1–9, 1997.

NUNES, M. L. S. Terra, cultura e coletividade: proteção dos saberes e práticas tradicionais das quebradeiras de coco babaçu. **E-Civitas**, v. 13, n. 2, 2020.

OLIVEIRA, R. **Aspectos econômicos, ambientais e sociais do extrativismo do babaçu (*Attalea speciosa*)**. 2022. 39 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Florestal, Universidade Federal do Tocantins, Gurupi, 2022.

PAIVA, E. J. M.; DA SILVA, M. L. C. P.; B., Jayne C. S.; DE OLIVEIRA, P. C.; DE CASTRO, H. F.; GIORDANI, D. S. Non-edible babassu oil as a new source for energy production-a feasibility transesterification survey assisted by ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, n. 3, p. 833–838, 2013.

PINHEIRO, C. U. B. **Capítulo 5 - Oleaginosas**. In: BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Biodiversidade. Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região norte. Editado por Lidio Coradin, Julcélia Camillo, e Ima Célia Guimarães Vieira. Brasília, DF: MMA, 2022.

PORRO, R. A economia invisível do babaçu e sua importância para meios de vida em comunidades agroextrativistas. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi**. Ciências Humanas, v. 14, n. 1, p. 169–188, jan. 2019.

RUFINO, M.U.L.; COSTA, J.T.M.; SILVA, V.A.; ANDRADE, L.H.C. Conhecimento e uso do ouricuri (*Syagrus coronata*) e do babaçu (*Orbignya phalerata*) em Buíque, PE, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v. 22, p. 1141-1149, 2008.

SANTOS, J. A. A. **Avaliação da atividade cicatrizante do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng, Arecaceae) a partir do seu uso etnomedicinal**. 2020. 158 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Recife, 2020.

SANTOS, F. D. R.; SANTOS, M. G. B.; LUCENA, V. B.; VIANA, M. B.; CASTRO, A. P. de. Uso do óleo de coco babaçu (*Attalea speciosa*) como emoliente em formulação fitocosmética com ação hidratante. **Revista Cereus**, v. 12, n. 4, p. 2-13, 2020.

SANTOS, S. M. **Atividade anti-inflamatória tópica dos óleos de babaçu e licuri**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

SANTOS, J. A. A.; SILVA, J. W. da; SANTOS, S. M. dos; RODRIGUES, M. de F.; SILVA, C. J. A.; DA SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S.; ALBUQUERQUE, J. F. C.; MELO, C. M. L.; SILVA, T. G.; MARTINS, R. D.; AGUIAR JÚNIOR, F. C. A.; XIMENES, R. M. In Vitro and In Vivo Wound Healing and Anti-Inflammatory Activities of Babassu Oil (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng., Arecaceae). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1-10, 2020.

SANTOS, J. A. A.; SILVA, J. W. da; SANTOS, S. M. dos; RODRIGUES, M. de F.; SILVA, C. J. A.; DA SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S.; ALBUQUERQUE, J. F. C.; MELO, C. M. L.; SILVA, T. G.; MARTINS, R. D.; AGUIAR JÚNIOR, F. C. A.; XIMENES, R. M. In Vitro and In Vivo Wound Healing and Anti-Inflammatory Activities of Babassu Oil (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng., Arecaceae). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1-10, 2020.

SANTOS, N. A. **Propriedade termo-oxidativa e de fluxo do biodiesel de babaçu (*Orbignya phalerata*)**. 2008. 129f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

SANTOS, F. M. S. C. **Estudo da citotoxicidade, atividade antioxidante e atividade espontânea do extrato de óleo de babaçu (*attalea speciosa* mart.) em camundongos**. XIII Jornada de ensino, pesquisa e extensão – jepex 2013 – UFRPE: Recife, 2013.

SCHEIBE, C. L.; RIBAS-FILHO, J. M.; CZECZKO, N. G.; MALAFAIA, O.; BARBOZA, L. E. D.; RIBAS, F. M.; WENDLER, E.; TORRES, O.; LOVATO, F. C.; SCAPINI, J. G. S. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) and *Orbignya phalerata* Mart. (Babassu) effect in cecorraphy healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 31, n. 6, p. 402–410, 2016.

SILVA, A.P.S.; CERQUEIRA, G.S.; NUNES, L.C.C.; FREITAS, R.M. Effects of an aqueous extract of *Orbignya phalerata* Mart on locomotor activity and motor coordination in mice and as antioxidant in vitro. **Pharmazie**, v. 67, p. 260–263, 2012.

SILVA, B. P.; PARENTE, J. P. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. **Fitoterapia**, **Milano**, v. 72, n. 8, p. 887-893, 2001.

SILVA, J. S. da; SANTOS, M. L. dos; SILVA FILHO, E. C. da; CARVALHO, M. das G. F. de M.; NUNES, L. C. C. Subprodutos do babaçu (*Orbignya* sp) como novos materiais adsorptivos: uma revisão. **Matéria**, v. 24, n. 3, e12415, 2019.

SOUSA, V. P. de; CREAN, J.; BORGES, V. R. de A.; RODRIGUES, C. R.; TAJBER, L.; BOYLAN, F.; CABRAL, L. M. Nanostructured systems containing babassu (*Orbignya speciosa*) oil as a potential alternative therapy for benign prostatic hyperplasia. **International Journal of Nanomedicine**, v. 8, p. 3129-3139, 2013.

SOUZA, M. H. S. L.; MONTEIRO, C. A.; FIGUEREDO, P. M. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; GUERRA, R. N. M. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 1, p. 1–5, 2011.

SOUZA, M. H. S. L.; MONTEIRO, C. A.; FIGUEREDO, P. M. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; GUERRA, R. N. M. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 1, p. 1–5, 2011.

TORRES, O. J. M.; DOS SANTOS, O. J.; DE MOURA, R. S.; SERRA, H. O.; RAMOS, V. P.; MELO, S. P. da C.; LOUREIRO, C. M. B. Activity of orbignya phalerata and euterpe edules in the prevention and treatment of peptic ulcer in rats. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 31, n. 3, 2018.

VINHAL, J. O.; LIMA, C. F.; BARBOSA, L. C. A. Analytical pyrolysis of the kernel and oil of babassu palm (*Orbignya phalerata*). **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 107, p. 73 - 81, 2014.

ZYLBERSZTAJN, D.; MARQUES, C. A. S.; NASSAR, A. M.; PINHEIRO, C. M.; MARTINELLI, D. P.; ADEODATO S. NETO, J.; MARINO, M. K.; NUNES, R. **Reorganização do agronegócio do babaçu no estado do Maranhão**. Relatório técnico Grupo Pensa-USP, São Paulo. 120pp. 2000.

# PRODUTOS NATURAIS E CICLODEXTRINAS: EXPLORANDO ÓLEOS ESSENCIAIS E COMPLEXOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICA

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina – PI

### **Antonia Amanda Cardoso de Almeida**

Universidade Federal do Piauí (UFPI),  
Teresina - PI

### **Maria das Graças Freire de Medeiros**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI),  
Teresina - PI

### **Lívio César Cunha Nunes**

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI),  
Teresina - PI

**RESUMO:** Produtos naturais têm sido tradicionalmente usados na medicina, e o Brasil tem uma rica tradição de uso de plantas medicinais. Nesse sentido, óleos essenciais têm ganhado destaque em pesquisas relacionadas a produtos naturais devido à sua natureza biodegradável e à ampla distribuição em diversas plantas

e partes delas. Essas características os tornam alvos promissores de estudo e investigação acadêmica. No entanto, é importante destacar que muitos desses compostos apresentam características que podem dificultar sua incorporação em formulações farmacêuticas e sua aplicação tecnológica. Nesse sentido, é imperativo explorar e desenvolver tecnologias inovadoras para melhorar a estabilidade e aumentar a solubilidade dessas substâncias. As ciclodextrinas, por meio de complexos de inclusão, melhoram a solubilidade e estabilidade de compostos naturais, como óleos essenciais, facilitando sua aplicação em produtos farmacêuticos e tecnológicos. Isso protege as substâncias sensíveis, permite a liberação controlada e melhora suas propriedades, tornando-os mais versáteis em várias aplicações. Nesse contexto, o objetivo deste capítulo é fornecer uma visão abrangente sobre a utilização de ciclodextrinas na formulação de produtos farmacêuticos, explorando o potencial dos óleos essenciais e dos complexos de inclusão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Plantas medicinais. Natureza biodegradável. Formulações farmacêuticas. Tecnologias inovadoras. Liberação controlada.

# NATURAL PRODUCTS AND CYCLODEXTRINS: EXPLORING ESSENTIAL OILS AND INCLUSION COMPLEXES IN PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT

**ABSTRACT:** Natural products have traditionally been used in medicine, and Brazil has a rich tradition of using medicinal plants. In this regard, essential oils have gained prominence in research related to natural products due to their biodegradable nature and widespread distribution in various plants and their parts. These characteristics make them promising subjects for study and academic investigation. However, it is important to note that many of these compounds possess characteristics that can hinder their incorporation into pharmaceutical formulations and their technological application. In this sense, it is imperative to explore and develop innovative technologies to enhance the stability and increase the solubility of these substances. Cyclodextrins, through inclusion complexes, improve the solubility and stability of natural compounds such as essential oils, facilitating their application in pharmaceutical and technological products. This protects sensitive substances, allows controlled release, and enhances their properties, making them more versatile in various applications. In this context, the objective of this chapter is to provide a comprehensive overview of the use of cyclodextrins in the formulation of pharmaceutical products, exploring the potential of essential oils and inclusion complexes.

**KEYWORDS:** Medicinal plants. Biodegradable nature. Pharmaceutical formulations. Innovative Technologies. Controlled release.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde caracteriza uma planta medicinal como aquela que contém em um ou vários de seus órgãos substâncias que possam ser empregadas para fins terapêuticos ou que sirvam como precursores de fármacos semi-sintéticos (Who, 1988). Outros conceitos associados a diversas ramificações das plantas medicinais inclui o termo produto natural, que por definição é toda e qualquer substância produzida pelo vegetal durante o seu metabolismo secundário, tais como lignina, hemicelulose, antraquinonas, flavonóides, terpenóides, esteróides, alcalóides, entre outros (Pasqua, 2009).

Nesse contexto, os óleos essenciais são exemplos notáveis de produtos naturais, pois são obtidos a partir de plantas, carregando estas em si a essência pura e concentrada dos compostos bioativos, proporcionando uma ampla variedade de benefícios terapêuticos e farmacológicos. Sua composição exibe uma notável complexidade, tipicamente composta por monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides, os quais são produtos do metabolismo secundário das plantas (Branco *et al.*, 2023). Entretanto, estes compostos em sua maioria possuem características que dificultam o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica e sua aplicabilidade tecnológica, fazendo-se necessário o incremento de tecnologias para aumentar a estabilidade e melhorar a solubilidade (Bankova; Christov; Tejera, 1988; Lapczynski *et al.*, 2008).

Assim, a fim de mitigar esses desafios, recorre-se ao emprego de ciclodextrinas como um agente encapsulante, devido à sua capacidade de formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares. A formação desses complexos de inclusão depende das características estruturais e físico-químicas dos compostos e das moléculas transportadoras, que se tornam evidentes quando ocorre a inclusão da molécula hóspede na cavidade da ciclodextrinas (Freitas *et al.*, 2021).

Os fenômenos de complexação molecular desempenham um papel significativo em diversos produtos e tecnologias industriais, com destaque para a indústria farmacêutica. Isso se deve à capacidade das ciclodextrinas de apresentar efeitos citotóxicos praticamente inexistentes, o que as torna adequadas para uma ampla gama de aplicações (Marques, 2010; Devil *et al.*, 2010).

Nesse contexto, o presente capítulo tem como objetivo fornecer uma visão abrangente sobre a utilização de ciclodextrinas na formulação de produtos farmacêuticos, explorando o potencial dos óleos essenciais e dos complexos de inclusão.

## 2 | PRODUTOS NATURAIS

Por milênios, a natureza tem servido como uma rica fonte de compostos medicinais, de onde foram isoladas inúmeras substâncias químicas ativas. Essas substâncias têm sido empregadas na medicina tradicional ao longo da história para aliviar, tratar e até mesmo curar diversas enfermidades (Carvalho *et al.*, 2013; Patridge *et al.*, 2015; Carvalho; Almeida, 2023).

No Brasil, a tradição de usar plantas para fins medicinais tem raízes na sabedoria indígena que desenvolveram um acervo de conhecimentos acerca do uso de espécies vegetais para a cura das várias enfermidades (Strachulski *et al.*, 2023). Com o passar dos séculos, essa prática foi enriquecida por influências de diversos grupos étnicos, cada um trazendo contribuições valiosas para o avanço da pesquisa em produtos naturais. Essa jornada também levou ao aprofundamento do entendimento da relação intrínseca entre a estrutura química de um composto específico e suas propriedades biológicas, bem como a complexa interação entre animais, insetos e plantas (Santos, 2000; Viegas Junior; Bolzani; Carvalho; Almeida, 2023).

O reino vegetal tem desempenhado um papel significativo e inspirador para a descoberta de novas drogas com potencial terapêutico (Nunes *et al.*, 2015; Marques *et al.*, 2022). Muitas dessas descobertas possuem um alto valor agregado devido às suas amplas aplicações. Estimativas indicam que pelo menos um quarto de todos os medicamentos existentes têm alguma relação, direta ou indireta, com plantas medicinais, principalmente por meio da aplicação de tecnologias modernas ao conhecimento tradicional (Brasil, 2012).

Nesse contexto, compostos extraídos de produtos naturais têm uma ampla gama de aplicações, especialmente nas indústrias farmacêutica e alimentícia. Estudos têm

destacado a relevância de extratos e óleos essenciais na criação de novos antibióticos e na luta contra várias doenças (Guimarães, 2017; Teles *et al.*, 2022).

### 3 | ÓLEOS ESSENCIAIS

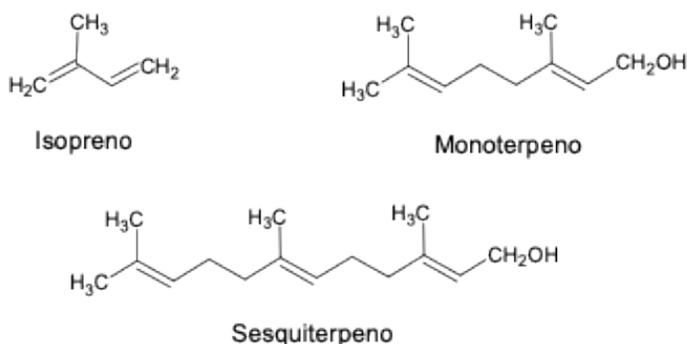
Os Óleos essenciais (OEs) vêm assumindo um papel relevante nas pesquisas em produtos naturais, devido as suas características, biodegradáveis, sua presença em diversas plantas e em partes delas, como, flores, raízes, cascas, folhas, sementes, cascas, frutas e madeira (Hyldgaard; Mygind; Meyer, 2012), facilidade de extração e por serem economicamente viáveis, além de possuir potencial farmacológico comprovado em diversos estudos científicos (Aguiar *et al.*, 2014; Melo *et al.*, 2021; Rocha; Ferreira; Gonçalves, 2022).

Estes são compostos naturais, voláteis e complexos, podendo ser extraídos por diversas técnicas, como, pressão a frio, a extração com outros óleos essenciais, destilação a vapor, extração por solvente, extração com fluido supercrítico e extração em fase sólida (Nakatsu *et al.*, 2000; Burt, 2004; Raut; Karuppaiyl, 2014). Sua composição é notavelmente complexa, frequentemente composta por monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides, que resultam do metabolismo secundário das plantas. Estes diferentes compostos desempenham uma série de funções orgânicas, incluindo fenóis, éteres, álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas, os quais são responsáveis por diversas atividades associadas aos óleos essenciais (Branco *et al.*, 2023).

Fenilpropanóides e terpenóides formam os principais constituintes dos óleos essenciais, preponderando o último (Raut; Karuppaiyl, 2014). Os terpenóides constituem uma grande diversidade de substâncias vegetais e a maior classe de produtos naturais (> 55.000), sendo esse termo empregado para designar todas as substâncias cuja origem biossintética origina-se de unidades do isopreno (Chang *et al.*, 2010; Singh; Sharma, 2015; Borges; Amorim, 2020).

Os terpenóides possuem estrutura típica, esqueleto carbônico representado por  $(C_5)_n$  e podem ser classificados de acordo com o número de carbonos da seguinte forma: monoterpenos ( $C_{10}$ ); sesquiterpenos ( $C_{15}$ ); diterpenos ( $C_{20}$ ); sesterpenos ( $C_{25}$ ); triterpenos ( $C_{30}$ ); tetraterpenos ( $C_{40}$ ) e a partir daí são considerados como polímeros (Dewick, 2009). Os Monoterpenos e sesquiterpenos (Figura 1) são compostos terpênicos mais frequentes encontrados nos óleos voláteis (Simões; Spitzer, 2003).

Figura 1 - Representação da estrutura molecular de um isopreno, monoterpreno e sesquiterpreno



Fonte: Elaborada pelos autores.

Diversas propriedades terapêuticas e farmacológicas são descritas na literatura com o uso de terpenóides, tais como, anticonvulsivante (Costa *et al.*, 2012), ansiolítico (Costa *et al.*, 2014), antioxidante (Oliveira *et al.*, 2015), anti-helmíntico (Moraes *et al.*, 2014), anti-inflamatória (Ribeiro *et al.*, 2020), antimicrobiana (Macedo *et al.*, 2020), como um agente flavorizante utilizado em alimentos (Arruda *et al.*, 2005), antinociceptiva (Silva *et al.*, 2014), anticancerígeno (Piaz *et al.*, 2013), antidepressivo (Okoye *et al.*, 2013), antifúngica (Barros *et al.*, 2023), entre outras.

Entretanto, estes compostos em sua maioria possuem alguns inconvenientes, como, baixa estabilidade quando exposto a luz e calor, baixa solubilidade em água e elevada volatilidade (Bankova; Christov; Tejera, 1988; Lapczynski *et al.*, 2008), surgindo assim dificuldades para o desenvolvimento de uma formulação e conseqüentemente, aplicações tecnológicas. Entretanto, moléculas que apresentam dificuldades semelhantes, se tornam viáveis, ampliando a aplicabilidade quando passaram a ser complexados com ciclodextrinas (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007).

## 4 | CICLODEXTRINAS E COMPLEXOS DE INCLUSÃO

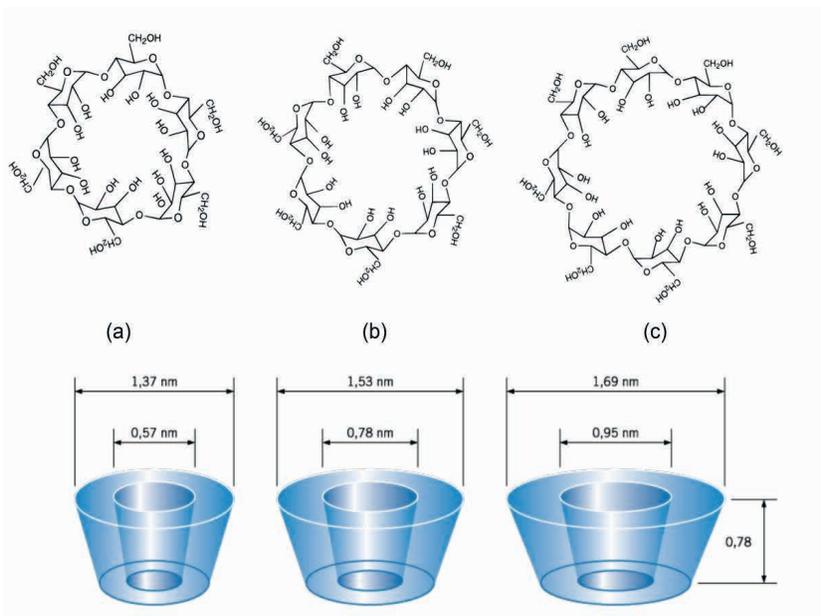
As ciclodextrinas (CDs) são moléculas conhecidas a datar do final do século XIX, sendo Villiers o primeiro a identificá-las em 1891. Entretanto, Schardinger no início do século XX, caracterizou este composto como sendo uma mistura de oligossacarídeos cíclicos, tendo também relatado processos para a sua obtenção e purificação. Nos anos seguintes, Freudenberg e French desenvolveram e ampliaram conhecimento quanto à produção enzimática, fracionamento e a caracterização das propriedades das CDs (Del Valle, 2004; Loftsson; Duchêne, 2007; Popr; Hybelbauerová; Jindřich, 2014).

Estas são formadas a partir da degradação do amido pela enzima ciclodextrina-glicosiltransferase (CGTase), são oligossacarídeos cíclicos, compostos por um número variável de unidades de glicose ligadas  $\alpha$ -1-4-glicosídicas. As CDs naturais mais comuns,

denominadas  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -CDs, são compostas, respectivamente, de seis, sete e oito unidade de D-glucopiranosose e possuem diferentes tamanhos de cavidade (Figura 2) (Mura, 2014; Bhargav, 2021; Liu *et al.*, 2021).

As CDs são moléculas cristalinas, homogêneas, não hidrosscópicas e apresentam conformação espacial tronco-cônica com grupos hidroxilas orientadas para o exterior da cavidade, com grupos hidroxilas secundárias, situados na extremidade mais larga, e os primários sobre a borda estreita. Devido à conformação em cadeira das unidades de glicose e à ausência de rotação livre das ligações glicosídicas, a estrutura das CDs não representa um cilindro perfeito (Oliveira; Santos; Coelho, 2009; Mura, 2014; Aguiar *et al.*, 2014; Silva; Lima, 2020).

Figura 2 - Estruturas e propriedades de diferentes ciclodextrinas.



Fonte: Adaptado de Silva e Lima, 2019. Legenda:  $\alpha$ -CD (a),  $\beta$ -CD (b) e  $\gamma$ -CD (c)

A estrutura tridimensional das moléculas CDs, caracterizada por uma superfície exterior hidrofílica, e uma cavidade interna relativamente hidrofóbica ou de natureza apolar está relacionada à distribuição dos seus grupos funcionais. Tal cavidade permite às CDs complexarem moléculas que apresentem dimensões compatíveis e alterarem suas propriedades físico-químicas, como solubilidade em água, estabilidade e biodisponibilidade (Fraceto *et al.*, 2007; Mura, 2014; Pereira; Oliveira; Denadai, 2022). A Tabela 1 resume as propriedades físico-químicas mais importantes das CDs naturais.

Tabela 1 - Principais propriedades físico-químicas das CDs naturais

Propriedade	Ciclodextrina		
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
Número de unidades de glicose	6	7	8
Fórmula Molecular	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Massa molecular (g/mol)	972,85	1134,99	1297,14
Solubilidade em água (g/100mL a 25°C)	14,5	1,85	23,2
Diâmetro de cavidade (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Diâmetro exterior (Å)	14,6	15,4	17,5
Comprimento da cavidade (Å)	8	8	8
Volume da cavidade (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
pKa	12,332	12,202	12,081
Ponto de fusão (°C)	275	280	275
Tensão superficial (nM/m)	73	73	73
Velocidade de Hidrólise ácida (h <sup>-1</sup> )	0,11	0,13	0,23

Fonte: Elaborada pelos autores.

Além das CDs naturais, é possível encontrar estudos com derivados, esses surgem como promissores semi-sintéticos com elevada capacidade de reconhecimento molecular e solubilidade aquosa. Seus diversos derivados têm sido desenvolvidos, principalmente com base na  $\beta$ -CD, devido seu elevado número de grupos hidroxila, sete primários e quatorze secundários, com potenciais pontos de reação o que permite produzir modificações estruturais funcionalizando o anel macrocíclico (Loftsson; Duchene, 2007; Loftsson; Brewster, 2012). Os principais derivados da  $\beta$ -CD e algumas características desses compostos são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características de alguns dos principais derivados da  $\beta$ -CD.

CD	Substituinte	Características
<b>CDs metiladas</b>		
metil- $\beta$ CD (M $\beta$ CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_3$	Solúveis em água e solventes orgânicos, tensoativos e hemolíticas.
2,6-di-O-metil- $\beta$ CD (DM $\beta$ CD)	$R_1=R_3=CH_3$ $R_2=H$	
2,3,6-tri-O-metil- $\beta$ CD (TM $\beta$ CD)	$R_1=R_2=R_3=CH_3$	
<b>CDs hidroxialquiladas</b>		
2-hidroxi-etil- $\beta$ CD (HE $\beta$ CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_2CH_2OH$	Mistura amorfa com diferentes graus de substituição, elevada hidrossolubilidade e baixa toxicidade.
2-hidroxi-propil- $\beta$ CD (HP $\beta$ CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_2CH(OH)CH_3$	
3-hidroxi-propil- $\beta$ CD (3-HP $\beta$ CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_2CH_2CH_2OH$	
2,3-dihidroxi-propil- $\beta$ CD (DHP $\beta$ CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_2CH(OH)CH_2OH$	

<b>CDs ramificadas</b>		
6-O-glicosil-βCD (G1βCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H R <sub>3</sub> =H ou glicose	Baixa toxicidade e elevada Hidrossolubilidade
6-O-maltosil-βCD (G2βCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H R <sub>3</sub> =H ou maltose	
<b>CDs etiladas</b>		
2,6-di-O-etil-βCD (DEβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> R <sub>2</sub> =H	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos
2,3,6-tri-O-etil-βCD (TeβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
<b>CDs aciladas</b>		
2,3,6-tri-O-acetil-βCD (TAβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =COCH <sub>3</sub>	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos; filmogénea e propriedades adesivas
2,3,6-tri-O-propanoil-βCD (TPβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
2,3,6-tri-O-butanoil-βCD (TBβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
2,3,6-tri-O-valeril-βCD (TVβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =COC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
<b>CDs aniônicas</b>		
6-O-carboximetil-O-etil-βCD (CMEβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> R <sub>3</sub> =H, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ou CH <sub>2</sub> COONa	pKa=3 a 4, solúvel a pH>4
βCD sulfatadas (SβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ou SO <sub>3</sub> Na	pKa>1, hidrossolúvel
Sulfobutil-éter-βCD (SBEβCD)	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ou (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> Na	Elevada hidrossolubilidade

Fonte: Uekama *et al.*, 1998; Rasheed, Kumar; Sravanthi, 2008; Oliveira *et al.*, 2009.

De acordo com Loftsson e Brewster (2012), devido ao tamanho da cavidade, a α-CD está limitada a complexar moléculas de pequenas ou com cadeias laterais abertas, enquanto que a β-CD é indicada para complexar anéis aromáticos. A γ-CD por possuir uma cavidade maior e adequada para complexar de moléculas maiores, como é o caso de esteróides ou antibióticos macrolídeos.

A formação do complexo de inclusão proporciona uma melhoria na estabilidade, maior hidrossolubilidade e maior disponibilidade do composto usado como princípio ativo e sua obtenção podem realizar-se por diferentes métodos (Loftsson; Duchêne, 2007; Kfoury *et al.*, 2019).

Um passo importante no desenvolvimento desses sistemas é a busca da opção mais adequada para cada caso. Entretanto, não se pode indicar um método específico como o mais adequado, pois devido às características particulares inerentes a cada sistema, não existe uma técnica geral de preparação e as condições devem ser definidas para cada molécula hóspede (Ferraz, 2009; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007). É válido ressaltar que a seleção do método a ser utilizado na formulação do complexo de inclusão com CDs tem um impacto direto tanto no resultado do complexo quanto no rendimento do produto final.

Os diversos métodos de preparação dos complexos de inclusão, bem como suas características, vantagens e desvantagens são descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais características, vantagens e desvantagens atribuídas aos métodos mais utilizados no preparo de complexo de inclusão.

Métodos de preparação	Caraterísticas	Vantagens	Desvantagens
Malaxagem	Essa técnica consiste na adição da quantidade mínima de líquido, podendo ser água ou mistura etano-aquosa, necessária para umedecer a mistura do fármaco e CD com objetivo de formar uma pasta. A secagem do material pode ser realizada em estufa ou diretamente na malaxadora acompanhada de pulverizadora para dar uniformidade ao tamanho das partículas. Este método é particularmente útil para moléculas pouco solúveis em água, uma vez que o hospede se dissolve lentamente com a formação de compostos de inclusão. Essa técnica é umas das mais utilizadas nas indústrias farmacêuticas devido à simplicidade, ao elevado rendimento e à facilidade de transposição de escala (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Ferraz, 2009; Marques, 2010; Menzies <i>et al.</i> , 2014).	Simplicidade; Elevado rendimento; Aplicável a fármacos insolúveis em água; Facilidade na transposição de escala (scale-up); Não emprega aquecimento.	Baixa eficiência.
Coprecipitação	Este método baseia-se na adição de excesso de substância hospede a uma solução saturada de CD. Em alguns casos, somente esse procedimento pode levar à formação do complexo de inclusão, porém alguns estudos descritos na literatura recorrem a métodos adicionais como agitação, ultrassom ou aquecimento da solução para precipitação do produto final. O precipitado pode ser recolhido por decantação, centrifugação e filtração. Este método é bastante utilizado em escala laboratorial, sendo frequentemente empregado na obtenção de complexos de inclusão cristalinos com a CD (Del Valle, 2004; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Marques, 2010).	Baixo custo; Eficiência.	Baixo rendimento em grandes escalas; Tempo requerido pelo processo; Utilização de solventes orgânicos; Formação de resíduos.
Atomização por spray-drying	Nesse processo a substância hospede costuma ser dissolvida em pequenas quantidades de solvente (hidróxido de amônio ou etanol ou outros co-solventes) e a CD em água, sendo as duas soluções misturadas por agitação e seca por pulverização do material no equipamento spray-drying. Esse método representa um dos mais empregados para produção de complexo de inclusão a partir de soluções, porém não deve ser aplicado a fármacos termolábeis. O método produz partículas amorfas e com tamanho reduzidos, com alta taxa de dissolução e pouco resíduo de solvente nos sistemas, além da possibilidade de transposição industrial (Chanuani; Shimpi; Paradkar, 2005; Ferraz, 2009; Patil <i>et al.</i> , 2010; Aves <i>et al.</i> , 2012).	Tempo requerido; Produção de partículas de qualidade consistente; Facilidade em relação ao uso contínuo; Aplicabilidade da técnica tanto em materiais sensíveis quanto resistentes ao aquecimento; Produção de sistemas de liberação prolongada.	Baixo rendimento; Estresse térmico. Não indicado para termolábeis. Elevados investimentos (equipamentos, instalações, operações)
Liofilização	Consiste no método em solução, onde se submete ao processo de liofilização, a solução na qual substrato e CD se encontram em concentrações estequiométricas. Pode-se empregar algum solvente, com a finalidade de obter ambas as substâncias totalmente dissolvidas. Esta técnica permite obter complexos de inclusão com alto rendimento e um baixo estresse térmico. Como resultado se obtém pós secos, amorfos e com elevado grau de interação fármaco-CD (Ribeiro <i>et al.</i> , 2003; Budal <i>et al.</i> , 2004; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Patil <i>et al.</i> , 2010; Alfonsi <i>et al.</i> , 2013).	Elevado rendimento; Facilidade na transposição de escala (scale-up);	Custo elevado; Tempo requerido pelo processo; Obtenção de complexos amorfos (dificuldade na caracterização).
Líquido supercrítico	A obtenção de complexos por este processo se dá pela utilização de partículas de dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) em estado supercrítico que ao fim do processo é fácil e prontamente eliminado do sistema por simples despressurização. Esse método constitui um dos mais inovadores de obtenção de complexos de inclusão em estado sólido devido a eficiência de complexação (Al-Marzouqi <i>et al.</i> , 2009; Ferraz, 2009; Patil <i>et al.</i> , 2010; Marques, 2010).	Não emprega solventes orgânicos; Tempo requerido; Facilidade na transposição de escala (scale-up); Utiliza temperaturas moderadas; Baixo custo de manutenção.	Custos envolvidos (equipamentos).

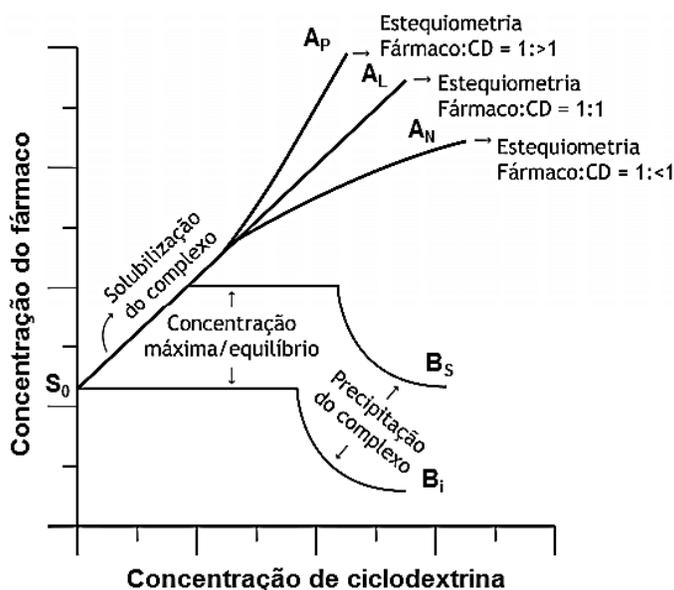
Fonte: Elaborada pelos autores.

Uma das principais características das CDs é a possibilidade de formação de CI quer em solução, quer em estado sólido, nos quais cada molécula hospede se encontra envolvida pelo ambiente hidrofóbico da cavidade da CD (Veiga; Pecorelli; Ribeiro, 2006; Vadlamudi; Dhanaraj, 2016). De modo a confirmar a formação de complexos, a interação entre uma molécula hospede e CD pode ser estudada por diversos números de métodos. É valido ressaltar que as propriedades físico-químicas da molécula hospede e da CD livre são diferenciadas dos compostos complexados (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Singh *et al.*, 2010).

Entre todas as propriedades das moléculas hóspedes que se pretende alterar com CDs, a solubilidade é a de maior interesse em termos de aplicação farmacêutica. Consequentemente, o método de solubilidade de fases descrito inicialmente por Higuchi e Connors em 1965, é habitualmente utilizado como primeira verificação da formação de CI em solução (Higuchi; Connors, 1965; Veiga; Pecorelli; Ribeiro, 2006; Jacob; Nair, 2018).

O diagrama de solubilidade de fases baseia-se na medição do efeito de complexação na solubilidade do substrato e permite fazer inferências sobre a estequiometria de inclusão e estimar uma constante relacionada com o grau de estabilidade do complexo formado, estando classificados em dois tipos, A e B, que apresentam por vez diferentes subtipos, tal como apresentado na Figura 4 (Higuchi; Connors, 1965; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Mohammed; Singh; Swain, 2020).

Figura 4 - Representação do diagrama de solubilidade de fases.



Fonte: Adaptada de Cunha-Filho e Sá-Barreto, 2007.

Legenda:  $S_0$  representa a solubilidade intrínseca do fármaco em ausência de ciclodextrina.

Os diagramas do tipo A correspondem a formação de complexos solúveis e, portanto, um aumento de solubilidade da molécula hospede em função do aumento da concentração de CD. Perfis do tipo B são obtidos com a formação de complexos de baixa solubilidade aquosa, em alguns casos, inclusive inferior à da molécula hospedeira e que precipitam à medida que há encapsulação (Veiga, Pecorelli, Ribeiro, 2006; Conceição *et al.*, 2018; Mohammed; Singh; Swain, 2020). Outras técnicas também são utilizadas na caracterização dos complexos em solução, podemos destacar: espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de fluorescência e no Ultravioleta e Visível (UV-Vis), e modelagem molecular.

Na caracterização de complexos em forma estática (estado sólido) podemos destacar como métodos térmicos, termogravimetria (TG), cromatografia pirolítica de gases e a calorimetria diferencial exploratória (DSC), como técnica espectroscópicas, espectroscopia de infravermelho com transformada de Forrier (IV-TF) e RAMAN, como técnicas cristalográficas com raio X destaca-se a difração de raio X, já com relação a tamanho e morfologia das partículas as mais utilizadas são tamização, métodos de sedimentação, microscopia eletrônica de varredura e difração de laser, e por fim podemos citar a molhabilidade e propriedades de dissolução (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Singh *et al.*, 2010).

## 5 | PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

No contexto brasileiro, os aportes em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) destinados à indústria farmacêutica ainda se encontram em estágio inicial e limitados a um grupo reduzido de empresas, o que é um dos maiores desafios no Brasil. Isso ocorre porque, assim como os demais países da América Latina e do Caribe, o país tem como característica baixos investimentos em inovação, uso incipiente de sistemas de Propriedade Intelectual e desconexão entre os setores público e privado na priorização de atividades de P&D e da inovação (Fernandes; Gadelha; Maldonado, 2023).

No entanto, é fundamental destacar que a construção de autonomia tecnológica requer a formação, a médio e longo prazo, de profissionais altamente capacitados, incluindo cientistas, engenheiros, técnicos e outros especialistas. Esses profissionais desempenharão um papel essencial na capacitação das empresas privadas para conduzir iniciativas de P&D em todas as suas facetas, abrangendo planejamento, supervisão, controle e avaliação, entre outros aspectos (Canchumani, 2008; Klein *et al.*, 2009).

O processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos é geralmente dividido em duas fases distintas: (I) a fase de descoberta, também conhecida como pesquisa básica ou pré-clínica, e (II) a fase de desenvolvimento clínico. O objetivo principal reside em aprimorar e maximizar a ótima sinergia de características farmacodinâmicas (englobando potência, afinidade e seletividade), juntamente com aquelas de natureza farmacocinética

(abrangendo aspectos de ADME: administração, distribuição, metabolismo e excreção) e considerações toxicológicas. Esse esforço visa garantir duas qualidades cruciais para um novo medicamento: sua segurança e eficácia (Dowden; Munro, 2019; Ferreira *et al.*, 2020).

É crucial validar o alvo molecular escolhido durante essa fase por várias razões, que abrangem desde a necessidade de estabelecer sua relevância no contexto fisiopatológico em estudo até a compreensão do impacto da modulação seletiva desse alvo no tratamento ou na cura de doenças e disfunções em seres humanos (Guido; Andricopulo; Oliva, 2010).

Assim, o percurso que precede a disponibilização e o acesso da sociedade aos medicamentos é bastante extenso. Em linhas gerais, esse processo começa com a necessidade de abordar uma determinada doença, seguido pela pesquisa e experimentos em laboratório *in vitro*. Em seguida, avança para as fases de estudos pré-clínicos e clínicos, destinados a comprovar a segurança e eficácia do medicamento. Finalmente, conclui-se com a submissão de um pedido de registro, que passará por análise e aprovação por parte de uma agência reguladora de saúde. Nesse sentido, o processo de P&D de medicamentos, que abrange desde a fase pré-clínica até o registro sanitário, requer, em média, aproximadamente 14 anos para ser concluído, com um custo estimado variando entre US\$ 1,3 bilhão e US\$ 1,8 bilhão por medicamento (Hanney *et al.*, 2015; Schuhmacher *et al.*, 2019; Lupatini *et al.*, 2019).

Nesse contexto, as plantas medicinais e seus derivados são importantes fontes de moléculas com propriedades terapêuticas e farmacológicas, e constituem um berço de novos compostos biologicamente ativos (Raut; Karuppaiyil, 2014). Assim, inúmeros fármacos que estão em uso clínico no mercado têm sido gerados a partir de produtos naturais (metabólitos secundários), ou desenvolvidos por síntese química planejada a partir destes. Frequentemente são realizadas modificações moleculares empregadas em estruturas de produtos naturais, com o objetivo de introduzir modificações nas propriedades relacionadas às fases farmacodinâmica e farmacocinética das substâncias (Barreiro; Bolzani, 2009).

## **6 | UTILIZAÇÃO DAS CICLODEXTRINAS EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

Fenômenos de complexação molecular são amplamente utilizados em muitos produtos e tecnologias industriais, principalmente na indústria farmacêutica, e devido aos insignificantes efeitos citotóxicos das CDs são lhe atribuídas diversas aplicações, tais como, carreadores de fármacos, alimentos e sabores, cosméticos, higiene pessoal e produtos de higiene pessoal, embalagens, têxteis, agricultura, processos de separação, proteção do meio ambiente, fermentação e catálise (Marques, 2010; Devil *et al.*, 2010).

As CDs desempenham um papel essencial no desenvolvimento de sistemas de liberação de medicamentos. Elas têm a capacidade de modificar as propriedades físico-químicas e biológicas das moléculas de fármacos, criando complexos de inclusão tanto no

estado líquido quanto no estado sólido. Além de melhorar a solubilidade e a estabilidade dos medicamentos, a formação desses complexos também potencializa a eficácia do fármaco e reduz os efeitos colaterais. Além disso, as CDs são empregadas como coadjuvantes para diluir ou solubilizar comprimidos (Oliveira, Santos; Coelho, 2009).

Na indústria farmacêutica, a incorporação das CDs em sistemas farmacêuticos constitui uma realidade consolidada, sendo essas usadas para suprimir volatilidade, transformar compostos líquidos em forma cristalina, mascarar o cheiro e sabor desagradáveis de algumas drogas, evitar incompatibilidades indesejáveis, aumentar e/ou melhorar a biodisponibilidade, aumentar a estabilidade de uma droga na presença de condições de luz, calor e oxidantes, diminuir efeitos secundários, inibir ou aumentar a degradação, entre outros (Del Valle, 2004; Devil *et al.*, 2010; Marques, 2010).

Nas formulações farmacêuticas, as ciclodextrinas desempenham duas funções distintas: atuam como complexos de inclusão com o princípio ativo e como excipientes. Quando utilizadas na forma de complexo de inclusão com o princípio ativo, o objetivo é acelerar o início da ação farmacológica em comparação com o fármaco isolado. Por outro lado, nas formulações onde as ciclodextrinas atuam como excipientes, elas servem como veículos que melhoram a eficiência do transporte do fármaco para o local de ação, especialmente em formulações parenterais, e também aumentam a solubilidade e biodisponibilidade do fármaco em formulações orais, facilitando sua permeação através das membranas biológicas (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Barros, 2021).

Nesse sentido, diversos medicamentos comercializados no mercado farmacêutico mundial contam com a presença de CDs e derivados em suas formulações (Szejtli, 1997; Loftsson; Duchene, 2007; Kurkov; Loftsson, 2013). Na tabela 6 são relacionados alguns produtos farmacêuticos contendo CDs aprovados e comercializados, bem como, suas aplicações e procedências.

Tabela 6 - Alguns produtos farmacêuticos contendo CD disponíveis no mercado mundial

CD	Fármaco	Nome comercial	Indicação	País/Fabricante	
α-CD	PGE <sub>1</sub>	Prastandim/ Edex/Viridal	Vasodilatador	Japão/Ono Schwarz/Alemanha	
	Cefotiam-hexatil	Pansporin T	Antibiótico	Japão/Takeda	
	3-metoxi Limaprost	Opalmon/Prorenal	Vasodilatador	Japão/Ono	
Ciclodextrinas Naturais	Benexate	Ulgut/Lonmiel	Antiulcerogênico	Japão/Teikoku	
	Dexametasona	Glymesason	Analgésico	Japão/Fujinaga	
	Iodine	Mena-Gargle	Antiséptico	Japão/Kyushin	
	Nicotina	Nicorette/Nicogum	Redução dos sintomas de abstinência	Suécia/ Upjohn	
	Nimesulida	Mesulid/Nimedex	Antiinflamatório	Itália/ Novartis	
	Nitroglicerina	Nitropen	Dilatador coronário	Japão/Nippon Kayaku	
	Omeprazol	Omebeta	Antiulcerogênico	Betapharm/Alemanha	
	β-CD	Piroxicam	Cicladol/Brexin	Antiinflamatório	Masterpharma/Itália Chiesi/Itália
		Ácido tiaprofênico	Surgamyl	Analgésico	Roussel-aestrelli/Itália
	Óleo de alho	Xund/Tegra/Allide/ Garlessence	Arteriosclerose	Bipharm/Alemanha	
	Cefalosporina	Meiact	Antibiótico	Meiji Seika/Japão	
	Difenildramina	Stada-Travel	Antiemético	Stada/Alemanha	
	Clordiazepóxido	Transsillium	Ansiolítico	Gador/Argentina	
	Cisaprida	Coordinax Prepulsid	Estimulante TGI	Jassen/Bélgica	
	Cetirizina	Cetirizin	Antialérgico	Losan/Alemanha	
Dextrometorfano	Rynathisol	Antitussivo	Synthelabo/França		
Derivados	Indometacina	Indocid	Antiinflamatório	Merk Sharp & Dohme/ UE	
	HPβCD	Itraconazol	Sporanox Liquid	Antifúngico	Janssen/Bélgica
		Mitomicina	Mitozytrex/ MitoExtra	Antineoplásico	Novartis/Suíça
		Hidrocortisona	Dexacort	Antiinflamatório	Actavis/
	Diclofenaco sódico	Voltaren	Antiinflamatório	J. Pharm./ Europa	
	SBβCD	Ziprasidona	Zeldox/Geodon	Antipsicótico	Pfizer/EUA
		Voriconazol	VFEND	Antimicótico	Pfizer/EUA
	RMβCD	R17β-estradiol hemihidratado	Aerodiol	Terapia hormonal	Servier/França
Cloranfenicol		Clorocil	Antibiótico	Oftalder/Portugal	

Fonte: Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Loftsson; Duchêne, 2007; Kurkov; Loftsson, 2013.

Conforme apresentado na Tabela 6, a  $\beta$ -CD se destaca como a ciclodextrina mais prevalente em uso. Sua aplicação primordial ocorre por via oral, sendo empregada tanto na forma de complexos de inclusão com princípios ativos quanto como um excipiente. É válido ressaltar que a administração oral das ciclodextrinas naturais não demonstra a indução de toxicidade aguda e, mesmo quando administradas em doses substancialmente elevadas a animais, não resulta em mortalidade. Em testes com ratos, o DL50 (dose letal para 50% dos animais) para administração oral é relatado como superior a 12,5 g/kg para a  $\alpha$ -CD, 18,8 g/kg para a  $\beta$ -CD e 8 g/kg para a  $\gamma$ -CD (Rama *et al.*, 2005).

No âmbito da pesquisa farmacêutica, existe uma crescente expectativa de aprovação no mercado global de novos medicamentos, abrangendo uma variedade de atividades farmacológicas, todos eles em fase de desenvolvimento clínico e fazendo uso significativo de ciclodextrinas. Além desse cenário, merece destaque o desenvolvimento clínico de vacinas contra o SARS-CoV-2, que incorporam ciclodextrinas, como por exemplo a Janssen que se utiliza da HP- $\beta$ CD. Também é relevante mencionar os avanços na utilização de polímeros à base de ciclodextrinas, assim como a formação de complexos de inclusão entre ciclodextrinas e fármacos antivirais (Oliveira; Silveira, 2021; Braga, 2021).

A HP- $\beta$ CD tem sido objeto de intensa investigação para potencial aplicação no tratamento de doenças complexas, tais como Aterosclerose, Alzheimer e Niemann-Pick Tipo C (Lichtenhan *et al.*, 2021). Esta última é uma doença de depósito lisossomal neurovisceral, que pode afetar vísceras e cérebro. É causada por um defeito no transporte intracelular de colesterol e glicoesfingolípídeos, apresentando graves manifestações neurológicas e hepáticas que podem ser fatais (Brasil, 2020). Mas uma consequência é que o HP- $\beta$ CD pode causar perda auditiva, bem como descobriu-se que o HP- $\beta$ CD é tóxico para as células ciliadas externas ao longo do órgão de Corti (Salt *et al.*, 2009).

No cenário brasileiro, a pesquisa concentra-se na exploração da HP- $\beta$ CD para o desenvolvimento de complexos de inclusão com candidatos a medicamentos destinados ao tratamento de doenças negligenciadas, bem como agentes antimicrobianos e antitumorais (Braga, 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, este capítulo proporcionou uma exploração aprofundada do uso das ciclodextrinas como ferramenta na formulação de produtos farmacêuticos contendo óleos essenciais, destacando sua importância no contexto da pesquisa e desenvolvimento no Brasil e em âmbito global. Essa abordagem foi adotada para enfrentar desafios tecnológicos que envolvem a estabilidade e a solubilidade desses compostos naturais. As ciclodextrinas, notáveis por sua baixa toxicidade, desempenham um papel crucial na indústria farmacêutica, tornando-as altamente relevantes para diversas aplicações.

O capítulo buscou oferecer uma visão completa e detalhada dessas estratégias, destacando o potencial promissor das ciclodextrinas na pesquisa e desenvolvimento de formulações farmacêuticas inovadoras. Essas formulações têm o intuito de otimizar a eficácia terapêutica e a segurança dos produtos, capitalizando os benefícios intrínsecos dos óleos essenciais. Portanto, essa investigação representa um avanço significativo na exploração das sinergias entre produtos naturais e tecnologias farmacêuticas modernas.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, U. N.; LIMA, S. G.; ROCHA, M. S.; FREITAS, R. M.; OLIVEIRA, T. M.; SILVA, R. M.; MOURA, L. C. B.; ALMEIDA, L. T. G. Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri* com  $\beta$ -ciclodextrina. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 50-55, 2014.
- ALFONSI, R.; ATTIVI, D.; ASTIER, M.; SOCHA, M.; MORICE, S.; GIBAUD, S. Characterization of mitotane (o,p'-DDD) – cyclodextrin inclusion complexes: Phase-solubility method and NMR. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 71, n.3, p. 186-192, 2013.
- AL-MARZOUQI, A. H.; ELWY, H. M.; SHEHADI, I.; ADEM, A. Physicochemical properties of antifungal drug–cyclodextrin complexes prepared by supercritical carbon dioxide and by conventional techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, p. 227–233, 2009.
- ALVES, L. D. S. A.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.
- ARRUDA, D. C.; D'ALEXANDRI, F. L.; KATZIN, A. M.; ULIANA, S. R. Antileishmanial activity of the terpene nerolidol. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, n. 5, p. 1679-87, 2005.
- BANKOVA, V. S.; CHRISTOV, R.; TEJERA, A. D. Lignans and other constituents of propolis from the Canary Islands. **Phytochemistry**, v. 49, n. 5, p. 1411–1415, 1998.
- BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.
- BARROS, M. C. **Desafios no desenvolvimento de fármacos no emprego de complexos de inclusão com ciclodextrinas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde) - Universidade Federal Fluminense, 2021.
- BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, v. 11, p. 54-67, 2020.
- BRAGA, S. S.; BARBOSA, J. S.; SANTOS, N. E.; HYUN, S. M.; EL-SALEH, F.; PAZ, F. A. A. Cyclodextrins in Antiviral Therapeutics and Vaccines. **Pharmaceutics**, v. 13, n.3, p. 409, 2021.
- BRANCO, L. A.; LAGINESTRA, B. DE F. A.; GAZIM, Z. C.; DA SILVA, G. R.; MACHADO, M. DE A.; SIMÕES, J. V. M.; GONÇALVES, D. D.; PIAU JUNIOR, R. Atividades biológicas do óleo essencial de *Psidium spp*. **Peer Review**, v. 5, n. 8, p. 335–345, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick Tipo C.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BUDAL, M. R.; NASCIMENTO, M. R.; DAL MAGRO, J., TATO, J. V.; YUNES R. Studies on the inclusion complex of diloxanide furoate- $\beta$ -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 50, p. 151-155, 2004.

BURT, A. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 94, n. 3, p. 223–253, 2004.

CANCHUMANI, R. M. L. A indústria farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo de desenvolvimento industrial. **Revista Espacios**, v. 29, n. 2, 2008.

CARVALHO, R. B. F.; ALMEIDA, A. A. C. **Potencial neurofarmacológico de produtos naturais derivados de plantas como estratégia terapêutica na ansiedade.** In: George Layson da Silva Oliveira; Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva. (Org.). *Produtos naturais com implicações na farmacologia.* 1ed. Ponta Grossa/Paraná: Atena, 2023, v. 1, p. 1-85.

CARVALHO, R. B. F.; FREITAS, R. M.; LIMA, L. S.; DAVID, J. P.; FEITOSA, C. M. Chemical composition and anticholinesterase activity of an active fraction of extract of Citrus limon (L.) Burm leaves. **Química Nova**, v. 36, n. 9, p. 1375-1379, 2013.

CHANG, T.; HSIEH, F.; KO, T.; TENG, K.; LIANG, P.; WANG, A. H. Structure of a Heterotetrameric Geranyl Pyrophosphate Synthase from Mint (*Mentha piperita*) Reveals Intersubunit Regulation. **The Plant Cell Online**, v. 22, n. 2, p. 454–467, 2010.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, n. 2, p. 219–230, 2005.

CONCEIÇÃO, J.; ADEOYE, O.; CABRAL-MARQUES, H. M.; LOBO, J. M. S. Cyclodextrins as Drug Carriers in Pharmaceutical Technology: The State of the Art. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, p. 1405-1433, 2018.

COSTA, A. R.; CORRÊA, P. C.; PARTATA, A. K. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, v. 5, n. 3, 2012.

COSTA, J. P.; DE OLIVEIRA, G. A.; DE ALMEIDA, A. A.; ISLAM, M. T.; DE SOUSA, D. P.; DE FREITAS, R. M. Anxiolytic-like effects of phytol: possible involvement of GABAergic transmission. **Brain Research**, v. 14, n. 1547, p. 34-42, 2014.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 1-9, 2007.

DEL VALLE, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, n. 9, p. 1033–1046, 2004.

DEVIL, N. K.; RANI, A. P.; JAVED, M.; KUMAR, K. S.; KAUSHIK, J.; SOWJANYA, V. Cyclodextrins in pharmacy-an overview. **Pharmacophore**, v. 1, n. 3, p. 155-165, 2010.

DOWDEN, H.; MUNRO J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, n. 7, p. 495-6, 2019.

FERNANDES, D. R. A.; GADELHA, C. A.; MALDONADO, J. M. S. V. Estratégias de inovação em medicamentos e vacinas no âmbito do Ceis – modelos, mecanismos e expectativas. **Saúde Em Debate**, v. 47, p. 377-392, 2023.

FERRAZ, H. G. **Novas ferramentas farmacotécnicas para modular a biodisponibilidade de medicamentos**. In: Biofarmacotécnica - Ciências Farmacêuticas. Storpiritis, S.; Gonçalves, J. E.; Chiann, C.; Gai, M. N. (Org.). São Paulo: Guanabara Koogan, 2009.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 7-27, 2020.

FRACETO, L. F.; GONÇALVES, M. M.; MORAES, C. M.; ARAÚJO, D. R.; ZANELLA, L.; DE PAULA, E.; PERTINHE, T. A. Caracterização do complexo de inclusão ropivacaína:  $\beta$ -ciclodextrina. **Química Nova**, v. 30, n. 5, 2007.

FREITAS, C. A. B.; DE ARAÚJO, R. C. S.; DA PAZ, S. P. A.; SILVA, J. R. A.; ALVES, C. N.; LAMEIRA, J. Preparation and characterization of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex of eugenol. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 33056–33070, 2021.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GUIMARÃES, C. C. Atividade antimicrobiana in vitro do extrato aquoso e do óleo essencial do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) e do cravo-da-índia (*Caryophyllus aromaticus* L.) frente a cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 15, n. 2, 2017.

Hanney SR, Castle-Clarke S, Grant J, et al. How long does biomedical research take? Studying the time taken between biomedical and health research and its translation into products, policy, and practice. **Health Research Policy and Systems**, v. 13, p. 1-18, 2015.

Higuchi T., Connors K. A. Phase solubility techniques. **Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation**, v. 4, p. 117–212, 1965.

HYLDGAARD, M.; MYGIND, T.; MEYER, R. L. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in Microbiology**, v. 25, n. 3, 2012.

JACOB, S.; NAIR, A. B. Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation. **Drug Development Research**, v. 79, p. 201-217, 2018.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Encapsulation in cyclodextrins to widen the applications of essential oils. **Environmental Chemistry Letters**, v. 17, p. 129-143, 2019.

KURKOV, S.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 453, p. 167–180, 2013.

LAPCZYNSKI, A.; BHATIA, S. P.; LETIZIA, C. S.; API, A. M. Fragrance material review on nerolidol (isomer unspecified). **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 11, p. S247-50, 2008.

LICHTENHAN, J. T.; HIROSE, K.; BUCHMAN, C. A.; DUNCAN, R. K.; SALT, A. N. Direct administration of 2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin into guinea pig cochleae: Effects on physiological and histological measurements. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0175236, 2017.

LIU, Z.; YE, L.; XI, J.; WANG, J.; FENG, Z. G. Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. **Progress in Polymer Science**, v. 118, p. 101408, 2021.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3019-32, 2012.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 329, n. 1-2, p. 1–11, 2007.

LUPATINI, E. O.; BARRETO, J. O. M.; ZIMMERMANN, I.; SILVA, E. N.; SILVA, E. N. Medicamentos e pesquisa translacional: etapas, atores e políticas de saúde no contexto brasileiro. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 181-199, 2019.

MACEDO, G. F.; ALMEIDA-BEZERRA, J. W.; DA SILVA, V. B.; LIMA, E. E.; DE MENEZES, S. A.; PORTELA, B. Y. M.; BRAGA, B. L. P.; BEZERRA, J. S.; OLIVEIRA, M. G.; ALENCAR, D. R.; COSTA, A. R.; SOUZA, M. A.; CRUZ NETO, J.; PEREIRA, T. C.; SILVA, F. S. H., 2020. *Eremanthus arboreus* (Gardner) *MacLeish* (Candeeiro): natural source of  $\alpha$ -Bisabolol. **Research, Social Development**, vol. 9, no. 10, pp. e9599109270.

MARQUES, H. M. C. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 5, p. 313–326, 2010.

MARQUES, L. G. A.; VIEIRA NETO, J. B.; SALES, S. L. A.; COSTA, P. M. S.; GUIMARÃES, C. J.; MANSO, M. P.; PEREIRA, J. V. M.; PESSOA, C. O. O impacto da bioprospecção para o descobrimento de novas moléculas terapêuticas. **Revista Fitos**, v. 16, Supl. 2, p. 293-314, mar. 2022.

MELO, E. M.; MELO, E. M.; SILVA, D. V. N.; MARTINS, J. G.; VEIGA, D. P.; PEREIRA, P. M.; CRUZ, R. C. R.; JUNIOR, S. A. **Mini Revisão sobre óleos essenciais utilizados na aromaterapia e sua ação farmacológica**. In: Silvio Almeida Junior. (Org.). *Produtos naturais e suas aplicações: da comunidade para o laboratório*. 1ed. Guarujá: Científica Digital, 2021, v. 1, p. 143-150.

MENEZES, P. P.; SERAFINI, M. R.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; SILVA, G. F.; OLIVEIRA, J. F.; CARVALHO, F. M. S.; SOUZA, J. C. C.; MATOS, J. R.; ALVES, P. B.; MATOS, I. L.; HĀDĀRUGĀ, D. I.; ARAÚJO, A. A. S. Inclusion complex of (–)-linalool and  $\beta$ -cyclodextrin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2429-2437, 2014.

MOHAMMED, A.; SINGH, S.; SWAIN, S. Cyclodextrins: Concept to applications, regulatory issues and challenges. **Nanomedicine Research Journal**, v. 5, n. 3, p. 202-214, 2020.

MORAES, J.; OLIVEIRA, R. N.; COSTA, J. P.; GOMES JUNIOR, A. L.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M.; ALLEGRETTI, S. M.; PINTO, P. L. S. Phytol, a Diterpene Alcohol from Chlorophyll, as a Drug against Neglected Tropical Disease Schistosomiasis Mansoni. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 1, 2014.

MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review. **Analytical techniques for Analysis**, v. 101, p. 238–250, 2014.

NAKATSU, T.; LUPO JUNIOR, A. T.; CHINN JUNIOR, J. W.; KANG, R. K. L. Biological activity of essential oils and their constituents. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 21, Part B, p. 571–631, 2000.

NUNES, G. B.; COSTA, L. M.; GUTIERREZ, S. J.; SATYAL, P.; FREITAS, R. M. Behavioral tests and oxidative stress evaluation in mitochondria isolated from the brain and liver of mice treated with riparian A. **Life Sciences**, v. 15; n. 121, p. 57-64, 2015.

OKOYE, T.C.; AKAH, P.A.; OMEJE, E.O.; OKOYE, F.B.C.; NWORU, C.S. Anticonvulsant effect of kaurenoic acid isolated from the root bark of *Annona senegalensis*. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 109, p. 38-43, 2013.

OLIVEIRA, A. G.; SILVEIRA, D. Vacinas contra a COVID-19: tecnologias e análise técnica de composição e implicações na imunização. **Infarma**, v. 33, p. 103-105, 2021.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; COELHO, P. Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, p. 70-83, 2009.

OLIVEIRA, T. M.; CARVALHO, R. B.; COSTA, I. H.; OLIVEIRA, G. A.; SOUZA, A. A.; LIMA, S. G.; FREITAS, R. M. Evaluation of p-cymene, a natural antioxidant. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 3, p. 423-428, 2015.

PASQUA, I. C. Água na horticultura: Plantas hortícolas não convencionais: seus potenciais nutracêuticos e medicinais. **Horticultura Brasileira**, v. 27, p. S4061-S4073, 2009.

PATIL, J. S.; KADAM, D. V.; MARAPUR, S. C.; KAMALAPUR, M. V. Inclusion complex system: a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 2, n. 2, p. 29-34, 2010.

PATRIDGE, E.; GAREISS, P.; KINCH, M. S.; HOYER, D. An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. **Drug Discovery Today**, 2015.

PEREIRA, D. T. D.; OLIVEIRA, T. M.; DENADAI, Â. M. L. Uma visão geral dos sistemas de liberação controlada de fármacos. **Journal of Exact Sciences**, v. 35, n. 1, pp. 11-16, 2022.

PIAZ, F. D.; COTUGNO, R.; LEPORÉ, L.; VASSALLO, A.; MALAFRONTÉ, N.; LAURO, G.; BIFULCO, G.; BELISARIO, M. A.; TOMMASI, N. Chemical proteomics reveals HSP70 1A as a target for the anticancer diterpene oridonin in Jurkat cells. **Journal of Proteomics**, v. 82, p. 14-26, 2013.

POPR, M.; HYBELBAUEROVÁ, S.; JINDŘICH, J. A complete series of 6-deoxy-monosubstituted tetraalkylammonium derivatives of  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrin with 1, 2, and 3 permanent positive charges. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 1390–1396, 2014.

- RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos: fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 281–299, 2005.
- RASHEED, A.; KUMAR, A.; SRAVANTHI, V. V. N. S. S. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review. **Scientia Pharmaceutica**, v. 76, p. 567–598, 2008.
- RAUT, J. K.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250–264, 2014.
- RIBEIRO, A. B. B. G.; FERNANDES, V. D. G.; SOUZA, L. D. G.; ALENCAR, J. A. S.; MEDEIROS, J. P.; BEZERRA, V. G. L.; FERREIRA, A. L.; SOUSA, A. P.; OLIVEIRA FILHO, A. A. In silico evaluation of the anti-inflammatory activity of Ascaridol monoterpene. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e590974517, 2020.
- RIBEIRO, L.; LOFTSSON, T.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Investigation and physicochemical characterization of vinpocetine sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin binary and ternary complexes. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 8, p. 914-922, 2003.
- ROCHA, R. R. R.; FERREIRA, W. M.; GONÇALVES, K. A. M. Benefícios proporcionados pelo uso de óleos essenciais sobre o sistema nervoso central e sua atividade antimicrobiana: uma revisão literária. **Brazilian Journal of Development**, 8(1), 229–236, 2022.
- SANTOS, F. S. D. Tradições populares de uso de plantas medicinais na Amazônia. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. VI, p. 919-939, 2000.
- SCHUHMACHER, A.; GASSMANN, O.; HINDER, M. **A Review of the Pharmaceutical R&D Efficiency: Costs, Timelines, and Probabilities**. In: Value Creation in the Pharmaceutical Industry [internet]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2016. p. 60-79.
- SILVA, I. S.; DE LIMA, S. G. **Abordagem física de compostos orgânicos**. 1. ed. Curitiba: Appris Editora, 2020. v. 1. 119p.
- SILVA, M. P.; OLIVEIRA, G. L.; DE CARVALHO, R. B.; DE SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M.; PINTO, P. L.; DE MORAES, J. Antischistosomal activity of the terpene nerolidol. **Molecules**, v. 19, n. 3, p. 3793-3803, 2014.
- SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. **Óleos Voláteis**. In: SIMÕES, C. M. O.; SHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, p. 387-415, 2003.
- SINGH, B.; SHARMA, R. A. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. **3 Biotech**, v. 5, n. 2, p. 129–151, 2015.
- SINGH, R.; BHARTI, N.; MADAN, J.; HIREMATHA, S. N. Characterization of Cyclodextrin Inclusion Complexes – A Review. **Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 2, n. 3, p. 171-183, 2010.

STRACHULSKI, J.; FLORIANI, N.; ALMEIDA SILVA, A. de; MARETTO, L. C.; PARINTINTIN, S. **O conhecimento sobre os remédios da floresta, as plantas medicinais e suas utilizações na saúde pelos Parintintin.** In: MUÑOZ, N. V.; FLORIANI, D.; FLORIANI, N. (Org.). *Imaginarios de la salud e interculturalidad*. 1ed. Rio de Janeiro: e-Publicar. v. 1, p. 39-61, 2023.

SZEJTLI, J. Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes. **Journal of Materials Chemistry**, v. 7, n. 4, p. 575-587, 1997.

TELES, Y. C. A.; VIEIRA, A. L. L.; ALCANTARA, K. A.; SARAIVA, C. R. N. Caracterização química do óleo essencial de *Cinnamomum verum* (canela). **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 10, n. 2, 1332–1335, 2022.

UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 2045–2076, 1998.

VADLAMUDI, M. K.; DHANARAJ, S. Disparate practical way of doing solubility enhancement study to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 1, p. 208-235, 2016.

VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica**. Minerva Coimbra: Coimbra, 2006.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Bulletin of the World Health Organization*. **Regulatory situation of herbal medicines: A worldwide review**. Geneva, 1998.



**RUSBENE BRUNO FONSECA DE CARVALHO:** Possui graduação em licenciatura em química e doutorado em Biotecnologia de Produtos Naturais pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) com estágio sanduíche na Universidade de Coimbra em Portugal. Atualmente é pós-doutorando vinculado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas na UFPI, onde também integra o grupo de pesquisa Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo

Medicamentos e Correlatos (LITE) e o Laboratório de Nanossistemas Farmacêuticos (NANOSFAR), coordenado pelos profs. Dr. Lívio César Cunha Nunes e Dra. Hercília Maria Lins Rolim, respectivamente. Tem experiência na área de Química, com ênfase em Química dos Produtos Naturais e desenvolvimento de complexos de inclusão com ciclodextrinas, bem como sobre o uso de metodologias alternativas para o Ensino de Química.



**GIOVANNA CARVALHO SOUSA SILVA:** Possui graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão - Campus Timon. Além disso, é especialista em Educação de Jovens e Adultos pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia e tem uma especialização em Informática na Educação pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Raimundo das Mangabeiras – MA. Tem participado ativamente do grupo de pesquisa Núcleo de Investigação Aplicada às Ciências (NIAC), vinculado ao CNPq e certificado pelo IFMA. Atuou na Iniciação Científica pesquisado na área de

Doenças Tropicais Negligenciadas e Química dos Produtos Naturais. Destaca-se sua contribuição como bolsista da FAPEMA no Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC e como bolsista do CNPq no Programa Institucional de Bolsa de Iniciação à Docência - PIBID. Atualmente, encontra-se cursando o mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, onde também é membro ativo do grupo de pesquisa Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo em Medicamentos e Correlatos (LITE), sob a coordenação do professor Dr. Lívio César Cunha Nunes.



**FRANCISCO MAYRON DE SOUSA E SILVA:**

Possui graduação em Fisioterapia pela Centro Universitário do Piauí (UNIFAPI) e atualmente é doutorando em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal do Piauí (UFPI), com apoio financeiro da CAPES. Membro ativo do grupo de pesquisa vinculado ao Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo em Medicamentos e Correlatos (LITE), sob a coordenação do Professor Dr. Lívio César Cunha Nunes. Além disso, obteve o título de mestre em Engenharia de Materiais no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (PPGEM - IFPI), também com suporte da CAPES. Possui especializações em Saúde

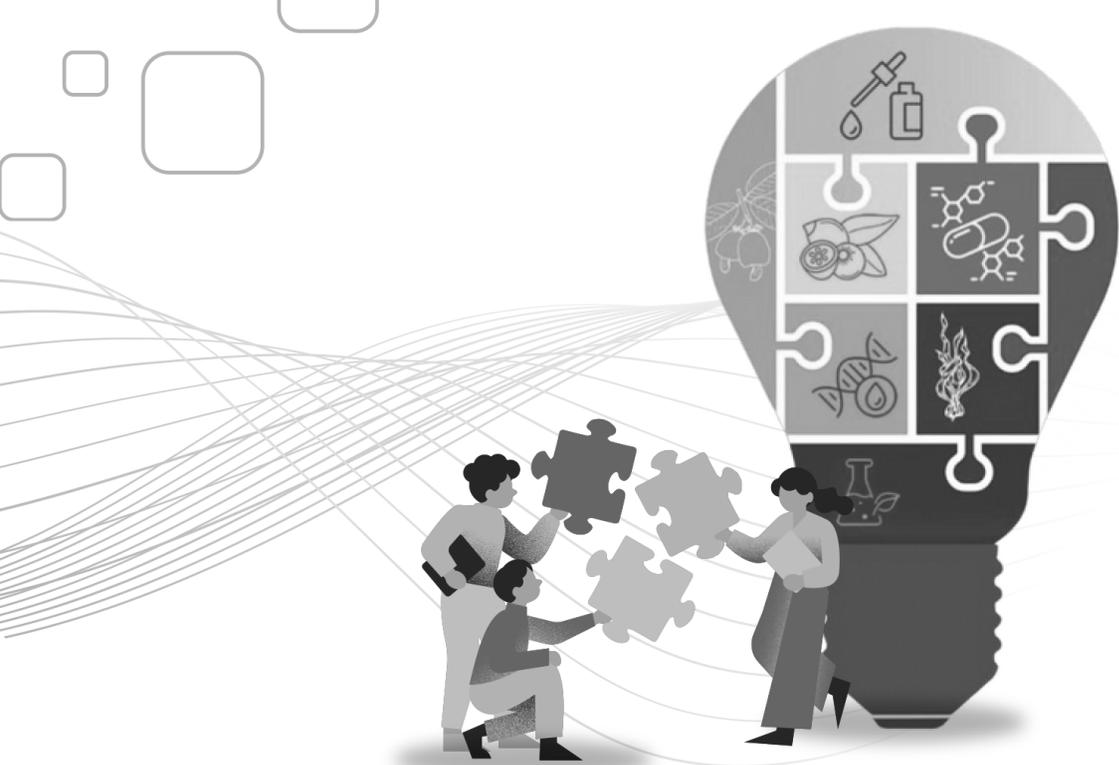
Coletiva no Instituto Brasil de Ensino (IBRA) e em Mentoria para a Educação Profissional no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo (IFES). Atuou como docente universitário na área de Fisioterapia na Saúde da Família e Comunidade, compartilhando experiência acadêmica para a formação de novos profissionais. Integrou várias iniciativas educacionais, incluindo a tutoria do Curso Técnico em Vigilância em Saúde com Ênfase no Combate às Endemias, em colaboração com a UFRGS. Também desempenhou o papel de preceptor de estágio ambulatorial em Fisioterapia no Centro Universitário UNINASSAU. Participa de pesquisas em áreas relevantes, como produtos naturais, reparação Óssea utilizando Biomateriais. Além disso, investiga a Epidemiologia de casos de HIV/AIDS no Piauí, contribuindo para a compreensão e enfrentamento de questões de saúde pública.



**LIVIO CESAR CUNHA NUNES:**

Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (1996), habilitação em Indústria Farmacêutica pela Universidade Federal do Ceará (1997), Mestrado (2000), Doutorado (2008) em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco e pós-doutorado (2012) em tecnologia farmacêutica pela Universidade de Coimbra - Portugal. Professor Associado do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí, membro permanente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas e Ciências dos Materiais - Mestrado e Doutorado (UFPI) e do Programa de Pós-graduação em

Biotecnologia - Doutorado (UFPI/RENORBIO). Bolsista de Produtividade em Desenvolvimento Tecnológico e Extensão Inovadora - DT nos períodos de 2013-15 e 2017- atual. Superintendente da Fadex (Fundação de Apoio da UFPI e do IFPI) abril de 2016 a novembro de 2019. Foi Diretor Técnico-Científico da FAPEPI 2019-20. Coordenador da Câmara Técnica em Inovação da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Piauí - FAPEPI. Editor Chefe do Boletim Informativo Geum (ISSN 2237-7387) e Membro da Associação Brasileira de Editores Científicos - ABEC. Possui uma empresa incubada "Fitofit - Suplementos e Produtos Naturais" na INEAGRO-UFPI, atualmente selecionada para aceleração no programa FAPEPI-SEBRAE de inovação. Tem experiência na área de tecnologia farmacêutica e desenvolvimento de produtos, com ênfase em produção e controle de medicamentos e correlatos. Atua principalmente nos seguintes temas: desenvolvimento tecnológico de medicamentos e correlatos, empreendedorismo e propriedade intelectual. Professor da disciplina de Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia. Chefe da Unidade de Apoio a Ambientes de Inovação-UFPI. Foi coordenador do mestrado profissional em rede: Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia - PROFNIT (2018-2019).



# BIOTECNOLOGIA & FARMACOLOGIA

ABORDAGENS INTERDISCIPLINARES NA  
TERAPÊUTICA COM RECURSOS NATURAIS

- 
-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
  -  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
  -  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
  -  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2023



# BIOTECNOLOGIA & FARMACOLOGIA

ABORDAGENS INTERDISCIPLINARES NA  
TERAPÊUTICA COM RECURSOS NATURAIS

- 
-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
  -  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
  -  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
  -  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2023