

# Potencial cicatrizante da pomada a base do extrato das entrecascas do *Anacardium Occidentale L.* contendo nanopartículas lipídicas sólidas: Um ensaio pré-clínico

Healing potential of the ointment based on the extract of the bark of *Anacardium Occidentale L.* containing solid lipid nanoparticles: A preclinical trial

Potencial cicatrizante del ungüento a base de extracto de corteza de *Anacardium Occidentale L.* que contiene nanopartículas lipídicas sólidas: Un ensayo preclínico

Recebido: 05/04/2025 | Revisado: 15/04/2025 | Aceitado: 16/04/2025 | Publicado: 19/04/2025

**Emilly Rayane Sátiro Carneiro<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2883-9194>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: [emillysatio.carneiro@gmail.com](mailto:emillysatio.carneiro@gmail.com)

**Caio José Florêncio dos Anjos<sup>2</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8410-7539>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: [caioanjosfcm@gmail.com](mailto:caioanjosfcm@gmail.com)

**Denilson Leal Rocha<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9930-7049>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: [rochadenilsonn@gmail.com](mailto:rochadenilsonn@gmail.com)

**Daniela de Araújo Vilar<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0264-0381>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: [dani\\_1011@yahoo.com.br](mailto:dani_1011@yahoo.com.br)

**Marina Suênia de Araújo Vilar Soares<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-0752>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: [peritaquimica@yahoo.com.br](mailto:peritaquimica@yahoo.com.br)

## Resumo

O tratamento de lesões representa um desafio significativo para o sistema de saúde pública devido ao alto custo. Diante disso, o presente estudo objetivou avaliar o potencial cicatrizante de duas formulações fitoterápicas, sendo uma à base de extrato hidroalcoólico das entrecascas de *Anacardium occidentale* (A.O), e outra contendo o extrato associado a nanopartículas lipídicas sólidas (NLS). Estudos científicos prévios já demonstravam as atividades farmacológicas do A.O, como ação cicatrizante, anti-inflamatória, analgésica e antimicrobiana. Foi utilizado o extrato hidroalcoólico obtido através do processo de maceração e agitação contínua e estática. Já as nanopartículas foram obtidas por meio de fusão a quente e homogeneização de alto cisalhamento, resultando em uma microemulsão. As lesões excisionais foram realizadas com Punch metálico de 6 mm. No experimento foram utilizados 20 animais, sendo distribuídos igualmente em quatro grupos, sendo eles Grupo Tratamento *Anacardium Occidentale* (GT-AO), Grupo Tratamento *Anacardium Occidentale* com Nanopartículas (GT-AON), Grupo Controle Positivo (GCP) usando como parâmetro Fibrinase® e Grupo Controle Negativo (GCN). A formulação desenvolvida foi testada em camundongos Swiss, a análise pré-clínica evidenciou uma aceleração significativa no processo de cicatrização no GT-AON em comparação ao GCP. A exposição dos dados morfométricos e macroscópicos apontam a comparação entre todos os grupos e seus estágios de cicatrização. Os resultados corroboram com os estudos que apontam a penetração das nanopartículas nas camadas mais profundas e confirmam que a associação do extrato hidroalcoólico do A.O. com a tecnologia de NLS potencializa a cicatrização, sugerindo uma alternativa promissora para o tratamento de feridas.

**Palavras-chave:** Fitoterapia; Plantas medicinais; Cicatrização.

## Abstract

The treatment of lesions represents a significant challenge for the public health system due to its high cost. Therefore, the present study evaluated the healing potential of two herbal formulations, one based on the hydroalcoholic extract of the inner bark of *Anacardium occidentale* (A.O), and the other containing the extract associated with solid lipid

<sup>1</sup> Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento (CESED) – Centro Universitário Unifacisa, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Estadual do Ceará, Instituto Superior de Ciências Biomédicas- UECE/ISCB, Ceará, Brasil.

nanoparticles (SLN). Previous scientific studies have already demonstrated the pharmacological activities of A.O, such as healing, anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial action. The hydroalcoholic extract obtained through the maceration process and continuous and static agitation was used. The nanoparticles were obtained through hot fusion and high shear homogenization, resulting in a microemulsion. The excisional lesions were performed with a 6 mm metal punch. Twenty animals were used in the experiment, distributed equally into four groups: Anacardium Occidentale Treatment Group (GT-AO), Anacardium Occidentale Treatment Group with Nanoparticles (GT-AON), Positive Control Group (GCP) using Fibrinase® as a parameter, and Negative Control Group (GCN). The developed formulation was tested in Swiss mice; preclinical analysis showed a significant acceleration in the healing process in GT-AON compared to GCP. The presentation of morphometric and macroscopic data indicate the comparison between all groups and their healing stages. The results corroborate studies that indicate the penetration of nanoparticles into the deepest layers and confirm that the association of the hydroalcoholic extract of A.O. with NLS technology enhances healing, suggesting a promising alternative for wound treatment.

**Keywords:** Phytotherapy; Medicinal plants; Healing.

### Resumen

El tratamiento de lesiones representa un desafío importante para el sistema de salud pública debido a su elevado costo. Por ello, en el presente estudio se evaluó el potencial curativo de dos formulaciones fitoterapéuticas, una a base de extracto hidroalcohólico de la corteza interna de Anacardium occidentale (A.O), y otra conteniendo el extracto asociado a nanopartículas lipídicas sólidas (SLN). Estudios científicos previos ya han demostrado las actividades farmacológicas del A.O, como la acción cicatrizante, antiinflamatoria, analgésica y antimicrobiana. Se utilizó el extracto hidroalcohólico obtenido mediante el proceso de maceración y agitación continua y estática. Las nanopartículas se obtuvieron mediante fusión en caliente y homogeneización de alto cizallamiento, dando como resultado una microemulsión. Las lesiones escisionales se realizaron con un punch metálico de 6 mm. Se utilizaron veinte animales en el experimento, distribuidos equitativamente en cuatro grupos: Grupo de Tratamiento con Anacardium Occidentale (GT-AO), Grupo de Tratamiento con Anacardium Occidentale con Nanopartículas (GT-AON), Grupo Control Positivo (GCP) utilizando Fibrinase® como parámetro y Grupo Control Negativo (GCN). La formulación desarrollada fue probada en ratones suizos, el análisis preclínico mostró una aceleración significativa en el proceso de curación en GT-AON en comparación con GCP. La presentación de datos morfométricos y macroscópicos apunta a la comparación entre todos los grupos y sus etapas de curación. Los resultados corroboran estudios que indican la penetración de nanopartículas en las capas más profundas y confirman que la asociación del extracto hidroalcohólico de A.O. Con tecnología NLS mejora la cicatrización, sugiriendo una alternativa prometedora para el tratamiento de heridas.

**Palabras clave:** Fitoterapia; Plantas medicinales; Cicatrización.

## 1. Introdução

As feridas cutâneas surgem devido à interrupção da integridade do tecido, o que compromete sua função estrutural e fisiológica. Essas lesões podem ser provocadas por traumas de natureza química, mecânica, física ou biológica. O processo de cicatrização é caracterizado por uma sequência de eventos celulares, moleculares e bioquímicos que promovem a restauração do tecido afetado (Ramalho, 2018; Souza, 2015).

Atualmente, os cuidados relacionados ao tratamento de lesões dérmicas não se limitam mais à simples aplicação de curativos, mas abrangem todo o processo de assistência oferecida. Sendo assim, é imprescindível a seleção de um tratamento adequado. O desenvolvimento de novas tecnologias capazes de melhorar o processo de cicatrização emerge como não apenas necessário, mas essencial para garantir um cuidado adequado ao paciente visando a redução do tempo de tratamento, economia de recursos públicos e sobretudo oferecer e aprimorar a qualidade de vida do indivíduo (Aquino Junior e et al, 2019; Pereira, 2019).

O tratamento de lesões é um desafio significativo para o sistema público de saúde. É notório que o processo de cicatrização de lesões desperte interesse, tanto do ponto de vista científico quanto da indústria farmacêutica para identificação de compostos com capacidade cicatrizante que promovam uma redução no tempo de cicatrização, aumento da eficácia, custos reduzidos e ampla disponibilidade, facilitando, dessa forma, o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes para o tratamento de feridas (Souza, 2015; Han, 2017).

As plantas medicinais tornam-se uma alternativa de grande relevância para o estudo do processo de cicatrização de feridas. A popularização e busca dos recursos derivados da fitoterapia levou ao reconhecimento da sua importância como

recurso farmacológico e econômico, sendo assim, vários países adotaram essa modalidade de terapia como política pública de saúde (Matsuchita, 2015; Reis, 2014).

Sob esse viés, a primeira Farmacopeia Brasileira, também chamada de “Farmacopeia Verde”, onde foram catalogadas 183 espécies de plantas medicinais brasileiras, está listado o *Anacardium occidentale* popularmente conhecido como cajueiro, pertencente à família da Anacardiaceae, espécie típica do cerrado brasileiro, por sua vez é especificada com uso da entrecasca para uso adulto, com restrição ao uso durante o período gestacional e precaução para efeitos adversos quando usado em conjunto com anticoagulantes, corticoides e anti-inflamatórios (Brasil, 2019; Piriz, et al. 2014).

De acordo com a RDC N° 26/2014, medicamentos fitoterápicos são definidos como aqueles obtidos exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela sua qualidade (Brasil, 2014).

Estudos científicos pré-clínicos comprovam e validam várias atividades farmacológicas desempenhadas pelo *Anacardium occidentale* tais como ação cicatrizante, gastroprotetora, antibacteriana e antidiarreica (Araújo et al., 2018), antioxidante, antiparasitária, antiviral, controle de dislipidemias (Silva, 2023).

A penetração de compostos bioativos nas camadas mais profundas da pele torna-se necessária para alcançar um efeito terapêutico desejado, deste modo, podem ser utilizadas de estratégias que aumentam a penetração desses compostos (Martins, 2014).

Pesquisas no campo da nanomedicina e nanobiotecnologia têm mostrado um crescimento global, com foco na entrega de medicamentos utilizando diversos nanossistemas, como o sistema de nanopartículas lipídicas sólidas. Com sua constituição caracterizada por pequenas estruturas de dimensões no intervalo entre 1 - 1000 nanômetros (nm) as nanopartículas têm ganhado notoriedade e sendo utilizadas em uma ampla gama de produtos. Na escala nanométrica, ocorrem mudanças significativas nas propriedades físicas do material quando comparadas a seu tamanho macroscópico, essas alterações são atribuídas, em grande parte, ao aumento na área superficial (Chhikara, 2017; Melo *et al*, 2020).

Essa escala nanométrica pode categorizar o sistema de entrega. O líquido é representado como nanoemulsão e o sólido como nanopartículas lipídicas, que, por sua vez, são divididas em nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs), que são emulsões óleo/água, permanecendo sólidas à temperatura corporal. A sua segunda geração é chamada de carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs), que consistem em uma mistura de lipídios sólidos e líquidos, mantendo-se sólidos à temperatura ambiente (Borel, 2014; Pessoa et al., 2021).

Nanopartículas compostas por lipídeos sólidos exibem um fluxo adequado e excelente adesão, facilitando sua aplicação, prolongando o tempo de permanência da formulação no local de aplicação e também permitindo a liberação controlada de medicamentos (Reatgui, 2021).

Sendo assim, baseado nas pesquisas e avaliações realizadas na última década, voltadas ao uso de produtos fitoterápicos que apresentam características relacionadas a cicatrização e tratamento de feridas assim como as biotecnologias associadas a melhorias nos produtos farmacêuticos, o presente estudo objetivou investigar e validar o potencial cicatrizante do extrato do *Anacardium occidentale* quando associado a uma formulação empregando tecnologia de nanopartículas.

## 2. Metodologia

A pesquisa em questão adota uma abordagem, caracterizada por um delineamento pré-clínico utilizando modelo murino, assim como também trata-se de uma pesquisa experimental, onde o processo de desenvolvimento envolve variáveis associadas ao objeto do estudo, assim visando entender como e por que um fenômeno ocorre (Guerra, 2023).

## 2.1 Local e período da pesquisa

A pesquisa foi conduzida nos Laboratórios Multiusuário de Ciências Farmacêuticas (LAMCIF), Núcleo de Pesquisa e Extensão (NUPEX), Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO) e Biotério da Unifacisa, localizada em Campina Grande - PB, durante o período de março a novembro de 2024.

## 2.2 Obtenção do material vegetal

Para a realização da pesquisa, as entrecascas do *Anacardium occidentale* foram adquiridas através de compra em um ervanário localizado no município de Campina Grande, na Paraíba, conforme ilustrado na Figura 1:

**Figura 1** - Imagem das entrecascas limpas e processo de pesagem.



Fonte: Arquivo da pesquisa (2025).

## 2.3 Produção do extrato hidroalcoólico

O processo de produção do extrato hidroalcoólico das entrecascas do *Anacardium occidentale* começa com a secagem do material vegetal em uma estufa a 50°C, até que perca rigidez, facilitando a fragmentação. As entrecascas são triturdadas até atingirem uma textura fibrosa e pulverulenta, facilitando a extração. O material seco foi submetido à maceração.

Para o extrato, a entrecasca foi imersa em uma solução de álcool e água (proporção 70/30%) e agitada por 12 horas utilizando um Agitador Mecânico Fisatom 713D®. Após essa agitação dinâmica, a mistura permaneceu em agitação estática por mais 12 horas. Passadas 24 horas totais, o extrato bruto foi filtrado e armazenado em frasco âmbar, protegido da luz para permitir a decantação da matéria orgânica.

Após esse processo o extrato foi levado ao rota- evaporador, visando a eliminação do solvente através da evaporação. Para garantir a desidratação completa, o produto passa novamente por uma estufa, desta vez entre 50°C e 60°C, dessa forma foi possível o armazenamento do produto final. Por fim, o extrato concentrado foi armazenado em frascos de vidro e submetidos a refrigeração visando prevenir sua degradação e a proliferação microbiana (Figura 2)



**Figura 2** - Imagem do armazenamento do extrato concentrado em frascos de vidro, com tampa.



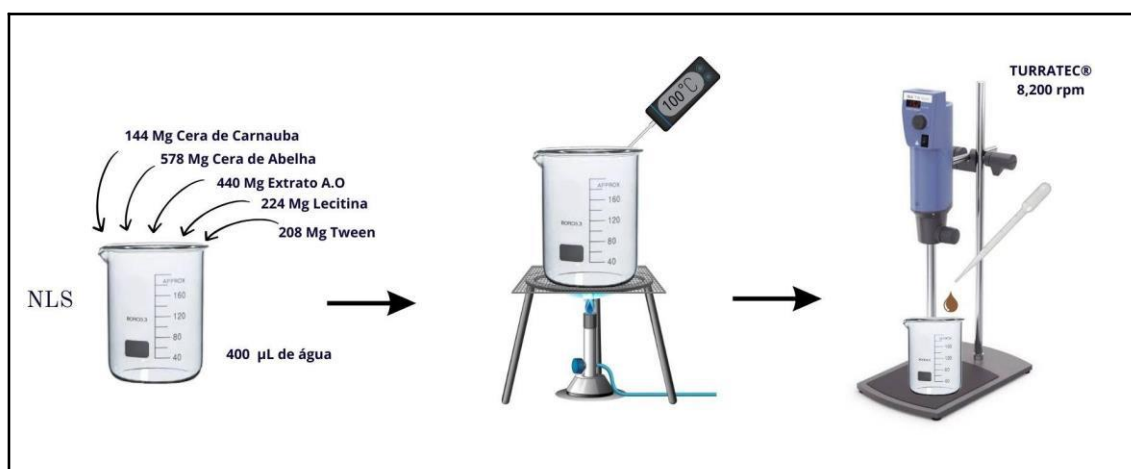
Fonte: Arquivo da pesquisa (2025).

## 2.4 Produção da nanopartícula

As nanopartículas lipídicas sólidas com extrato hidroalcoólico do *Anacardium occidentale*, foi desenvolvida seguindo uma técnica de microemulsão de fusão a quente, usando um homogeneizador de alto cisalhamento, assim como foi descrito por Martins e colaboradores (2022), com alterações para esta formulação.

Em um becker foram adicionados 400  $\mu$ L de água purificada, 0,578 g de cera de abelha, 0,144 g de cera de carnaúba, 440 mg do extrato do *Anacardium*, 0,224 g de lecitina de soja, 0,208 g tween® 80. Todos os ingredientes listados anteriormente foram aquecidos até 100 °C até atingir o ponto de fusão enquanto foram homogeneizados (Figura 3). Em seguida, em um novo becker contendo 40 mL de água destilada, foi adicionado a fase oleosa aos poucos, assim produzindo uma microemulsão.

**Figura 3** - Representação do preparo das nanopartículas lipídicas sólidas.



Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

A homogeneização vigorosa foi realizada utilizando um homogeneizador de alto cisalhamento (TURRATEC®) TE-102 à 8.200 rpm durante 80 minutos. A produção das nanopartículas foi feita em triplicata.

## 2.5 Caracterização das nanopartículas lipídicas sólidas

O tamanho das partículas é crucial para determinar as propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e é um aspecto essencial nos processos de produção farmacêutica, especialmente no desenvolvimento de medicamentos e formulações (Raijia, 2024).

Assim como descrito por Medeiros *et al.* (2020) o processo a fim de caracterizar os parâmetros relacionados à distribuição média do tamanho, índice de polidispersão e ao potencial zeta, as amostras devem ser diluídas em água destilada na proporção de 1:100 (v/v), em temperatura de 25°C e realizados em triplicata.

O equipamento utilizado para análise das quantificação e dispersão de luz NanoBrook Series (A Nova Instruments Company, Holtsville, EUA) foi empregado para as análises. As amostras foram diluídas em água destilada na proporção de 1:100 (v/v), e as medições foram realizadas em triplicata.

## 2.6 Preparo das formulações tópicas

As bases de cremes aniônicos são amplamente utilizadas para incorporar extratos nas mais diversas aplicações, devido à sua capacidade de proporcionar maior estabilidade ao produto. No contexto médico e cosmético, é fundamental que o creme não cause irritações, tenha boa resistência à degradação e seja compatível com os ativos e aditivos especiais utilizados na formulação (Souza, 2016).

O Grupo controle positivo (GCP) foi tratado com Fibrinase® (Cristália), no qual cada grama do produto possui:

- O equivalente a 1U (Loomis) de fibrinolisin, 666 U de desoxirribonuclease e 10g de cloranfenicol;
- Excipiente: petrolato base;

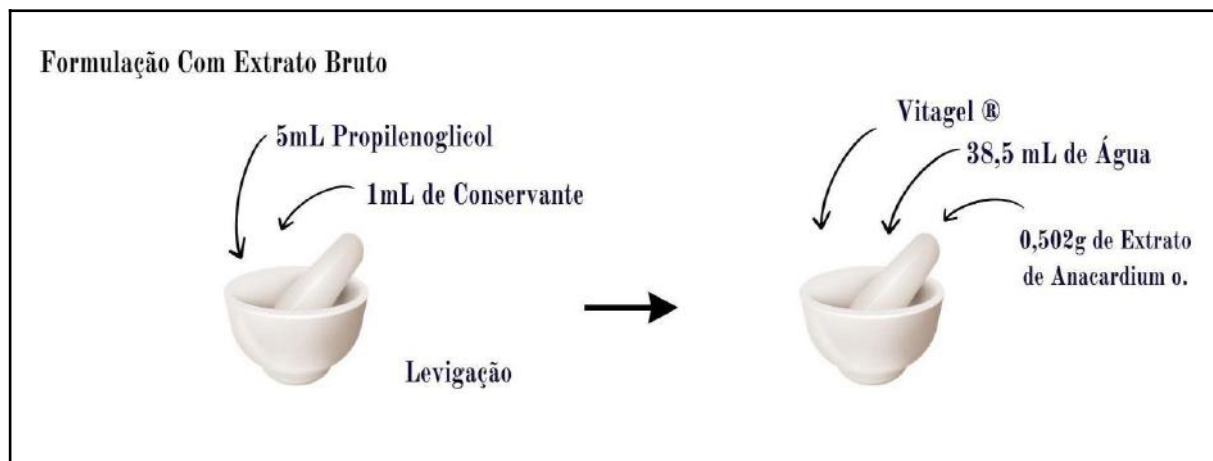
### 2.6.1 Creme sem nanopartículas

Inicialmente para a formulação do creme de base aniônica, foram realizados alguns cálculos a fim de determinar as concentrações de cada ingrediente. A formulação foi constituída por um volume final de 50 mL, sendo adicionados 10% de propilenoglicol (5 g para 50 mL), 2% de conservante (1 mL para 50 mL), 10% de vitagel (5 mL para 50 mL), 1,04% de extrato de *Anacardium* (502 mg para 50 mL) e água q.s.p. (38,5 mL para 50 mL).

Em um gral, foram adicionados os 5 mL de propilenoglicol e 0,502 g de extrato de *Anacardium*, utilizando-se a técnica de levigação nesta etapa (Figura 4).

Posteriormente, foram adicionados ao mesmo gral os demais componentes da formulação, seguidos pelo conservante e Vitagel®. A homogeneização constante foi necessária para atingir a textura desejada para a formulação. É importante ressaltar que o diferencial dessa formulação é dado ao extrato bruto do *Anacardium occidentale*.

**Figura 4** - Representação da produção da formulação com extrato bruto de *Anacardium occidentale*.



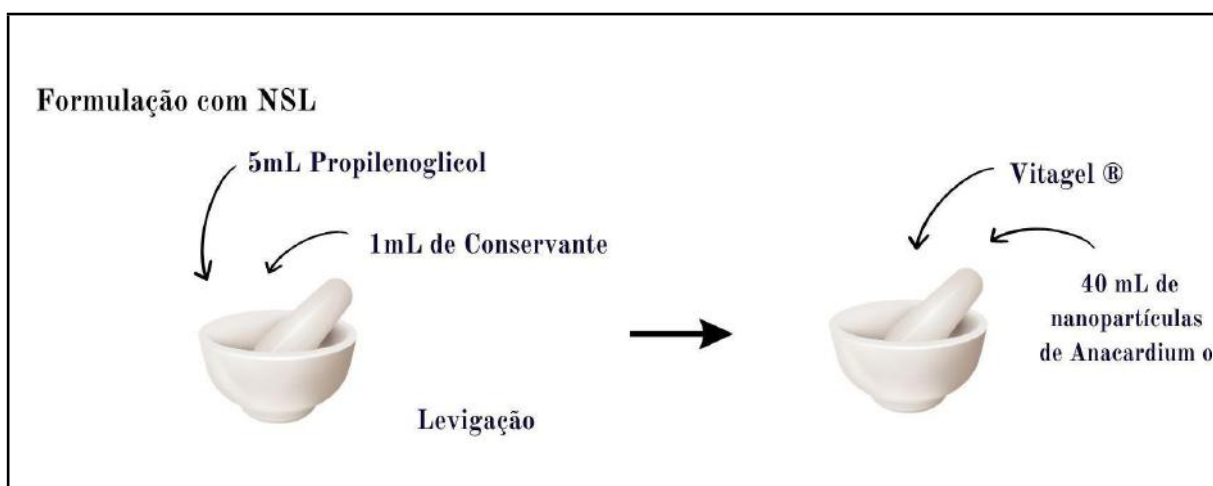
Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

### 2.6.2 Creme com nanopartículas

Para a formulação, foram realizados alguns ajustes nos cálculos a fim de determinar as concentrações. A formulação foi constituída por um volume final de 50 mL, sendo adicionados 10% de propilenoglicol (5 g para 50 mL), 2% de conservante (1 mL para 50 mL), 10% de vitagel (5 mL para 50 mL) e 40 mL de nanopartículas de *Anacardium*.

Em um gral, foram adicionados os 5 mL de propilenoglicol e os 40 mL de nanopartículas de *Anacardium*, utilizando-se a técnica de levitação nessa etapa. Posteriormente, foram adicionados ao mesmo gral os demais componentes da formulação, seguidos pelo conservante e Vitagel® (Figura 5), seguindo com a homogeneização constante a fim de atingir a textura desejada para a formulação.

**Figura 5** - Representação da produção da formulação com Nanopartículas Lipídicas Sólidas.



Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

### 2.7 Delineamento experimental

Foram utilizados 20 camundongos (*Mus musculus*) machos da linhagem *Swiss*, com idade de aproximadamente 90 dias, divididos em 4 grupos, cada um com 5 animais, assim detalhado na Quadro 1. A determinação do desenho amostral segue as recomendações da RE90/2004 – Guia para realização de estudos pré-clínicos de fitoterápicos.

**Quadro 1** - Agrupamento dos Camundongos *Swiss* escolhidos para a pesquisa.

GRUPOS	AMOSTRA	SUBSTÂNCIAS
Grupo Tratamento <i>Anacardium occidentale</i> (GT-AO)	5 animais	Formulação contendo extrato do <i>Anacardium occidentale</i> .
Grupo Tratamento <i>Anacardium occidentale</i> com nanopartículas (GT-AON)	5 animais	Formulação contendo extrato + Nanopartículas.
Grupo Controle Positivo (GCP)	5 animais	Fibrinase®.
Grupo Controle Negativo(GCN)	5 animais	Sem intervenção farmacológica.

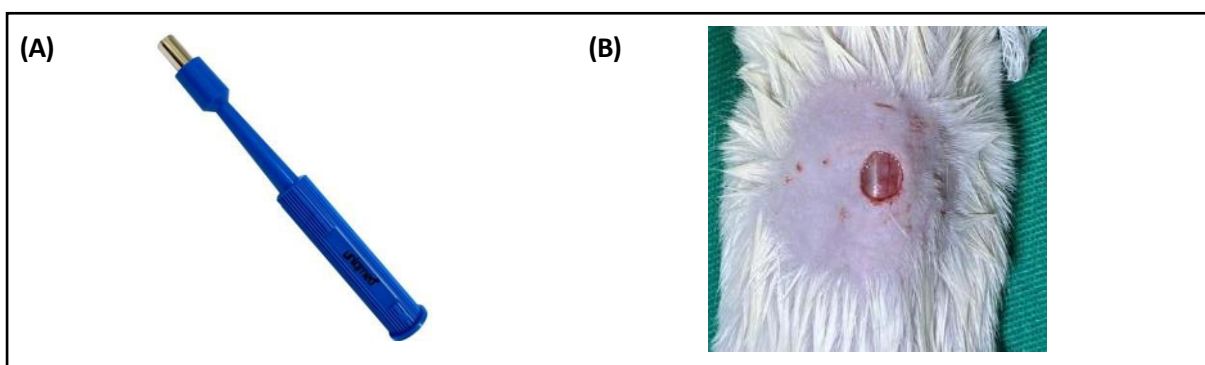
Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

## 2.8 Indução de feridas

Após a anestesia, os animais foram posicionados em decúbito ventral para a antissepsia com solução aquosa de clorexidina. O campo operatório foi então delimitado com gaze, e a tricotomia manual do dorso foi realizada com um bisturi. Utilizando o punch com diâmetro de 6 mm (Figura 6) e empregando força manual, foi marcada uma área circular na pele do animal, na região dorsal do tórax, com a finalidade de remoção de um segmento. Com o auxílio de uma tesoura de íris curva e uma pinça dente de rato, as fáscias musculares foram expostas, garantindo assim a padronização do tamanho da ferida (Ramos, 2018).

Segundo Bento (2019), o processo de cicatrização pode ser compreendido de duas formas principais, onde dependendo da extensão da área da lesão, sendo a primeira, caracterizada pela aproximação mecânica das bordas da lesão, com perda mínima de tecido, já a segunda pode ser caracterizada quando ocorre a perda tecidual de maneira significativa, impedindo o fechamento mecânico das bordas, sendo assim o reparo é promovido principalmente pela contração da ferida. Dessa maneira, é possível compreender e analisar o processo de cicatrização mediante a contração da lesão onde foi realizada a indução da ferida.

**Figura 6** - Punch (A) em aço inoxidável com cabo plástico estéril, utilizado para realizar a lesão (B).



Fonte: Arquivo da pesquisa (2024).

Após a realização do procedimento cirúrgico, os animais dos grupos GC-Positivo, GT-AO e GT-AO/N, receberam as formulações com o auxílio de uma alça de platina, como forma de padronizar as soluções em cada animal. As doses foram administradas diariamente, durante quatorze dias, até a total cicatrização da lesão.

Esses procedimentos foram monitorados por uma médica veterinária, em conformidade com a resolução do CFMV (2008), nº 879, de 15 de fevereiro de 2008.



A avaliação macroscópica foi realizada a partir de uma análise diária, onde foram verificados aspectos diversos, desde os aspectos de reparação do tecido, possíveis processos inflamatórios, secreção purulenta e características comportamentais dos animais em relação a cada grupo controle e de tratamento.

## 2.9 Cálculo da contração

O monitoramento da cicatrização foi conduzido a cada dois dias por meio da medição das extremidades das lesões. Para determinação dos diâmetros maior e menor, utilizou-se um paquímetro, com o qual foram mensurados os comprimentos de crânio caudal e látero-lateral dos animais, obtendo-se assim os dados necessários para o cálculo da área total da lesão. Após a obtenção dos valores dos diâmetros, calculou-se a contração da ferida com base na fórmula estabelecida por Barbosa (2018).

A contração da lesão foi calculada pela estimativa da área da ferida, medindo-se os diâmetros maior e menor. Utilizou-se a fórmula:

$$A = R \times R \times \Pi$$

Neste caso, "A" indica a área da lesão em milímetros quadrados (mm<sup>2</sup>), sendo "R" o maior raio e "r" o menor. Para calcular a porcentagem de contração da lesão, aplicou-se a seguinte expressão:

$$\text{CONTRAÇÃO DA LESÃO (\%)} = [(A_0 - A_i) / A_0] \times 100$$

Em que "A<sub>0</sub>" representa a área inicial da lesão (logo após o procedimento cirúrgico) e "A<sub>i</sub>" é a área da lesão no momento da avaliação.

## 2.10 Aspectos éticos

A pesquisa foi iniciada após a aprovação concedida pelo Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) sob o CIAEP/CONCEA Nº: 06.000240/2405 (parecer de aprovação em anexo) e seguiu os preceitos da lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, do decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009 e das normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA.

Além da capacitação adquirida por meio do curso de Iniciação em Ciência em Animais de Laboratório, oferecido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e pelo Ministério da Saúde, em parceria com o Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, com o objetivo de garantir a competência e os cuidados necessários no manejo de animais laboratoriais durante o presente estudo.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Resultado das análises de quantificação das nanopartículas

Os resultados obtidos através das análises quantitativas indicam características favoráveis para sua aplicação em sistemas terapêuticos. O tamanho médio das partículas foi de 161,11 nm, com um desvio padrão de 10,58 nm, o que demonstra uma distribuição de tamanhos bastante homogênea, essencial para uma boa absorção celular.

O índice de polidispersão (PDI) médio de 0,33, com desvio padrão de 0,021, sugere uma dispersão moderada e uma boa uniformidade das partículas, garantindo consistência nos efeitos terapêuticos e na estabilidade do produto. Além disso, o potencial zeta médio de 16,21 mV, com desvio padrão de 1,07 mV, revela uma boa estabilidade coloidal, com repulsão eletrostática suficiente para evitar a aglomeração das partículas. Esses parâmetros asseguram a eficácia, segurança e estabilidade das nanopartículas em formulações terapêuticas.

### 3.2 A análise do processo de cicatrização

No processo de cicatrização, o fechamento da ferida consiste em uma cascata de eventos cruciais para a recuperação da homeostasia tecidual, tornando-se, assim, um indicador relevante da regeneração da lesão (Barreto, 2019).

Foram feitos registros dos dados macroscópicos de cada grupo durante os 15 dias de duração do experimento. A análise foi realizada com caráter abrangente, com observações clínicas e comportamentais dos animais de cada grupo de tratamento e controle. Na análise dos aspectos macroscópicos (Quadro 2) das lesões dérmicas foi possível acompanhar o desenvolvimento do processo de cicatrização, tendo destaque para os grupos de tratados (GT-AO e GT-AON) que apresentaram notável desenvolvimento no processo de cicatrização quando comparado ao grupo controle positivo (GCP).

**Quadro 2** - Observações macroscópicas apresentadas pelos diferentes grupos tratados ao longo do experimento com camundongos.

GRUPOS	0 -7 DIAS	8 - 15 DIAS
<b>GT-AO<sup>3</sup></b>	Aspecto limpo, as lesões apresentaram leve inchaço e crescimento de crostas densas por todo o ferimento a partir do do 3º dia pós-cirúrgico. Feridas sem borda, e leve inchaço nos primeiros três dias.	Aspecto limpo, crostas com tonalidade escura. Ausência de aspectos inflamatórios ou purulência. Ao término o grupo apresentou resquícios de crostas com tonalidade escura. Apenas um animal teve cicatrização completa ao fim do estudo
<b>GT-AON<sup>4</sup></b>	Aspecto limpo, crescimento de crostas leves e uniforme por todo o ferimento a partir do do 1º dia pós-cirúrgico. Feridas com leve edema. Os animais apresentaram comportamento mais calmo que os demais grupos analisados.	Aspecto limpo, pouca presença de crostas até o 13º dia. 80% dos animais do grupo apresentaram cicatrização completa ao final dos 15 dias. Cicatrizes com tonalidade rósea.
<b>GCP<sup>5</sup></b>	Aspecto limpo, seco, ausência de secreções, bordas e leve inchaço. Óbito de um animal do 1º dia pós-cirúrgico. Presença de crosta de aparência mais fina e coloração mais clara por toda a lesão a partir do 1º dia.	Aspecto limpo, com presença de crosta de tonalidade vermelho vivo. Animais agitados, e cicatrização lenta. Ao 11º dia ainda com presença de crosta grossa de tonalidade escura. Cicatrizes com tonalidade róseo pálido ao final do estudo.
<b>GCN<sup>6</sup></b>	Aspecto limpo, presença de sangue e inchaço nos primeiros 6 dias, cicatrização lenta. Presença de edema peri-borda, crosta leve e exsudato. Comportamento apático e letárgico. Óbitos de dois animais nos três primeiros dias.	Aspecto limpo, presença de crostas. Alguns animais apresentaram cicatrização apenas do 8º dia em diante, presença de purulência. Apenas um animal teve cicatrização completa, ferida ulcerativa e presença de exsudato.

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

Ambos os grupos, GT-AO e GT-AON apresentaram uma boa cicatrização evidenciando variações significativas no processo de regeneração da lesão. O que corrobora com os estudos científicos pré-clínicos que relatam e comprovam várias atividades farmacológicas desempenhadas pelo *Anacardium occidentale*, tais como ação cicatrizante, antimicrobiana e anti-inflamatória (Araújo et al., 2018; Anjos et al., 2020).

Com base nas observações realizadas nos três primeiros dias para o grupo GT-AO a ausência de bordas nas feridas sugere inicialmente uma evolução favorável, no entanto, ao final do período do estudo, apenas um único animal apresentou cicatrização completa, evidenciando um processo de cicatrização lento, mas eficaz, embora a taxa de cicatrização completa tenha sido baixa.

Em contraste, o GT-AON apresentou crescimento de crostas leves e uniformes já a partir do 1º dia, indicando um processo de cicatrização precoce. A rápida formação de crostas sugere um bom prognóstico. Este grupo apresentou cicatrização completa de todos os animais ao final dos 14 dias, indicando melhor resposta em termos de cicatrização. Além disso, esse

grupo se destacou significativamente devido ao comportamento mais calmo dos animais, o que pode indicar menor desconforto, podendo atribuir a capacidade na modulação da nocicepção da espécie estudada na pesquisa.

O melhor padrão cicatricial pertence ao grupo GT-AON, esse fato pode ser atribuído à capacidade das nanopartículas de transportar os medicamentos para os locais-alvo de forma mais célere, assim como também penetrar nas camadas mais profundas da pele e alcançar o efeito terapêutico desejado (Chhikara, 2017).



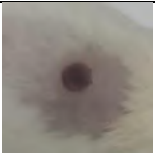
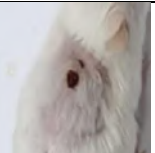
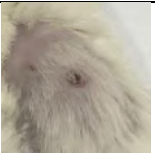





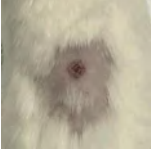






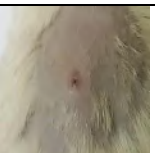


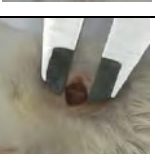
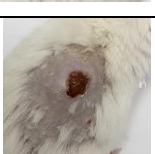
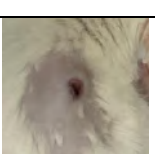
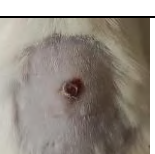
O GCN demonstrou resultados desfavoráveis no processo de cicatrização, com notável atraso em relação aos demais grupos durante a primeira fase do estudo, que corresponde aos sete primeiros dias, nesse período observou-se o aparecimento de edema periborda, inchaço prolongado e exsudato sanguinolento de coloração avermelhada. Segundo Anjos e colaboradores (2022) processos cicatriciais com indícios de contaminação, apresentam presença de inflamação, edema, purulência e infecção que interferem diretamente no processo de reparo do tecido lesionado.

Os animais do grupo GCN demonstraram comportamento apáticos e letárgicos, evidenciando indicadores de desconforto, sendo assim a intensa e contínua resposta inflamatória desse grupo, evidenciada pela presença de edema ao redor da lesão, sinais de dor, o que dificulta o organismo dos animais em iniciar efetivamente o processo de cicatrização.

O processo de cicatrização pode ser descrito como uma cascata de eventos celulares, que interagem para que ocorra a reconstituição tecidual, sendo assim a inflamação é uma reação natural do organismo a danos nos tecidos causados por infecções ou outros estímulos, além disso, esse processo dura cerca de três a quatro dias, após esse período inicia-se a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e a remodelação dos tecidos (Ramalho, 2018).

Mediante os dados macroscópicos coletados e apresentados no Quadro 3, foi possível observar a evolução do processo de regeneração das lesões, demonstrando a progressão que o GT-AON apresentou sendo consideravelmente melhor e mais rápido, além disso, apresentou um aspecto mais satisfatório em relação ao processo cicatricial.

**Quadro 3** - Representação da evolução macroscópica das feridas dos grupos tratados no intervalo de 15 dias.

	DIA 0	DIA 3	DIA 5	DIA 9	DIA 11	DIA 14
<b>GTAO</b>						
<b>GTAO-N</b>						
<b>GCP</b>						
<b>GCN</b>						

Grupo Tratamento *Anacardium occidentale* (GT-AO), Grupo Tratamento *Anacardium occidentale* com Nanopartículas (GT-AON), Grupo Controle Positivo (GCP) e Grupo Controle Negativo (GCN). Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

A formação de crostas ainda nos três primeiros dias, entre os grupos GT-AO e GT-AON pode ser atribuída à alta concentração de taninos no *Anacardium occidentale*. Os dados coletados corroboram com Pereira (2015) e Agra Padilha e seus colaboradores (2020), onde afirmam que as várias partes do *Anacardium occidentale* apresentam compostos fenólicos e flavonoides, como taninos, proporcionando uma ação anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana, analgésica e antifúngicas.

Como exposto na Tabela 3, foi possível observar que os grupos GT-AO e GCN apresentaram vestígios de crosta ao término do experimento, já os grupos GT-AON e GCP apresentaram cicatrizes em tonalidade rósea. Segundo Guido (2022), a medida que o processo de cicatrização avança junto a maturação do tecido, há uma substituição significativa na quantidade de colágeno do tipo III (mais imaturo), por colágeno do tipo I, em um contínuo processo de degradação e remodelação. O GCP foi tratado com Fibrinase®, uma pomada dermatológica indicada para o tratamento de feridas, lesões infectadas, como queimaduras e úlceras.

A formação de crostas uniformes por toda a lesão ainda no primeiro dia pós-cirúrgico indica o início do processo de regeneração e reepitelização do tecido. A formulação tópica selecionada possibilitou a redução do risco de infecção e inflamação nas lesões, além de favorecer a formação de tecido de granulação, sendo aplicada como grupo controle positivo (Biondo-Simões et al., 2019). Assim, possibilitando o reconhecimento de uma padronização para os resultados esperados no processo de regeneração tecidual dos demais grupos.

De forma geral houve evolução clínica para a epitelização de todos os grupos. Apesar do GCN apresentar fatores que interferem no processo cicatricial, o grupo apresentou boa evolução ao término da pesquisa.

A formulação composta pelo extrato bruto associado às nanopartículas apresentou característica fluida, diferente da formulação contendo apenas o extrato bruto do *Anacardium*, sendo assim, o processo de desprendimento total das crostas sobre as lesões do grupo tratado com nanopartículas também pode ser associado a essa característica organoléptica. No entanto vale salientar que, mesmo com a formação de crosta nos demais grupos, ainda ocorreu o processo de cicatrização, ainda que este não tenha sido evidenciado.

Na Tabela 4, são apresentados os dados morfométricos das lesões, onde foram avaliados erro padrão da média (E.P.M) e a variância de redução contínua na área da lesão com ao decorrer dos dias do experimento.

**Tabela 1** - Indicadores morfométricos da evolução cicatricial dos diferentes grupos tratados.

GRUPOS	0° DIA (mm <sup>2</sup> )	3° DIA (mm <sup>2</sup> )	5° DIA (mm <sup>2</sup> )	7° DIA (mm <sup>2</sup> )	9° DIA (mm <sup>2</sup> )	11° DIA (mm <sup>2</sup> )	15° DIA (mm <sup>2</sup> )
<b>GT-AO</b>	28,27± 0,0	13,82± 14,15	10,36± 9,89	3,45± 3,53	3,45± 3,53	2,67± 2,91	4,90± 5,69
<b>GT-AON</b>	28,27± 0,0	28,27± 0,0	23,09± 4,73	4,71± 2,15	5,49± 2,15	7,06± 0,01	0,06± 0,13
<b>GCP</b>	28,30± 0,0	24,0± 5,0	24,0± 5,0	21,8± 4,31	18,26± 7,49	11,19± 8,17	1,5± 2,23
<b>GCN</b>	28,30± 0,0	17,9± 3,53	17,3± 4,08	13,61± 1,81	12,56± 0,0	10,73± 3,2	2,38± 4,05

Grupo Tratamento *Anacardium occidentale* (GT-AO), Grupo Tratamento *Anacardium occidentale* com Nanopartículas (GT-AON), Grupo Controle Positivo (GCP) e Grupo Controle Negativo (GCN). Os valores representam média ± E.P.M. (N=05/grupo). \*p<0,05 em comparação ao GCN. Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Foi verificado que o erro padrão da média (E.P.M) nos grupos GT-AO, GT-AON e GCP apresentaram um padrão decrescente ao longo do experimento. Os grupos mostraram valores de lesão decrescentes, indicando uma redução contínua na

área da lesão com ao decorrer dos dias. Outro fato observado foi no grupo GCP que no dia 9º e 11º já apresentavam um animal sem crosta o que elevou a variância (7,49 e 8,17mm).

Quando considerado a redução linear da lesão no grupo GT-AON houve pequena variabilidade e no último dia foi o que apresentou a melhor resposta cicatricial o E.P.M de 0,06 concomitantemente sua variância no valor de 0,13 ( $p < 0,05$ ). Porém no GT-AO houve um aumento na variância no último dia por alguns animais apresentarem cicatrização total em detrimentos de outros que ainda apresentavam crosta fixa nas lesões.

Essa variabilidade pode ser causada por diferenças individuais entre cada animal ou até mesmo devido alguma resposta variável do ambiente. Elementos como iluminação, sons, temperatura, umidade, odores e a presença ou interação humana são fundamentais, pois podem impactar a qualidade dos dados científicos coletados (Souza, et al., 2023).

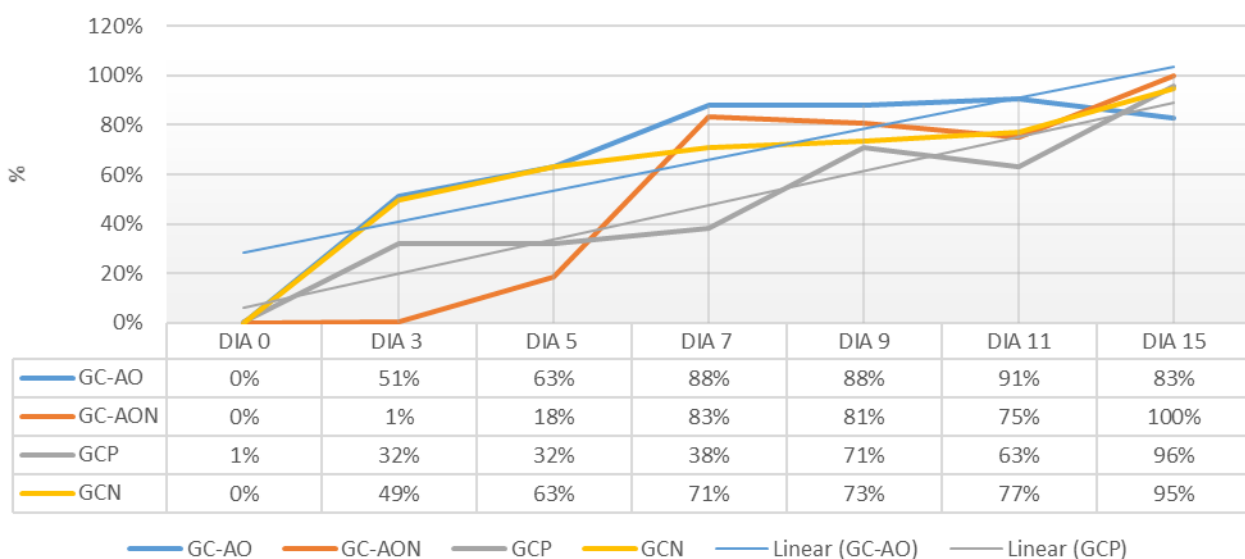
Nas análises do percentual médio de contração (Gráfico 1), o grupo utilizando o *Anacardium* sem NLS apresentou os valores de maneira ascendente e linear desde o 3º dias pós-cirúrgico, alcançando o valor máximo de contração somente até o 11º.

Pode-se inferir que o grupo sem a presença de NLS, libera os ativos sobre o leito da ferida de maneira não controlada; dessa forma precipitando e estimulando proteínas no leito da lesão e por consequência a formação de crosta mais precoce e mais densa por meio do complexo tanino-proteína, que por serem insolúveis em água precipitam e formam uma crosta mais densa sobre a lesão, porém permite que abaixo dessa camada o processo de cicatrização ocorra naturalmente, como pode ser explicado por Santos e colaboradores (2021).

Quanto a média de contração, ao fim do experimento, no 14º dia pós-cirúrgico com o GTAO quando comparamos com os demais grupos apresentou o menor valor de contração (83%), explicado pela densidade da crosta, e por ainda estar aderida ao leito da ferida em alguns animais por sua estimulação frente aos demais grupos, bem como pelas fórmulas matemáticas utilizadas na metodologia deste estudo que tem como base a área do dia 0 e a área do dia da análise que corresponde aos dias avaliados, conforme mostra o Gráfico 1.

**Gráfico 1** - Efeito do tratamento tópico do *Anacardium occidentale* com e sem Nanopartículas sobre feridas cutâneas durante 14 dias de tratamento.

### Contração das lesões



As barras representam o percentual médio de contração da área das lesões das feridas de cada grupo desde o procedimento cirúrgico (dia 0) até o 14º dia de tratamento. Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).



É relevante destacar (Gráfico 1) que, o GTA0-N apresentou percentuais não favoráveis para o início da cicatrização. Estes achados indicam que as plantas utilizadas nos grupos tratamento retardaram a formação de crosta quanto aos números e as colunas até o 5º dia pós cirúrgico, esse fato pode ser atribuído à capacidade das nanopartículas em liberar de forma controlada o extrato e metabólitos secundários no leito das lesões nos animais do grupo, assim moderando o estímulo, formação e densidade das crostas; após o 5º dia os números deram segmento com ascensão e se tornaram positivos até o último dia de avaliação, assim, não influenciando nos valores finais do reparo tecidual, favorecendo o grupo utilizando nanopartículas lipídicas sólidas aos melhores resultados em todos os animais ao término do estudo, como mostra o Gráfico 1.

#### 4. Considerações Finais

Diante dos resultados obtidos através das avaliações morfométricas e macroscópicas os quais indicam um efeito promissor no processo cicatricial, especialmente ao comparar o grupo controle positivo, tratado com a terapia tópica padrão Fibrinase®, com os grupos que receberam o tratamento com a formulação de extrato bruto do *Anacardium occidentale*, e associadas a nanopartículas lipídicas sólidas (NLS).

Ao término do experimento, os grupos tratados com *A. occidentale* apresentaram uma contração das bordas das feridas em percentuais satisfatórios, o GT-AON apresentou resultados relevantes e comparáveis ao GCP.

O resultado do GT-AON é atribuído a caracterização do tamanho das partículas nanométricas, que foram capazes de penetrar as camadas mais profundas do tecido e depositar nos locais alvo os compostos de forma controlada os fenólicos contidos no extrato do *Anacardium occidentale*.

O experimento comprova cientificamente o potencial do uso medicinal do extrato bruto de *Anacardium occidentale* quando associadas a nanopartículas lipídicas sólidas como cicatrizante tópico.

Adicionalmente, serão realizadas análises histológicas, a fim de expandir e aprofundar o entendimento dos efeitos do extrato hidroalcoólico do *Anacardium occidentale* quando associado a Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) no processo de cicatrização de feridas.

#### Agradecimentos

À UNIFACISA.

#### Referências

- Anjos, C. J. F. dos., Brandão, M. P., Andrade, B. S., Vilar, D. de A., & Soares, M. S. de A. V. (2022). Healing effect of Moringa oil-based cream (Lam.) And Maythenus ilicifolia (Mart.) Ex Reiss. on skin lesions in Swiss mice: a comparative analysis. *Research, Society and Development*, 11(13), e445111335522.
- Anjos, C. J. F. dos, Andrade, B. S., Brandão, M. P., Vilar, D. de A., & Vilar, M. S. de A. (2020). Healing evaluation of medicinal plants front dermal damages in murine model: a comparative analysis. *Research, Society and Development*, 9(8), e214984967.
- Aquino junior, A. E., Carbinato, F. M., Coelho, V. H. C., & Bagnato, V. S. (2019). *Feridas – Um desafio para a saúde pública*. São Carlos: Editora, 216p.
- Araújo, S. O. et al. (2018). Pharmacological applications and technological cashew gum (*Anacardium occidentale* L.) - a product obtained from brazilian flora. *Revista GEINTEC*– ISSN: 2237-0722. Aracaju/SE. 8(1), 4292-305.
- Barbosa, L. M. F. (2019). *Efeito do extrato da Punica granatum L. na cicatrização de lesões dérmicas em camundongos Swiss*. (Trabalho de Conclusão de Curso) - Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Campina Grande-PB.
- Barreto, C. S. V., (2018). *O contributo da fitoterapia na cicatrização de feridas*. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmaceuticas)- Universidade de Coimbra- Portugal.
- Bento, L. F. (2019). *Comportamento cicatricial pós indução de diferentes formatos de feridas tratadas por segunda intenção com extrato de própolis*. (Dissertação de Mestrado em Ciência Animal) - Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo.
- Biondo-Simões, M. de L. P., Henning Júnior, L., Boen, B. R. de O., Prado, J. L. do., Costa, L. R. da., Robes, R. R., & Ioshii, S. O. (2019). Análise comparativa dos efeitos do mel, do óleo-serina de copaíba e de um produto comercial (fibrinolissina, desoxirribonuclease e cloranfenicol) na cicatrização por segunda intenção, em ratos.. *Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões*, 46(5), e20192245.

- Borel, T.; & Sabliov, C. M. (2014). Nano delivery of bioactive components for food applications: types of delivery systems, properties, and their effect on ADME profile and toxicity of nanoparticles. *Annual Review of Food Science and Technology*, v. 5, p. 197-213.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2014). *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014*. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 1 ed, Brasília- DF, 34p.
- BRASIL. Ministério da Saúde.(2006). Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde, 1 ed, Brasília- DF
- Chhikara, B. S. (2017). Current trends in nanomedicine and nanobiotechnology research. *Journal of Materials NanoScience*, v. 4, n. 1, p. 19–24.
- Guerra, A. de L. e R. (2023). METODOLOGIA DA PESQUISA CIENTÍFICA E ACADÊMICA. *Revista OWL (OWL Journal) - Revista Interdisciplinar de Ensino e Educação*, 1(2), 149–159.
- Guido, G., & Da Hora Negretti, C. M. (2022). Tratamento de Queloides. *BWS Journal*, v. 5, p. 1-13.
- Han, G., & Ceilley, R. (2017) Cura de feridas crônicas: uma revisão do manejo e tratamentos atuais. *Advances in Therapy*, v. 34, p. 599–610.
- Martins, M. J. S. (2022). Prospecção fitoquímica e avaliação da atividade antimicrobiana do extrato etanólico da casca do caule do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) contra bactérias de importância médica. Brasil. (Trabalho de Conclusão de Curso em Biotecnologia), Universidade Federal do Amazonas, Amazonas, Coari- AM.
- Martins, R. M. (2021). *Influência de micro e nanopartículas lipídicas sólidas na eficácia de formulações fotoprotetoras bioativas*. (Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto-São Paulo.
- Matsuchita, H. L. P., & Matsuchita, A. S. P. A. (2015). Contextualização da Fitoterapia na Saúde Pública. *UNICIÊNCIAS*, v. 19, n. 1, p. 86-92.
- Medeiros, T. S., Moreira, L. M. C. C., Oliveira, T. M. T., Melo, D. F., Azevedo, E. P., Gadelha, A. E. G., Fook, M. V. L., Oshiro-Júnior, J. A., & Damasceno, B. P. G. L. (2020). Bemotrizinol-Loaded Carnauba Wax-Based Nanostructured Lipid Carriers for Sunscreen: Optimization, Characterization, and In vitro Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 21(8), 288.
- Melo, R. L. F., Souza, I. C. da C., Carvalho, A. J. R., Bezerra, E. M., & Costa, R. F. da. (2020). Nanoparticles as biological tools: an exploratory review. *Research, Society and Development*, 9(7), e363974155.
- Pereira, A. V., Azevêdo, T. K. B. de, Higino, S. S. dos S., Santana, G. M., Trevisan, L. F. A., Azevedo, S. S. de, Pereira, M. V., & Paula, A. F. R. de. (2015). Taninos da casca do Cajueiro: atividade antimicrobiana. *Agropecuária Técnica*, 36(1), 121–127.
- Pereira, G. B. et al. Tratamentos tópicos com ênfase em princípios curativos. (2019) In: Aquino Junior, A. E. de; Carbinatto, F. M.; Bagnato, V. S. (Orgs.). *Feridas – Um desafio para a saúde pública*. São Carlos: Editora, 2019. p. 155-166. São Carlos: Editora, 2019. p. 155-166.
- Pessoa, A. F. M., Amaral, B. K. D., Blanck, M. D. C. B. B., Silva, S. S. de, Pedrosa, A. A., Martins, C. S., & Otoch, J. P. (2021). Vitamina E e Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLSs): parceiras na cicatrização da ferida diabética. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, 95(33), e–021023.
- Piriz, M. A., Lima, C. A. B., Jardim, V. M. R., Mesquita, M. K., Souza, A. D. Z., & Heck, R. M.. (2014). Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira De Plantas Mediciniais*, 16(3), 628–636.
- Raijia, S. N., Ambia, K., & Farhad, H. A. (2024). comprehensive review of particle size analysis techniques. *International Journal of Pharmaceutical*. 6(1): 01-05.
- Ramalho, M. P., Santos, S. L. F., Castro, N. M., Vasconcelos, L. M. O., Morais, I. C. O., & Pessoa, V. C. (2018). Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: revisão de literatura. *Revista Expressão Católica em Saúde*, v. 3, n. 2, jul-dez.
- Ramos, A. dos S. (2018). *Avaliação in vivo do efeito cicatrizante de Cnidocolus quercifolius POHL (EUPHORBIACEAE) sobre feridas cutâneas*. (Trabalho de Conclusão de Curso), Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande.
- Reatgui, W. S. (2021). *Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas baseadas em manteiga de murumuru (Astrocaryum murumuru Mart.) para aplicação tópica*. (Dissertação de Mestrado em Nanociência e Nanobiotechnology), Universidade de Brasília, Brasília-BR.
- Reis, A. L. L. E., Silva, D. S. da., Silva, K. L. F., & Chagas, D. B. das. (2014). Caracterização anatômica e histoquímica de raízes e folhas de plântulas de *Anacardium occidentale* L. (Anacardiaceae). *Revista Árvore*, 38(2), 209–219.
- Santos, W. W. dos., Almeida, P. M. de., Alves, W. S., Bacelar, L. L., Maia Filho, A. L. M., Oliveira, M. das D. A. de., Ferreira, D. C. L., Santos Filho, F. S., & Martins, F. A. (2021). The healing effect of the ethanol extract of the leaves of *Himatanthus obovatus* (Müll Arg.) Woodson. *Research, Society and Development*, 10(8), e29010817461.
- Silva, F. D. B. (2023). *Uma análise sistemática baseada em artigos científicos sobre os benefícios à saúde da Anacardium occidentale (Cajueiro)*. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil.
- Souza Neto Júnior, J. de C. (2016). *Avaliação de feridas cutâneas em ratos tratadas com creme à base de extrato de ameixa-do-mato (Ximenia americana) a 10%*. (Tese de doutorado), Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.
- Souza, M., Campos de Araujo, C. K., Alves de Araújo, L., Rodrigues Castelo Branco, C. E., & Filgueiras, M. (2023). Modelos experimentais de cicatrização de feridas: uma revisão integrativa. *Peer Review*, 5(17), 1–11.

Souza, T. de F. G. de. (2015). *Modulação da resposta inflamatória e aceleração da cicatrização de feridas cutâneas experimentais pelas proteínas isoladas do látex de Himatanthus drasticus Mart.* (PLUMEL). (Dissertação de Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza- Ceará.

Wu, Y., Antony, S., Meitzler, J. L., & Doroshov, J. H. (2014). Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer letters*, 345(2), 164–173.