



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**ANTÔNIA CARLA DE JESUS OLIVEIRA**

**GOMA DE CAJUEIRO FTALADA PARA APLICAÇÕES COMO  
BIOMATERIAL NO DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS:  
METÁLICAS E POLIMÉRICAS**

**PARNAÍBA  
2017**

**ANTÔNIA CARLA DE JESUS OLIVEIRA**

**GOMA DE CAJUEIRO FTALADA PARA APLICAÇÕES COMO  
BIOMATERIAL NO DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS:  
METÁLICAS E POLIMÉRICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Durcilene Alves da Silva

**PARNAÍBA  
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca Setorial Prof. Cândido Athayde – Campus Parnaíba  
Serviço de Processamento Técnico

O48g Oliveira, Antônia Carla de.

Goma de cajueiro ftalada para aplicações como biomaterial no desenvolvimento de nanopartículas: metálicas e poliméricas [manuscrito] / Antônia Carla de Oliveira. – 2017.

90 f.

Universidade Federal do Piauí. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia.

Orientação: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Durcilene Alves da Silva.

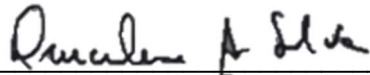
**ANTÔNIA CARLA DE JESUS OLIVEIRA**

**GOMA DE CAJUEIRO FTALADA PARA APLICAÇÕES COMO  
BIOMATERIAL NO DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS:  
METÁLICAS E POLIMÉRICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Aprovada em: 03/03/2017

**BANCA EXAMINADORA:**



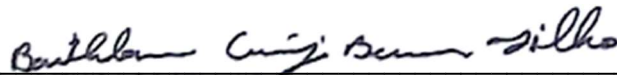
---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Durcilene Alves da Silva**  
(Orientadora)



---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Tatiane Caroline Daboit**  
(Membro externo ao programa – UFPI/Parnaíba)



---

**Prof. Dr. Bartholomeu Araújo Barros Filho**  
(Membro externo ao programa – IFPI/Parnaíba)

## AGRADECIMENTOS

*Se tiverdes fé, nada vos será impossível*

*(Mt 17, 14-20)*

Agradeço a Deus, por nunca ter deixado faltar fé e me fortalecer a cada momento difícil;  
À minha amada mãe Antônia, pelo amor a mim dedicado, pelas palavras, conselhos, amizade e por sempre me incentivar a crescer na vida;

Ao meu pai Chagas, por todo amor, apoio, carinho e confiança;

Ao meu marido Cleyton Natanael por seu amor, carinho, confiança, bom humor e por sempre me apoiar através da Fundação de Amparo à Pesquisa Cleyton Cunha;

Aos meus irmãos Leane, Tatiana e Leonardo, pelo carinho e incentivo;

Às minhas tias mães Expedita e Maria, por todo carinho, suporte e por sempre me falarem que vai dar certo, basta eu ter calma;

Aos meus avós maternos e padrinhos Francisco e Avelina, por todo amor, tempo dedicado e por nossas boas conversas;

Aos meus avós paternos Nemésio e Francisca pelo carinho;

Aos meus tios Edmilson, Milton, Mateus, João Batista, João, Francisco e José, pelo carinho, suporte e palavras de incentivo.

A toda família Carvalho, pelo carinho, amizade, incentivo e momentos de descontração, Cristino, Zilmar, Valeria, Jardeson, Carla, Iran, Cássio, Naiara, Albetiza, Jefferson, Kátia, meus amados sobrinhos Maria Alice e Isaac, e em especial à minha a sogra Arlete;

À professora Durcilene, pela a oportunidade de realizar este trabalho, por sua amizade, paciência, boas conversas e confiança;

À toda família BIOTEC, por compartilhar o dia-a-dia, as alegrias de quando os experimentos estavam dando certo, e quando tudo estava dando errado, por pensarem junto comigo. Agradeço também a Alyne e Patrick, por todo suporte dado na microbiologia e pelas as boas conversas científicas. À Leiz e Drika, por sempre tirarem minhas dúvidas. Ao Joy pela amizade, palavras de incentivo e brincadeiras.

Aos meus irmãos científicos, Tay, Flavi, Nábila, Sávia, Thaís, Jessica Pires, Vanessa, Érica, João, Edmar, Elanno, Jéssica Teles, Jessica Rodrigues, Marcinha e Silvania, por a amizade, conversas e momentos de distração;

Ao laboratório LIMAV, em especial à professora Carla Eiras e ao professor Edson Cavalcanti, por todo suporte dado, e também ao laboratório LAFEX, em especial ao professor Jand-Venes;

À professora Tatiane Daboit, pela a realização dos ensaios antifúngicos;

Aos Professores do Curso de Biomedicina, Fernanda Machado e Jefferson Oliveira, pelo incentivo;

À Selmira, por sempre me ajudar e tirar dúvidas nas questões burocráticas do PPGBIOTEC;

Às minhas amigas Valéria, Raquel e Raizza, pelo carinho, paciência e por estarem comigo na saúde e na doença;

Aos meus amigos de graduação, Natasha, Karol, Bruna, Nayra, Diego e Raí, pela amizade e incentivo;

Aos amigos da matemática e da física, Haroldo, Alex, Jan, Roberto, Ziléia, Israel, Jefferson e Leandro, pela amizade, incentivo e boas conversas;

À família que Parnaíba me presenteou Thamires, Hercules, Lucilene, Moises, Esperança, Thiara e Neto, por deixarem os finais de semana mais alegres;

À Thaísa Cardoso, pelo acolhimento e boas conversas em Recife;

À CAPES pela a bolsa concedida;

E a todos que me auxiliaram de forma direta ou indireta.

Muito obrigado a todos!

*“(...) Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu  
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu  
É sobre ser abrigo e também ter morada em outros corações  
E assim ter amigos contigo em todas as situações (...)*

*(...) Que a vida é trem bala, parceiro  
E a gente é só passageiro prestes a partir.”*

*Ana Vilela  
(Trem-bala)*

## RESUMO

A goma do cajueiro (GC) é um heteropolissacarídeo obtido do exsudado do *Anacardium occidentale* L., que se encontra em crescente utilização nas áreas biotecnológicas, principalmente na indústria farmacêutica. Isso é devido ao fato de apresentar uma estrutura versátil para aplicações em dispositivos nanobiomédicos. As modificações químicas na estrutura dos polissacarídeos envolvem a introdução de grupos funcionais, as quais possibilitam a obtenção de novos biomateriais com novas propriedades. Este trabalho tem por objetivo promover a modificação na goma do cajueiro utilizando o anidrido ftálico (AF), uma reação que não faz uso de solvente e tem por finalidade obter novos biomateriais com caráter hidrofóbico para o desenvolvimento de nanopartículas. A reação foi realizada para obtenção de quatro derivados (GCF1, GCF2, GCF3 e GCF4), variando a proporção de CG/AF (1: 2 a 1:5) na razão (m/m) e o tempo de reação de 20 e 40 minutos para cada proporção. O AF foi fundido a temperatura de 130°C, em seguida a GC foi adicionada e o tempo foi cronometrado. Ao final da reação os derivados foram precipitados em água ultrapura e lavados até a remoção dos subprodutos e liofilizado posteriormente. Os derivados obtidos foram caracterizados por espectroscopia na região de infravermelho, análise elementar, titulação potenciométrica e análise termogravimétrica. O derivado GCF4 foi utilizado como agente redutor e estabilizador para obtenção de nanopartículas de prata (AgNPs), sintetizadas por duas rotas: via síntese verde e com uso do redutor químico borohidreto de sódio. As AgNPs foram caracterizadas por UV-VIS, análise de rastreamento de nanopartículas, potencial zeta, espectrometria ótica de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado e microscopia de força atômica. Foi determinada a ação antimicrobiana das AgNPs por meio do teste de concentração inibitória mínima (CIM) contra as bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 e *Escherichia coli* ATCC 25922 e contra os fungos *Trichophyton interdigitale* (73826), *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46428 e *Sporothrix schenckii* ATCC 201679. Já o derivado GCF1 foi utilizado para a produção de nanopartículas poliméricas (NPs) carregadas com o fármaco naproxeno (AINES) utilizando a técnica de diálise. As NPs sem e com o fármaco foram caracterizadas por espalhamento de luz dinâmico, para obtenção do tamanho hidrodinâmico, índice de polidispersão e potencial zeta. Foi avaliada a estabilidade coloidal do sistema por um período de 5 meses e o sistema mostrou-se estável, não havendo mudanças significativas no tamanho, índice de polidispersão e potencial zeta. Também foi avaliado a eficiência de incorporação, encapsulação e liberação *in vitro* das nanopartículas, indicando que o sistema é promissor para ser utilizado na entrega de fármacos.

**Palavras-chave:** *Anacardium occidentale*, modificação hidrofóbica, nanopartículas de prata e nanopartículas com naproxeno.



## ABSTRACT

Cashew gum (CG) is a heteropolysaccharide obtained from the exudate of *Anacardium occidentale* L., which is cultivated in biotechnological areas, mainly in the pharmaceutical industry. This is due to the fact that it presents a versatile structure for applications in nanobiomedical devices. The chemical modifications in the structure of the polysaccharides, involve the introduction of functional groups, which make it possible to obtain new biomaterials with new properties. This work aims to promote the modification in cashew gum using phthalic anhydride (PA), a reaction that does not use solvent and aims to obtain new biomaterials with hydrophobic character for the development of nanoparticles. The reaction was performed to obtain four derivatives (PCG1, PCG2, PGC3 and PCG4), varying the ratio of CG/PA (1: 2 to 1: 5) in the ratio (w/w) and the reaction time of 20 and 40 minutes for each ratio. The PA was melted at 130°C, then the CG was added and the time was measured. At the end of the reaction the derivatives were precipitated in ultra pure water and washed until removal of by-products and lyophilized. The obtained derivatives were characterized by Infrared Spectroscopy, elemental analysis, potentiometric titration and thermogravimetric analysis. The PCG4 derivative was used as a reducing and stabilizing agent to obtain silver nanoparticles (AgNPs), synthesized by two routes via green synthesis and using the chemical sodium borohydride reductant. AgNPs were characterized by UV-VIS, nanoparticle tracking analysis, zeta potential, inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and atomic force microscopy. The antimicrobial activity of AgNPs was determined by the minimum inhibitory concentration (MIC) test against the bacteria *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and *Escherichia coli* ATCC 25922 and against the fungi *Trichophyton interdigitale* (73826), *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46428 and *Sporothrix schenckii* ATCC 201679. The PCG1 derivative was used for the production of polymeric nanoparticles (NPs) loaded with the drug naproxen (NSAIDs) using the dialysis technique. The NPs without and with the drug were characterized by dynamic light scattering to obtain hydrodynamic size, polydispersity index and zeta potential. The colloidal stability of the system was evaluated for a period of 5 months and the system was stable, with no significant changes in size, potential zeta and polydispersity index. The efficiency of incorporation, encapsulation and in vitro release of the nanoparticles was also evaluated, indicating that the system is promising to be used in the delivery of drugs.

**Keywords:** *Anacardium occidentale*, hydrophobic modification, silver nanoparticles and nanoparticles with naproxen.

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO I

<b>Figura 1:</b> (A) Goma do Cajueiro (B) Exsudato obtido do Cajueiro.....	18
<b>Figura 2:</b> (A) Unidades de monossacarídeos presentes na goma do cajueiro. (B) Representação da estrutura da Goma do Cajueiro.....	19
<b>Figura 3:</b> Tipos de nanopartículas metálicas e aplicações biotecnológicas.....	22
<b>Figura 4:</b> Mecanismo de estabilização das nanopartículas: (A) Estérico (B) Eletrostático.....	24
<b>Figura 5:</b> Superfície de ressonância plasmônica em nanopartículas esféricas.....	25
<b>Figura 6:</b> Nanocápsulas (A) e Nanoesferas (B).....	27
<b>Figura 7:</b> Esquema de diálise.....	28
<b>Figura 8:</b> Estrutura do naproxeno.....	32

### CAPÍTULO II

<b>Figura 1:</b> Mecanismo de modificação da goma do cajueiro com anidrido ftálico.....	58
<b>Figura 2:</b> Espectro de infravermelho da goma do cajueiro e dos derivados.....	59
<b>Figure 3:</b> Curvas termogravimétricas para a goma do cajueiro e derivado (a) TG (b) DTG.....	61
<b>Figura 4:</b> Espectro de UV-VIS das AgNPs sintetizadas (A) com redutor químico NaBH <sub>4</sub> (B) por síntese verde.....	62
<b>Figura 5:</b> Histograma da distribuição potencial zeta e tamanho de nanopartículas (A e B) para AgNPs por síntese verde (C e D) para AgNPs com uso do borohidreto de sódio.....	64
<b>Figura 6:</b> Imagens de microscopia de força atômica para as AgNPs (A) Síntese verde com tamanho de 55 nm e (B) Com uso do borohidreto de sódio com Tamanho de 39 nm.....	64

### CAPÍTULO III

<b>Figura 1:</b> (A) Estrutura galactose ftalada e (B) Espectro de infravermelho da GC e GCF.....	80
<b>Figura 2:</b> Distribuição de tamanho por intensidade das nanopartículas à base da goma do cajueiro ftalado (A) e nanopartículas de goma do cajueiro ftalado carregadas com naproxeno (B).....	81
<b>Figura 3:</b> Estabilidade coloidal das nanopartículas à base da GCF carregadas com naproxeno (A) Tamanho, (B) Índice de polidispersão e (C) Potencial zeta.....	82
<b>Figura 4:</b> Perfil de liberação <i>in vitro</i> do naproxeno nanoestruturado e livre.....	83

**Figura 5:** Mecanismo de liberação *in vitro* do naproxeno nanoestruturado, a partir do modelo de Korsmeyer-Peppas.....84

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO I

<b>Tabela 1:</b> Interpretação do mecanismo de liberação.....	30
---	----

### CAPÍTULO II

<b>Tabela 1:</b> Percentual de carbono (C) e hidrogênio (H), quantidades molares dos elementos e as razões molares (C/H) para goma do cajueiro e os derivados.....	60
--	----

<b>Tabela 2:</b> Grau de substituição para os derivados.....	60
--	----

<b>Tabela 3:</b> Temperatura máxima de decomposição e variação no percentual de massa para CG e derivados.....	62
--	----

<b>Tabela 4:</b> Dados da concentração inibitória mínima para bactérias e fungos.....	65
---	----

### CAPÍTULO III

<b>Tabela 1:</b> Caracterização das nanopartículas.....	81
---	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AF** – Anidrido ftálico

**AgNPs** – Nanopartículas de prata

**AINES** - anti-inflamatórios não esteróides

**CGF** – Goma do cajueiro fialada

**CIM** – Concentração Inibitória Mínima

**DTG** – Derivada termogravimétrica

**GA** – Goma Arábica

**GC** – Goma do cajueiro

**GS** – Grau de substituição

**NaBH<sub>4</sub>** – Borohidreto de sódio

**NPX** – Naproxeno

**TG** – Termogravimétrica

**UFC** – Unidades formadoras de colônias

**UV-VIS** – Ultravioleta visível

# SUMÁRIO

<b>CAPITULO I .....</b>	<b>14</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	17
2.1 Polissacarídeos naturais .....	17
2.1.1 Goma do cajueiro.....	18
2.2 Modificação de polissacarídeos.....	21
2.3 Síntese de nanopartículas metálicas .....	22
2.3.1 Nanopartículas de prata e atividade antimicrobiana.....	24
2.4 Síntese de nanopartículas poliméricas.....	27
2.5 Fármaco anti-inflamatórios não esteróides (AINES) .....	30
2.5.1 Naproxeno .....	32
3. REFERENCIAS .....	34
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>50</b>
4.1 Geral .....	50
4.2 Específicos.....	50
<b>CAPITULO II.....</b>	<b>51</b>
<b>Artigo I: Nanopartículas de prata estabilizadas com goma do cajueiro ftalada: síntese química e verde, caracterização e atividade antimicrobiana .....</b>	<b>52</b>
<b>CAPITULO III .....</b>	<b>74</b>
<b>Artigo II: Goma do cajueiro ftalada como matriz polimérica para síntese de nanopartículas com naproxeno de sódio .....</b>	<b>75</b>
<b>CONSIDERAÇÃO FINAIS.....</b>	<b>90</b>

# CAPÍTULO I

---

## 1. INTRODUÇÃO

Os polissacarídeos podem ser obtidos de diversas fontes tais como, plantas marinhas, plantas terrestres, origem microbiana e provenientes da carapaça de crustáceos. Dentre as classes de biopolímeros há as gomas, as quais são extraídas a partir de uma variedade de fontes, que incluem exsudados e sementes de plantas terrestres, algas e produtos da biossíntese de micro-organismos (CUNHA, DE PAULA e FEITOSA, 2009).

As gomas possuem uma ampla variedade de composição e propriedades reológicas, o que possibilita uma infinidade de aplicações nos mais diversos setores industriais, com grandes aplicações nas áreas alimentícia, farmacêutica e cosmetologia (KUMAR et al., 2012). As vantagens de se trabalhar com esses materiais estão no baixo custo, na biocompatibilidade, na biodegradabilidade, na sua ampla distribuição e por serem provenientes de fontes renováveis (LIU et al., 2008; DAOUB et al., 2016).

A goma do cajueiro (GC) é um heteropolissacarídeo, proveniente do exsudato do *Anacardium occidentale L.*, uma árvore típica de climas tropicais ou subtropicais, e se encontra amplamente distribuída no Nordeste brasileiro e é conhecida popularmente como cajueiro. Porém, pode ser encontrada em outros países como na Índia, Moçambique, Nigéria e Quênia. A sua composição pode sofrer variações, dependendo da origem da planta, tipo de solo e época do ano (ANDERSON, BELL, MILLAR e 1974; DE PAULA e RODRIGUES, 1995). Esse biopolímero se encontra em crescente utilização na área biotecnológica, pois apresenta estrutura química com potencial uso para modificações estruturais, que envolvem a inserção de grupamentos químicos na sua estrutura e surge como uma alternativa de melhorar suas propriedades, tais como solubilidade (RIBEIRO et al., 2016).

A GC apresenta uma estrutura química que facilita a preparação de nanopartículas de prata. Quelemes et al. (2013) descreveu o desenvolvimento de nanopartículas de prata (AgNPs) reduzidas e estabilizadas com a goma do cajueiro, bem como sua atividade antibacteriana contra bactérias do Gram-negativas. As AgNPs tem chamado atenção devido exibirem propriedades tais como, elétricas e ópticas (BOGLE, DHOLE e BHORASKAR, 2006). Entretanto o efeito antimicrobiano das AgNPs é o que tem atraído maior atenção para o estudo, devido ao aumento da resistência dos micro-organismos aos fármacos disponíveis (PANÁČEK et al., 2006). As AgNPs atuam inibindo os micro-organismos em vários alvos, tanto a nível de parede celular, de membrana celular e de DNA, e elas tem surgido como uma alternativa para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos (RAI, YADAV e GADE, 2009).

Os polissacarídeos modificados também podem ser utilizados na área farmacêutica, como matriz polimérica para distribuição de fármacos. Alguns trabalhos modificando a goma



do cajueiro já foram propostos. Dias et al (2016) e Pitombeira et al (2015), utilizaram a goma do cajueiro acetilada para desenvolvimento de nanopartículas poliméricas incorporando fármacos da classe anti-inflamatórios não-esteróide (AINES). Os AINES envolve uma das classes de medicamentos mais prescrito em todo o mundo, e que dispõem de propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésica (MURI, SPOSITO e METSAVAHT, 2009). Entretanto o uso prolongado dos AINES promove alguns efeitos adversos, sendo que o mais importante ocorre no trato gastrointestinal, ocasionando náuseas, dor abdominal e úlcera gástrica (BATLOUNI, 2010).

O naproxeno (NPX) é um AINES frequentemente prescrito e que geralmente é utilizado para o tratamento da osteoartrite e artrite reumatoide e que promove danos a mucosa gástrica ( LIVERSIDGE e CONZENTINO, 1995; JAVADZADEH et al., 2010). Na atual conjuntura, há o desenvolvimento e investigação de novas substâncias que possuem efeitos terapêuticos, nessa perspectiva tem havido pesquisa sobre a atuação terapêutica dos produtos naturais(GOSWAMI e NAIK, 2014).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como proposta modificar a goma do cajueiro com anidrido ftálico, que é um composto estável e dentre os derivados de ácidos carboxílicos, possuem uma boa reatividade, podendo reagir com álcoois e amins, a fim de formar ésteres e amidas, respectivamente (WITT, 2008). Os novos biomateriais obtidos com caráter hidrofóbico foram aplicados na produção de nanopartículas de prata, observando seu potencial microbiológico para bactérias e fungos. Além disso, produzir nanopartículas poliméricas para o carreamento do naproxeno de sódio.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Polissacarídeos naturais

Os polissacarídeos pertencem a uma classe de macromoléculas formadas por unidades repetidas de monossacarídeos unidos entre si por ligações glicosídicas. Apresentam ampla variabilidade estrutural, pois as unidades de monossacarídeos podem interligar-se entre si em vários pontos para formar uma grande variedade de estruturas ramificadas ou lineares, que podem ser simples ou complexas. Os polissacarídeos podem ser obtidos de diversas fontes, tais como vegetal (exsudatos, sementes, frutos e tubérculos), microbiana (fungos e bactérias), algas e origem animal. O isolamento, a purificação e a utilização de polissacarídeos dependem das suas características estruturais (LIU et al., 2015; SHI, 2016)

Os estudos mostram que os polissacarídeos possuem atividades biológicas complexas e uma ampla variedade de funções. Na China, por exemplo, vários polissacarídeos têm sido usados na medicina alternativa para tratar o diabetes mellitus, por conta deles possuírem efeito hipoglicemiante (CHEN et al., 2013; WANG et al., 2016). Os polissacarídeos também apresentam outras atividades, tais como antitumoral (CHAI e ZHAO, 2016; SEEDS et al., 2016), antioxidante (CHEN et al., 2015), anti-inflamatório (LI e SHAH, 2016), efeito de radioproteção (LI et al., 2016), antiviral (SU et al., 2016) e anticoagulante (CAI et al., 2013), tornando-os adequados para usos medicinais.

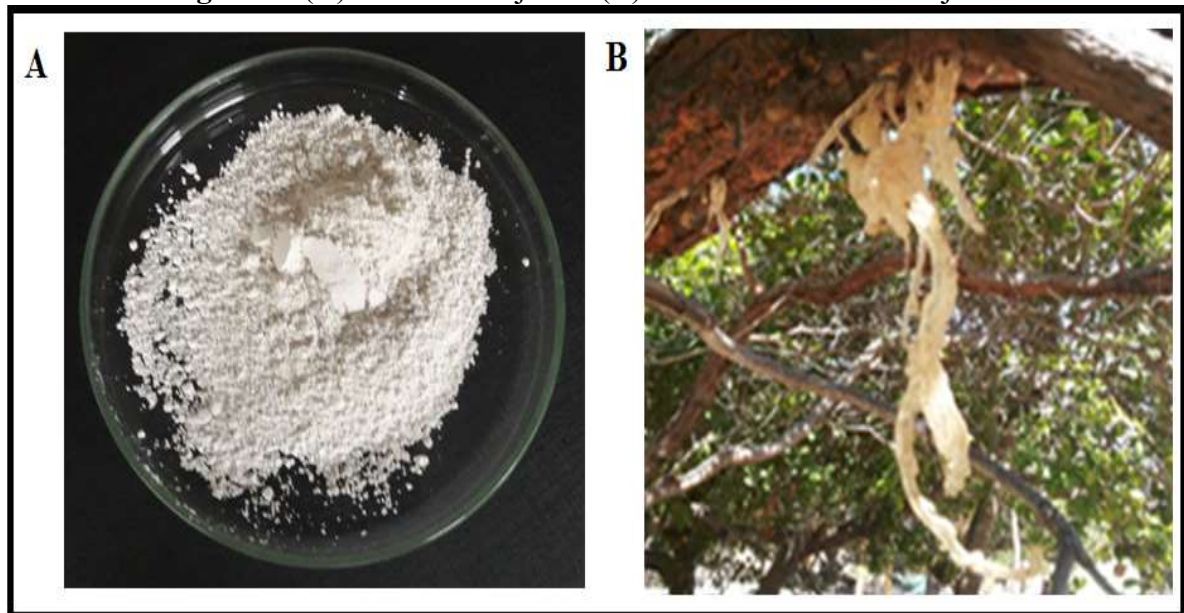
Além disso, os polissacarídeos possuem aplicações nas engenharias de tecidos e regenerativas e no campo de entrega de fármacos (XIE et al., 2015). Um grande número de polissacarídeos, tais como quitosana, pectina, ciclodextrina, dextrana, goma de guar, inulina e amilose estão sendo estudados quanto ao seu potencial no sistema de transporte de fármacos ao cólon, isso porque estas macromoléculas são degradadas pela microflora deste órgão, liberando o fármaco no local alvo (SINHA e KUMRIA, 2001; VANDAMME et al., 2002)

As características de biocompatibilidade e de biodegradabilidade dos polissacarídeos justificam seu interesse na engenharia de nanovacinas. As nanoestruturas de biopolímeros possuem vantagens na liberação dos antígenos, pelo fato de serem particuladas e se assemelharem ao tamanho dos vírus e bactérias, e poderem imitar o processo de infecção e, assim serem englobadas pelas células apresentadoras de antígeno (CORDEIRO, ALONSO e DE LA FUENTE, 2015).

### 2.1.1 Goma do cajueiro

A GC (figura 1-A) é um polissacarídeo obtido do exsudato da espécie *Anacardium occidentale* L. (Figura 1-B) que possui baixo custo, fácil acesso e amplamente distribuído pelo Nordeste do Brasil e que tem despertado interesse para estudo nas mais diversas áreas da pesquisa científica e tecnológica. Esta goma é um heteropolissacarídeo ácido, ramificado, de cadeia longa e de elevado peso molecular. É solúvel em água, cuja solução apresenta baixa viscosidade e pode ser precipitada em solventes orgânicos, tais como etanol (DE PAULA, HEATLEY e BUDD, 1998; CAMPOS et al., 2012).

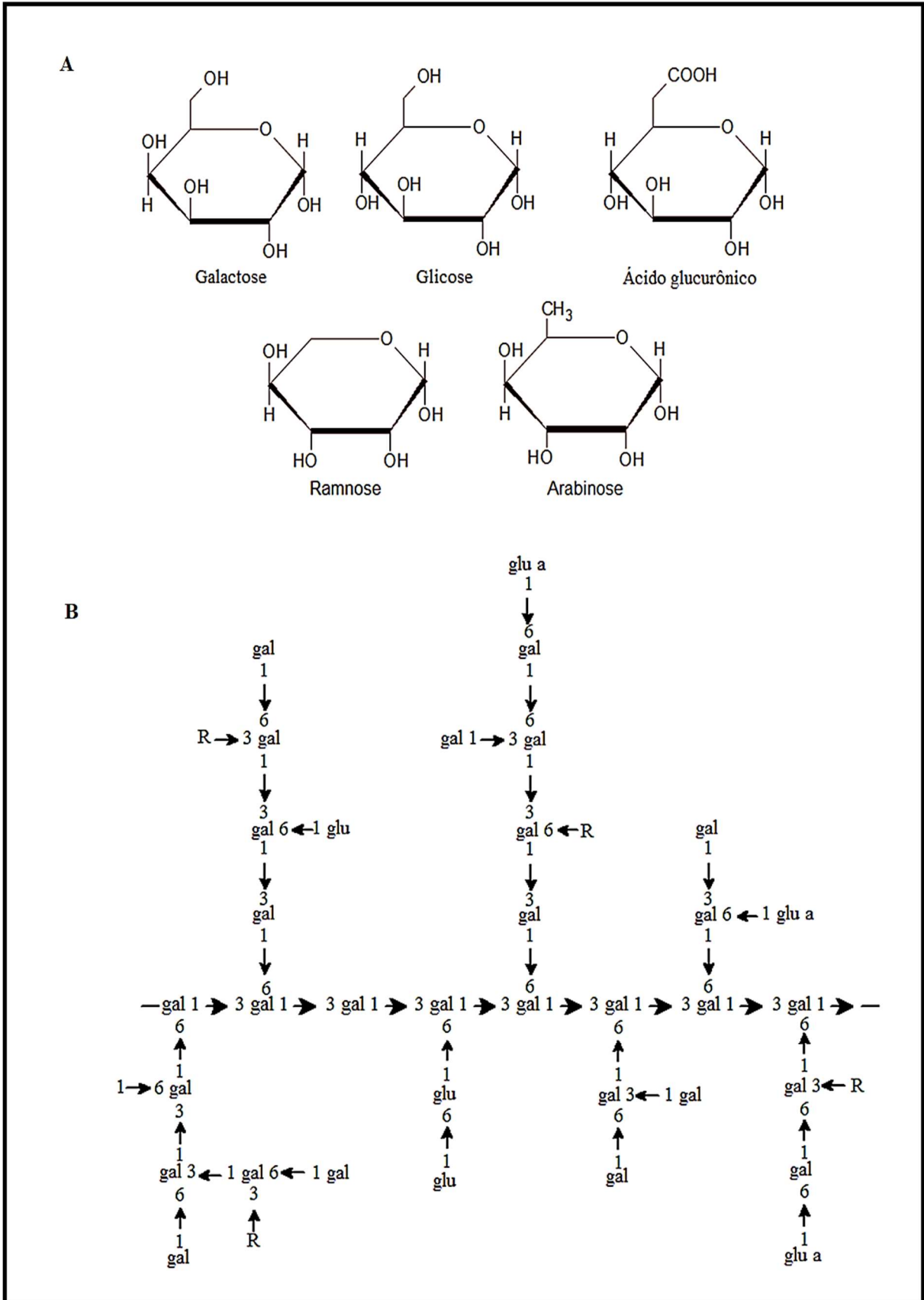
**Figura 1:** (A) Goma do Cajueiro (B) Exsudato obtido do Cajueiro.



Fonte: Próprio autor.

A proporção de monossacarídeos presentes na GC depende da fonte, idade da árvore, tempo de exsudação e das condições climáticas. No entanto, relatos sobre sua composição química têm mostrado que a hidrólise dessa goma resulta em 73% de galactose, 11% de glicose, 6% ácido glucurônico, 5% de arabinose, 4% de ramnose e 1% de manose, como mostra a figura 2 (DE PAULA, HEATLEY e BUDD, 1995).

**Figura 2:** (A) Unidades de monossacarídeos presentes na goma do cajueiro. (B) Representação da estrutura da Goma do Cajueiro.



Fonte: (Adaptado de CUNHA et al., 2007).

A GC apresenta diversas propriedades biológicas, tais como a atividade antidiarreica pois possui a capacidade de inibir a motilidade gastrointestinal (CARVALHO et al., 2015) e apresenta efeito protetor contra danos gastrointestinais através de mecanismos que envolvem a inibição da inflamação (SILVA et al., 2015). Apresenta também atividade anti-inflamatória (SCHIRATO et al., 2006) e atividade antibacteriana (TORQUATO et al., 2004; CAMPOS et al., 2012).

No campo das aplicações biomédicas, a goma do cajueiro também pode ser utilizada como filme para curativos de feridas, atuando no processo de cicatrização e prevenindo de infecções por microrganismos patogênicos (MOREIRA et al., 2015).

As vantagens de utilizar a goma do cajueiro estão relacionadas com suas características reológicas e a biodegradabilidade. Botrel et al. (2017) avaliou a goma do cajueiro como potencial agente para encapsulação de óleo de peixe e comparou com a goma arábica (GA), que é um material comumente utilizado no processo de encapsulação. Este último material possui um custo mais elevado comprado com GC. As emulsões produzidas com goma do cajueiro apresentaram uma viscosidade mais baixa e uma maior eficiência de encapsulação, indicando que o uso deste material se torna uma alternativa viável para o encapsulamento de alimentos.

A GC foi mencionada como alternativa para substituir a GA na indústria de bebidas. Porto e Cristianini (2014) investigaram comparativamente as propriedades emulsionantes da GC e da GA e concluíram que a goma de cajueiro possui boas propriedades emulsionantes, pois quando comparada as emulsões da GA ambas apresentaram boa estabilidade. A GC mostrou ser um ingrediente promissor a ser utilizado em emulsões de bebida.

Por não apresentarem toxicidade, os polissacarídeos podem ser utilizados como material polimérico para revestimento de alimentos. Forato et al. (2015) examinou o efeito de emulsões baseadas na goma do cajueiro associada à carboximetilcelulose e agente plastificante como revestimento comestível com intuito de prolongar a vida útil de goiabas intactas e cortadas armazenadas à temperatura ambiente. Foi demonstrado que o biofilme formado foi eficaz na extensão da vida útil de goiabas, além de observado efeito antifúngico.

Na área da eletroquímica, a goma do cajueiro já foi utilizada como um biomaterial ativo para formar filmes finos pela técnica camada por camada. Esse polímero se destacou como um excelente material formador de filme, com potenciais aplicações em dispositivos nanobiomédicos, tais como sensores eletroquímicos. Os sensores de GC com ftalocianinas podem ser usados para detecção de dopamina (ARAÚJO et al., 2012); sensores com CG e peptideos antimicrobianos demonstraram atividade anti-leishmania (BITTENCOURT et al., 2016).

## 2.2 Modificação de polissacarídeos

As modificações na estrutura dos polissacarídeos surgem com a proposta de melhorar suas propriedades e, assim, ampliar suas aplicações. Essas modificações alteram suas propriedades químicas, biológicas, físicas e mecânicas (PARTAIN, 2000). Uma das grandes limitações em se trabalhar com polissacarídeos não modificados consiste no fato de que os mesmos são compostos com caráter hidrofílico, devido à presença de muitos grupos hidroxílicos, e quando usados como matriz, promovem liberação prematura (GOSWAMI e NAIK, 2014). Por esta razão, alguns polissacarídeos como a inulina, a amilase, a goma guar e as pectinas foram modificados quimicamente para aumentar sua hidrofobicidade (VANDAMME et al., 2002).

Nos polissacarídeos, a presença de grupos funcionais altamente reativos, tais como grupos aminos, carboxílicos e hidroxílicos facilitam o processo de modificação. Há vários métodos de modificação descritos na literatura, tais como a sulfatação (GURPILHARES et al., 2016); a carboximetilação (SILVA et al., 2004); a oxidação (SIMÕES et al., 2016); a aminação (QUELEMES et al., 2017); a acetilação (PITOMBEIRA et al., 2015). Contudo, é necessário manter-se atento às questões relacionadas à toxicidade dos reagentes químicos empregados, bem como a possível formação de subprodutos gerados no processo de modificação (KARAKI et al., 2016).

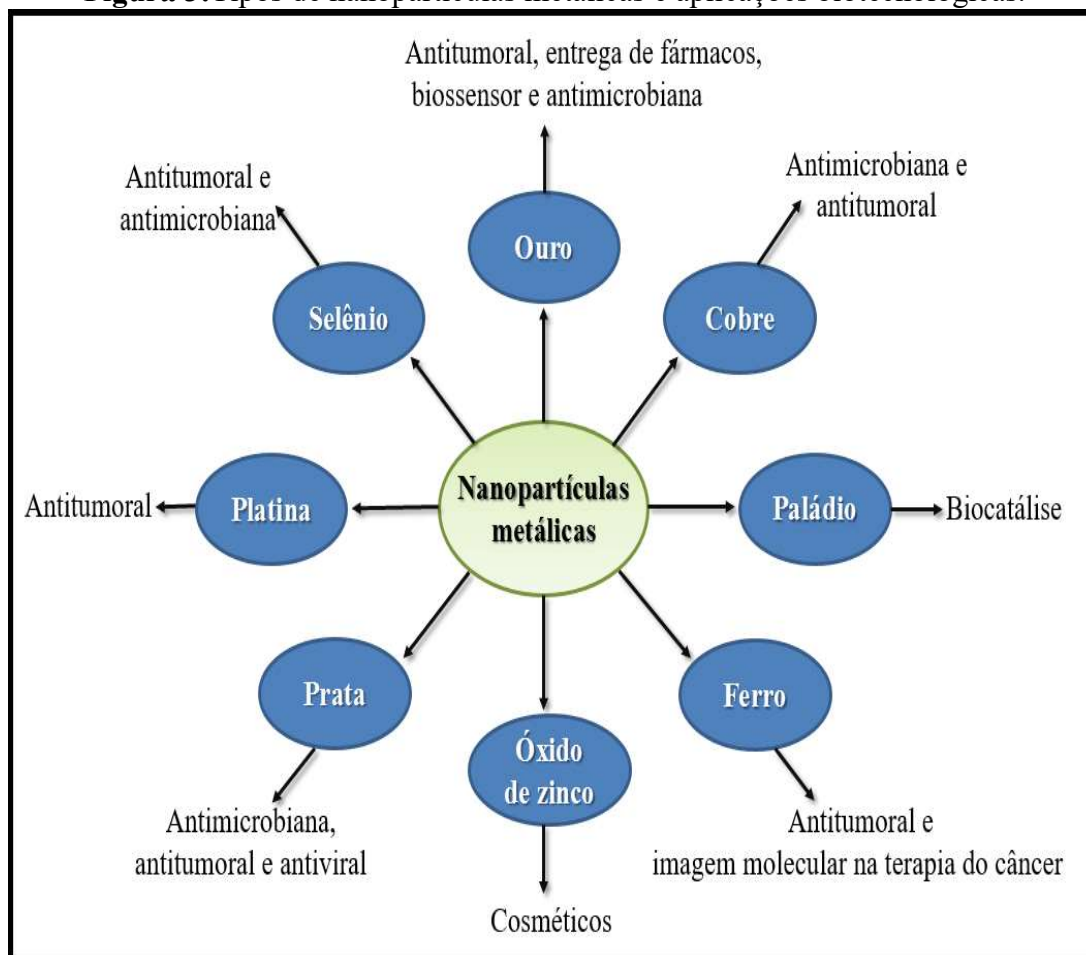
Os polissacarídeos modificados têm sido bastante estudados e os diferentes estudos visam suas aplicações biomédicas, tornado-os biomateriais com alto desempenho. Pois estas modificações podem promover uma melhor solubilidade do polímero, melhorar a estabilidade térmica, a sensibilidade à umidade, o direcionamento do fármaco ao local de entrega e reduzir seus efeitos colaterais dos fármacos (RANA et al., 2011). Os polissacarídeos provenientes de gomas, são de natureza hidrofílica e por isso não solubilizam em solventes orgânicos. A introdução de hidrocarbonetos e grupamentos aromáticos nesses polímeros, resulta na formação de novos materiais que possuem regiões hidrofílica e hidrofóbica na sua estrutura molecular, logo podem atuar como tensoativos, formando micelas em solução (MALVIYA, SHARMA e DUBEY, 2016).

Para a GC algumas modificações já foram propostas, sendo utilizados classes de anidridos como agentes modificantes, pois na química orgânica esses compostos são apreciados por conta da sua elevada reatividade (SAFOU-TCHIAMA et al., 2007). Pitombeira et al. (2015) e Dias et al. (2016), promoveram reação de modificação na GC utilizando o anidrido acético e empregou os novos biomateriais em sistemas de liberação de fármacos.

### 2.3 Síntese de nanopartículas metálicas

As nanopartículas de metais nobres vêm sendo amplamente utilizadas na área biomédica, incluindo o diagnóstico, produção de biossensores e na fototerapia, representando uma das áreas mais investigadas na ciência dos materiais. Essas aplicações se devem às propriedades biológicas, eletromagnéticas, ópticas e catalíticas dessas nanopartículas (LUE, 2001). As propriedades das nanopartículas variam de acordo com sua forma, tamanho e distribuição do tamanho, que são influenciadas pelo o método de obtenção, o uso de agentes redutores ou estabilizadores (DALLAS, SHARMA e ZBORIL, 2011). A figura 3 mostra os principais metais utilizados na produção das nanopartículas, bem com as principais aplicações no campo biológico.

**Figura 3:**Tipos de nanopartículas metálicas e aplicações biotecnológicas.



Fonte: (Adaptado de MITTAL, CHISTI e BANERJEE 2013).

As nanopartículas metálicas podem ser obtidas por métodos físicos e químicos. A abordagem física utiliza vários métodos, tais como a evaporação/condensação e a ablação a laser (PALAZZO et al., 2017; ZULINA et al., 2017). Pela abordagem química, os íons

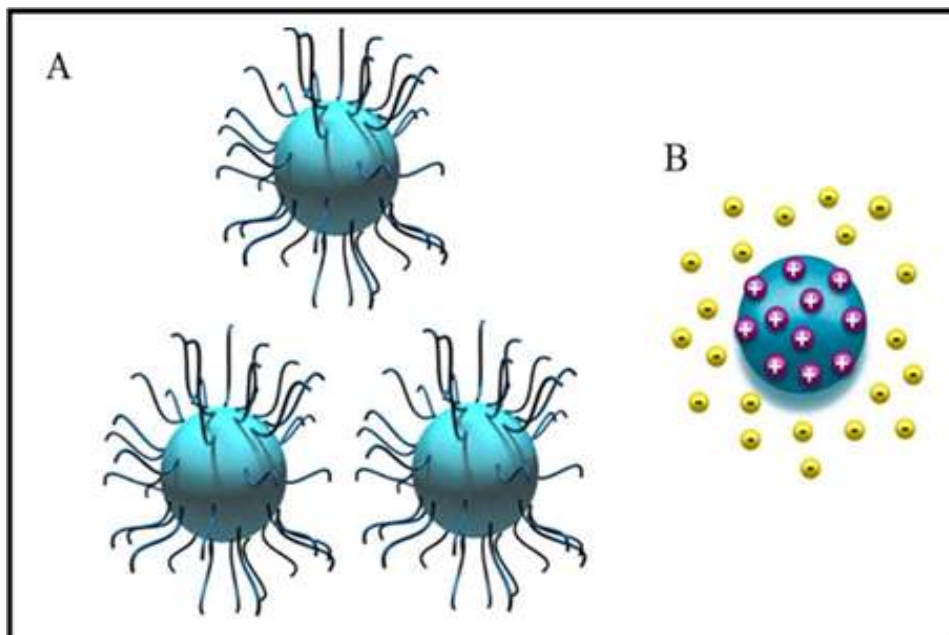
metálicos em solução são reduzidos em condições que favorecem a formação de pequenos agregados metálicos. Estes métodos químicos podem ser realizados com uso de substâncias químicas, tais como, a hidrazina (SHUKLA et al., 2016), o borohidreto de sódio (LIU, CHENG e CUI, 2014), o citrato de sódio (KRISHNAMURTHY e YUN, 2013) e o ácido ascórbico (ZAIN, STAPLEY e SHAMA, 2014). Essas substâncias possuem a capacidade de se agregar nas superfícies das nanopartículas, gerando repulsões eletrostáticas entre as mesma. Esse método garante uma maior estabilidade coloidal, porém deve-se ter cuidado ao manuseá-lo e aplicá-lo, pois o mesmo oferece risco a saúde (MELO et al., 2012).

Há abordagens de metodologias que utilizam agentes redutores e estabilizadores naturais tais como polissacarídeos (DE ARAGÃO et al., 2016), extrato de plantas (BINDHU e UMADEVI, 2015; KUMMARA, PATIL e URIAH, 2016), uso de micro-organismos, tais como bactérias (RAJESHKUMAR, MALARKODI e VANAJA, 2016) e fungos, que possuem enzimas responsáveis pela redução e estabilização do sistema (SINGH et al., 2013; ANAND et al., 2015; FERNÁNDEZ et al., 2016). Essa metodologia é conhecida como química verde ou biossíntese e no campo da nanotecnologia possui a capacidade de minimizar os possíveis impactos destes sistemas à saúde humana e ao meio ambiente (AHMED, RAMAN e VEERAPPAN, 2016).

Os agentes estabilizadores utilizados na produção das nanopartículas podem atuar por dois métodos para evitar a agregação das mesmas. O primeiro deles é a estabilização eletrostática (Figura 4-A) que ocorre devido repulsão entre as cargas elétricas presentes na superfície das nanopartículas. O segundo método é a estabilização estérica (Figura 4-B), que ocorre por conta da presença das cadeias longas dos agentes estabilizantes adsorvidos na superfície das nanopartículas, que devido ao seu volume impede a coalêscencia das nanopartículas (EL-NOUR, AL-WARTHAN e AMMAR, 2010; YU e XIE, 2012).



**Figura 4:** Mecanismo de estabilização das nanopartículas: coloidal (A) Eletrostático (B) Estérico.



Fonte: (Adaptado de YU e XIE, 2012).

Existem várias técnicas clássicas que são utilizadas para caracterizar as nanopartículas. Dentre elas estão a espectroscopia no ultravioleta visível, espalhamento dinâmico de luz, o potencial zeta, o pH, a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, a difração de raios X e as microscopias eletrônica de varredura, de transmissão e força atômica (MITTAL, CHISTI e BANERJEE, 2013; VANITHA et al., 2017). A utilização dessas técnicas são importantes para entender as características e as propriedades das nanopartículas, já que as mesmas possuem potencial para várias aplicações (ZARBIN, 2007).

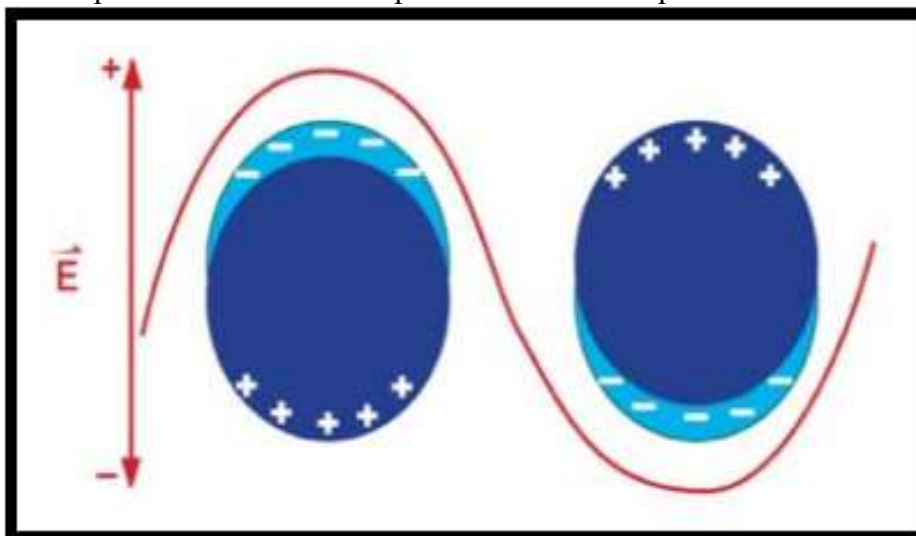
### 2.3.1 Nanopartículas de prata e atividade antimicrobiana

Dentre as nanopartículas metálicas, as de prata ganharam um interesse significativo ao longo dos anos, devido às suas notáveis propriedades ópticas, elétricas e antimicrobianas (KIM et al., 2007). As propriedades das nanopartículas variam de acordo com seu tamanho, forma e ambiente químico. As nanopartículas de prata (AgNPs) possuem tamanho inferior a 100 nm e devido à sua atividade antimicrobiana têm sido utilizada no tratamento de feridas, de queimaduras e já foi observado que pode atuar no processo de cicatrização (YOU, HAN e WANG, 2012).

As AgNPs apresentam coloração amarelada e espectro de formação da banda plasmônica (Figura 5) na região do visível em comprimento de onda na região 380 a 420 nm. A formação da banda plasmônica é atribuída à oscilação coletiva da nuvem eletrônica presente

na superfície das nanopartículas quando radiação eletromagnética incide. Esta absorção óptica é denominada de superfície de ressonância plasmônica (ZHANG e NOGUEZ, 2008). Esse fenômeno também ocorre com os elementos nobres como ouro e cobre, pois possuem bandas de transições fazendo com que a frequência de plasma seja deslocada para a parte visível do espectro, proporcionando-lhes cor (SHARMA, YNGARD e LIN, 2009; ZHANG et al., 2016).

**Figura 5:** Superfície de ressonância plasmônica em nanopartículas esféricas.



Fonte: (Adaptado de ZHANG e NOGUEZ, 2008).

O processo de formação das nanopartículas envolve três etapas. Onde a primeira caracteriza-se pela nucleação, onde os íons de  $\text{Ag}^+$  são reduzidos a  $\text{Ag}^0$ , formando núcleo estável. Na etapa seguinte, os átomos de  $\text{Ag}^0$  se agregam formando clusters e esses clusters se agregam formando as nanopartículas, sendo esse mecanismo conhecido como crescimento e a última etapa é a de estabilização, onde os agentes estabilizantes recobrem as nanopartículas e restringem o seu crescimento, favorecendo uma boa dispersão coloidal (TRAN e NGUYEN, 2011; YIN et al., 2014).

As AgNPs podem ser obtidas por métodos que envolvem o uso de reagentes químicos, como por exemplo, utilizando como redutor o borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ). É necessário utilizá-lo em excesso em relação ao volume de nitrato de prata ( $\text{AgNO}_3$ ) para manter estabilidade coloidal das nanopartículas (DALLAS, SHARMA e ZBORIL, 2011).

As AgNPs também podem ser obtidos por síntese verde, sendo um processo que tem recebido muita atenção, pois não utiliza reagentes químicos sintéticos, e os grupamentos funcionais presentes nas estruturas dos produtos naturais são responsáveis pela redução e estabilização das nanopartículas (BINDHU e UMADEVI, 2015; EMAM e AHMED, 2016). Padalia, Moteriya e Chanda. (2015) utilizou o extrato das flores *Tagetes erecta* para produzir

nanopartículas de prata por síntese verde e analisou sua atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos. Foi observado que há sinergismos entre as nanopartículas e os fármacos de uso convencionais. Quelemes et al. (2013), utilizou a goma do cajueiro para o desenvolvimento de nanopartículas por síntese verde e avaliou sua atividade antibacteriana e citotóxica.

Várias aplicações têm sido propostas para uso de AgNPs. Entretanto sua principal aplicação é como agente antimicrobiano, e há muitos estudos que relatam o mecanismo antibacteriano das nanopartículas (PAL, TAK e SONG, 2007; HAJIPOUR et al., 2012; RADZIG et al., 2013; LI et al., 2016; FERRARIS et al., 2017). Com o surgimento de uma ampla resistência aos antibióticos, as nanopartículas oferecem uma alternativa para melhorar o arsenal de fármacos antimicrobianos e é pouco provável que os micro-organismos desenvolvam resistência contra a prata, como fazem com os antibióticos convencionais, pois as nanopartículas atuam por uma ampla gama de mecanismos (AHMED, RAMAN e VEERAPPAN, 2016).

Os mecanismos propostos para a ação antibacteriana são, a atração eletrostática, a produção de radicais livres, a alterações na permeabilidade da membrana, a interação com o grupo tiol, a interferência na cadeia respiratória, promovendo a morte celular e ocasionando o vazamento de conteúdo intracelular, interação com moléculas que contém fósforo, atuando na inativação da replicação do DNA (KIM et al., 2007; RAI, YADAV e GADE, 2009). O tamanho da AgNPs também interferem na atividade antibacteriana, pois nanopartículas menores possuem uma maior área de superfície para entrar em contato com as células bacterianas e, portanto, terá uma percentagem de interação superior às das partículas maiores (RAVINDRAN, CHANDRAN e KHAN, 2013; DURÁN et al., 2016)

As AgNPs também apresentam atividade antifúngica, porém seu mecanismo não é bem elucidado. Acredita-se que seja por mecanismos semelhante aos da bactérias, onde as AgNPs provocam danos na membrana dos fungos, que resultam na formação de poros e consequentemente a morte celular (NASROLLAHI, POURSHAMSIAN e MANSOURKIAEE, 2011).

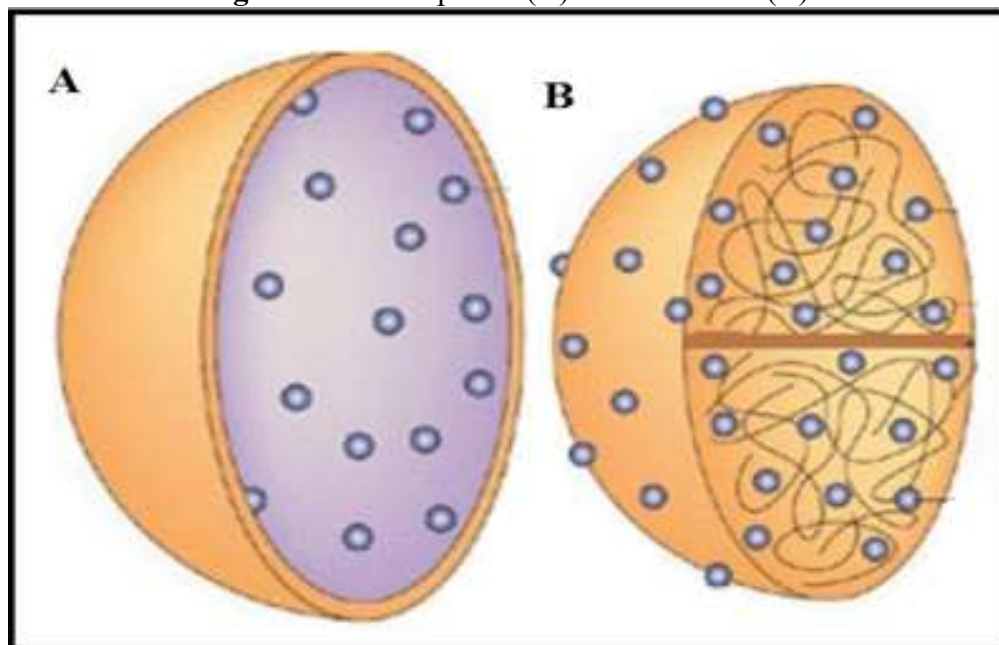
Panáček et al. (2009), determinaram os efeitos fungistáticos e fungicidas das AgNPs contra leveduras patogênicas que estavam causando infecções invasivas e promovendo risco de vida em pacientes da unidade de terapia intensiva no Hospital Universitário de Olomouc, República Tcheca. As AgNPs inibiram de forma eficaz o crescimento das leveduras testadas nas concentrações abaixo do seu limite citotóxico contra os fibroblastos humanos.

Kim et al. (2008) avaliou o efeito antifúngico das AgNPs em fungos dermatófitos. As AgNPs mostraram uma potente ação contra *Trichophyton mentagrophytes* e espécies de *Candida*. A atividade das AgNPs foi comparável à anfotericina B, indicando que o estudo merece mais investigações acerca do potencial das AgNPs.

## 2.4 Síntese de nanopartículas poliméricas

Na área farmacêutica, as nanopartículas poliméricas compõem um tipo de sistema de transporte e entrega controlada de fármacos, com tamanho variando de 10 a 1000 nm. O fármaco é dissolvido, aprisionado, encapsulado ou ligado a uma matriz polimérica e, dependendo do método de preparação, podem ser obtidas nanocápsulas ou nanoesferas, as quais diferem entre si quanto à organização morfológica e estrutural do polímero e quanto a presença ou ausência de uma fase oleosa na composição (SOPPIMATH et al., 2001). As nanocápsulas (figura 6-A) são sistemas vesiculares em que o fármaco está aprisionado a uma cavidade rodeada por uma membrana polimérica única, enquanto que as nanoesferas (figura 6-B) são sistemas de matriz, em que o fármaco está fisicamente e uniformemente disperso (GUTERRES, ALVES e POHLMANN, 2007).

**Figura 6:** Nanocápsulas (A) e Nanoesferas (B).



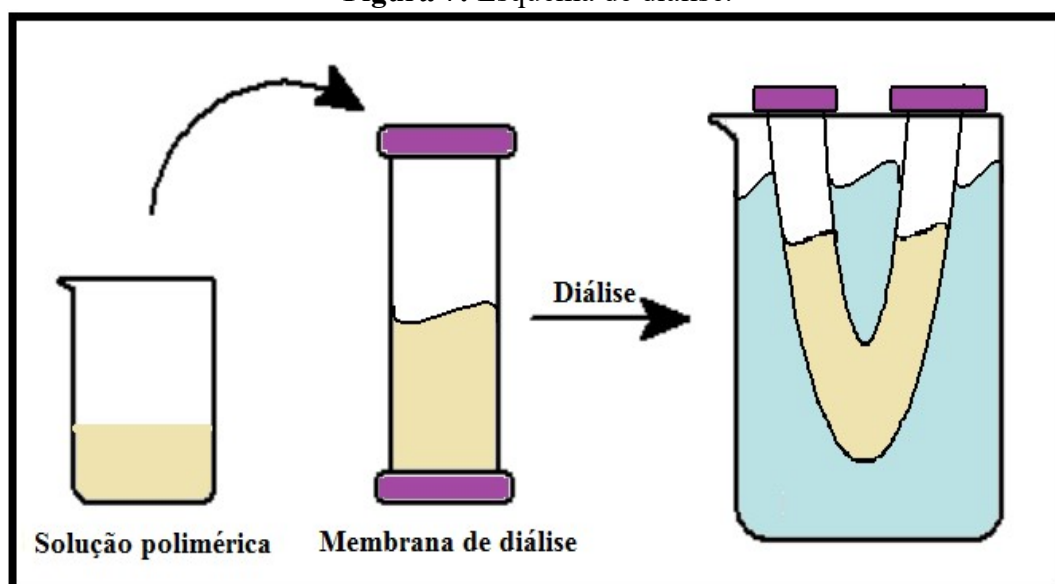
Fonte: (Adaptado de SHARMA et al., 2014).

Podem ser utilizados diferentes métodos e tecnologias para preparar as nanopartículas poliméricas, entretanto o melhor protocolo de produção deve ser realizado levando-se em

consideração a natureza do polímero, a estabilidade do fármaco, o tamanho da partícula e a polidispersão da partícula a ser obtida ( SOPPIMATH et al., 2001; RAO e GECKELER, 2011). Geralmente, para a produção das nanopartículas poliméricas podem ser empregadas duas estratégias: a dispersão de polímeros pré-formados e a polimerização de monômeros. A primeira estratégia que envolve as técnicas de diálise, evaporação de solventes, salting-out ou nanoprecipitação e a segunda envolve as técnicas de microemulsão, miniemulsão, emulsão isenta de surfactante e polimerização interfacial (PALIWAL, BABU e PALAKURTHI, 2014; PALAO-SUAY, GÓMEZ-MASCARAQUE e AGUILAR, 2016).

O método de diálise (figura 7) é de fácil preparação, simples e eficaz, para se obter nanopartículas pequenas e com boa distribuição de tamanho. Nesse método podem ser usados biopolímeros modificados com caráter hidrofóbico ou anfífilos (LIU et al., 2007). A metodologia se resume, o ativo ser dissolvido juntamente com o polímero num solvente orgânico, a solução é vertida dentro de uma membrana de diálise e então dialisada contra água, à medida que a diálise prossegue, a água difunde para interior da membrana e o solvente orgânico para o exterior, promovendo o processo de auto-organização, onde o polímero precipita em micro ou nanopartículas, enquanto isso, agente ativo é encapsulado nas partículas (NAMAZI, FATHI e DADKHAH, 2011; GU et al., 2015).

**Figura 7:** Esquema de diálise.



Fonte: Próprio autor.

A utilização de nanopartículas poliméricas como um veículo para transporte de fármacos representa uma via para a terapia de várias doenças, tais como câncer ( ZAFAR et al., 2014; SUN et al., 2015; VALDEPEREZ et al., 2017), cardiovasculares (WANG et al., 2016),

infecções bacterianas (FORIER et al., 2014), inflamatórias (DIAS et al., 2016; LEE et al., 2016), do sistema nervoso central (VERGONI et al., 2009). As nanopartículas também podem ser utilizadas na área de sensores ópticos para auxiliar no diagnóstico de câncer, por imagem e imunoenaios (CANFAROTTA, WHITCOMBE e PILETSKY, 2014).

As características que tornam o uso desses sistemas interessante envolve a biodegradabilidade, a biocompatibilidade, a baixa toxicidade, a circulação prolongada e um amplo espectro para carrear os agentes terapêuticos (MASOOD, 2016). Muitos biopolímeros como alginato, quitosana, dextrana,  $\beta$ -ciclodextrina, ácido hialurônico, heparina, gelatina estão sendo empregados como matriz polimérica para a liberação de fármacos (RESCIGNANO et al., 2015).

Muitos ativos farmacêuticos apresentam baixa solubilidade e baixas taxas de dissolução *in vivo*, o que favorece a biodisponibilidade limitada. As nanopartículas poliméricas proporcionam um meio eficaz de acelerar a sua taxa de dissolução, aumentando significativamente a sua área de superfície (SHI et al., 2013; TIERNEY et al., 2017)

Os sistemas de entrega de fármacos fazem parte da pesquisa farmacêutica, a qual possui como função avaliar a velocidade liberação *in vitro* dos ativos. Dentre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos e os sistemas com matriz polimérica, sendo que estes últimos representam a maioria nos sistemas de liberação, pois apresentam vantagens quanto a sua versatilidade, eficácia, baixo custo e permitem incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármaco (LOPES, LOBO e COSTA, 2005). Os mecanismos que controlam a cinética de liberação *in vitro* dos fármacos são o entumescimento, a difusão e a erosão. A predominância de um desses mecanismos depende das propriedades dos polímeros utilizados (SIEPMANN e GOPFERICH, 2001).

Para os polímeros com características hidrofóbicas, quando em contato com solução tampão ou fluido gastrointestinal, o controle de liberação da substância ativa ocorre essencialmente por mecanismos de difusão através dos poros ou por erosão, prevalecendo um ou outro mecanismo de acordo com as propriedades do fármaco (ROMAN, GALLARDO e LEVENFELD, 1995). Já os polímeros com características hidrofílicas, primeiro ocorre a etapa de entumescimento, levando a liberação imediata do fármaco presente na superfície e a formação de uma camada gelatinosa de polímero em volta do fármaco. A água passa a penetrar na camada gelatinosa de forma lenta e continuada, o que favorece o processo de erosão, promovendo liberação lenta do fármaco. Quando a penetração da água na matriz excede um valor crítico de concentração, as cadeias poliméricas começam a se separar e inicia-se o processo de difusão (UHRICH et al., 1999; SIEPMANN e PEPPAS, 2001).

Vários modelos matemáticos tem sido utilizados para descrever o processo de liberação de fármaco. O modelo proposto por Korsmeyer-Peppas é utilizado para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas). Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo são igual a:

$$\frac{Q_t}{Q_0} = Kt^n \quad \text{Equação (1)}$$

Onde,  $Q_t/Q_0$  é a fração do fármaco liberada ao longo do tempo  $t$ ,  $K$  é uma constante cinética, que apresenta características estruturais e geométricas do mecanismo e  $n$  (tabela 1) é o expoente de liberação que caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco. Esse modelo é geralmente utilizado quando o mecanismo de liberação do fármaco não é bem conhecido ou quando dois processos independentes estão envolvidos na liberação, um devido ao transporte do fármaco que obedece as leis de Fick ou transporte Fickiano, e outro consequência dos fenômenos de inchamento chamado transporte Caso II (COSTA, 2002; LOPES et al., 2005; SIEPMANN e SIEPMANN, 2008).

**Tabela 1:** Interpretação do mecanismo de liberação.

Expoente de liberação ( $n$ )	Mecanismo de transporte do fármaco
$n \leq 0.45$	Fickiano
$(0.45 < n < 0.89)$	Não Fickiano
$n = 0.89$	Transporte caso II
$n > 0.89$	Transporte super caso II

Fonte: (Adaptado de COSTA, 2002).

## 2.5 Fármacos anti-inflamatórios não esteróides

Os AINES são utilizados pela humanidade há mais de 100 anos e compreende uma das classes farmacológicas mais utilizadas na clínica, pois apresentam um vasto espectro de ações terapêuticas, como a analgésica, anti-inflamatória, antipirética, antitrombótica (AHMED, RAMAN e VEERAPPAN, 2016) e antitumoral (UMAR et al., 2016).

Algumas classes de AINES atuam de forma não seletiva, inibindo a geração de novas moléculas de prostaglandinas, que são substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório, mediante a inativação de isoenzimas denominadas de prostaglandina endoperóxido sintase, vulgarmente chamadas de ciclo-oxigenase (COX), as quais são necessárias para a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PG) (EYRE et al., 2015; SMITH et al., 2017).

Existem duas isoformas da enzima, a COX-1 e a COX-2, que são semelhantes em tamanho, especificidade de substrato e cinética, mas variam na sua expressão e na distribuição. As funções fisiológicas normais parecem ser mantidas pela COX-1, que é enzima constitutiva expressa principalmente no trato gastrointestinal (CRYER e DUBOIS, 1998). A sua ativação conduz, por exemplo, à produção de prostaciclina, que quando libertada pelo endotélio é antitrombogênica e quando libertada pela mucosa gástrica é citoprotetora, ou seja, como está envolvida nos processos fisiológicos normais, a sua inibição, com o uso prolongado dos AINES, promove a maioria dos efeitos adversos que envolve ulceração gastrointestinal, sangramento e perfuração (ASIRVATHAM, DHOKCHAWLE e TAURO, 2016; SOSTRES e LANAS, 2016).

Já COX-2 está relacionada com a mediação da resposta inflamatória, logo é uma enzima induzível produzida durante o processo de lesão pelas citocinas pró-inflamatórias e desempenha um papel importante na biossíntese de PGs requeridas por células como monócitos e macrófagos, que são responsáveis por promover a dor, a inflamação e a febre (BJORKMAN e CITY, 1998; SANDILANDS e BATEMAN, 2015).

Os AINES podem ser classificados de acordo com sua estrutura química como salicilatos, derivados indol-acéticos, arilo-acéticos, ácidos enólicos, arilpropionícos, fenematos e os seletivos de COX-2 coxibs (CRYER e FELDMAN, 1998; ASIRVATHAM, DHOKCHAWLE e TAURO, 2016)

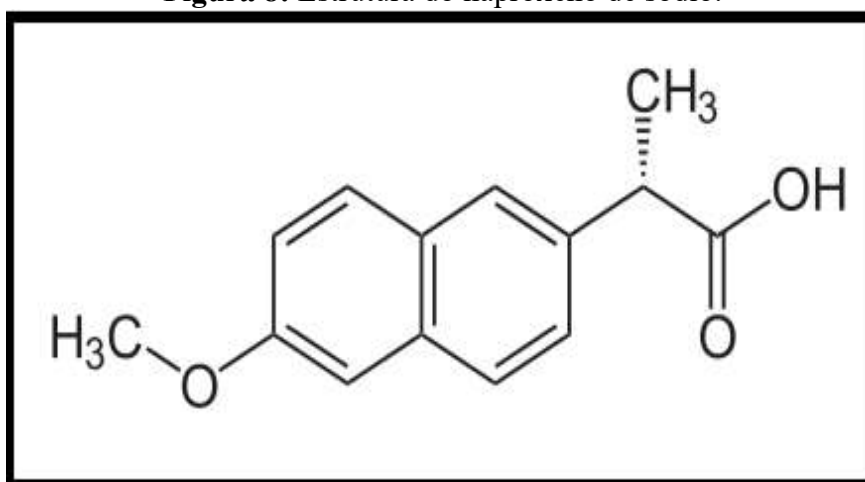
Nesse sentido, muitos AINES estão sendo amplamente estudados em novos sistemas de liberação, incorporados em nanopartículas poliméricas que são formas farmacêuticas inovadoras capazes de promover de forma modificada a liberação de fármacos, com objetivo de redução dos efeitos colaterais, melhorar sua biodisponibilidade, promover entrega mais sustentada, aumentar a estabilidade, alterar a farmacocinética, a distribuição dos tecidos e as propriedades farmacológicas (NARAYANAN et al., 2013; YE e SQUILLANTE, 2013; MOGOSANU et al., 2016).



### 2.5.1 Naproxeno

O NPX é um fármaco analgésico e AINE derivado do ácido propiônico, como mostra a figura 8. É amplamente utilizado na terapêutica atual para o tratamento sintomático de processos agudos e crônicos relacionados osteoartrite, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, desordens extra-articulares, bursite, tendinite e condição reumática não articular (ATTIA, 2009; LI et al., 2017).

**Figura 8:** Estrutura do naproxeno de sódio.



Fonte: (Adaptado de ELSAMAN et al., 2016).

O NPX é rapidamente absorvido quando administrado por via oral. A velocidade de absorção é influenciada pela presença de alimentos no estômago. Os picos de concentração plasmática ocorrem entre duas ou três horas após a administração oral e podem ser atingidos mais rapidamente no caso do naproxeno sódico. Por isso, este é bastante utilizado como analgésico (TODD e CLISSOLD, 1990; MIOTKE e MAREK, 2017)

Os efeitos gastrointestinais provocados pelo NPX administrado oralmente podem variar desde dispepsias relativamente leves e azia, até náuseas, vômitos, hemorragia gástrica, dor epigástrica, diarreia, úlcera péptica e hepática. No entanto, foi demonstrado que o NPX produz menos efeitos gastrointestinais indesejáveis que os outros fármacos para o tratamento reumatismo (ATTIA, 2009).

O NPX e os seus metabolitos são eliminados em grande escala (95%) por excreção urinária, portanto deve ser utilizado com precaução por pacientes com insuficiência renal. Tal como acontece com outros fármacos AINES, a administração prolongada de NPX pode provocar nefrite intersticial aguda, com hematúria, proteinúria e, ocasionalmente, síndrome nefrótica (AMARAL, 1997).

Com a finalidade de melhorar sua utilidade terapêutica, sistemas microparticulados foram desenvolvidos, para promover a liberação do fármaco NPX. Aragón et al. (2010) estabeleceram as melhores condições para elaboração de micropartículas com ácido poli (lático-co-glicólico) carregadas com NPX, para o tratamento de edema plantar em ratas.

Adibkia et al. (2011) realizaram um estudo de formulação de nanopartículas de Eudragit® RS100 como o NPX e de acordo com os resultados obtidos, a formulação foi capaz de melhorar as propriedades físico-químicas do fármaco e bem como aumentar o efeito anti-inflamatório do fármaco mesmo após a administração intra-articular.

As características físico-químicas das nanopartículas de NPX com PLGA foram avaliadas por Javadzadeh et al. (2010) e elas foram capazes de melhorar tais características do fármaco e promoveram uma liberação mais sustentada. Isso indica que o uso dos sistemas poliméricos, possivelmente irá aumentar os efeitos anti-inflamatórios do fármaco após a sua administração.

### 3. Referências

ADIBKIA, K. et al. Naproxen – eudragit® RS100 nanoparticles: Preparation and physicochemical characterization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 83, p. 155–159, 2011.

AHMED, K. B. A.; RAMAN, T.; VEERAPPAN, A. Future prospects of antibacterial metal nanoparticles as enzyme inhibitor. **Materials Science & Engineering C**, v. 68, p. 939–947, 2016.

AKBARI, J. et al. The design of naproxen solid lipid nanoparticles to target skin layers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 145, p. 626–628, 2016.

AMARAL, M. HELENA DOS A. R. Estudo do naproxeno em formas de aplicação cutâneas. [s.l.] Faculdade de Farmacia da Universidade do Porto, 1997.

ANAND, B. G. et al. Biosynthesis of silver nano-particles by marine sediment fungi for a dose dependent cytotoxicity against HEP2 cell lines. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 4, n. 2, p. 150–157, 2015.

ANDERSON, M. W.; BELL, P. C.; MILLAR, J. R. A. Composition of gum exudates *Anacardium occidentale*. **Phytochemistry**, v. 13, n. 1974, p. 2189–2193, 1974.

ARAGÓN, D. M. et al. Efecto de naproxeno microencapsulado en microesferas de ácido poli (láctico-co- glicólico) sobre edema plantar inducido por carragenina en ratas. **Revista de la facultad de química farmacéutica**, v. 17, p. 59–65, 2010.

ARAÚJO, I. M. S. et al. Contribution of the cashew gum (*Anacardium occidentale L.*) for development of layer-by-layer films with potential application in nanobiomedical devices. **Materials Science & Engineering C**, v. 32, p. 1588–1593, 2012.

ARAÚJO, T. S. L. et al. Antidiarrheal activity of cashew gum, a complex heteropolysaccharide extracted from exudate of *Anacardium occidentale L.* in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 174, p. 299–307, 2015.

ASIRVATHAM, S.; DHOKCHAWLE, B. V; TAURO, S. J. Quantitative structure activity relationships studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs : A review. **Arabian Journal of Chemistry**, p. 14, 2016.

ATTIA, D. A. *In vitro* and *in vivo* evaluation of transdermal absorption of naproxen sodium. **Australian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 3, n. 3, p. 2154–2165, 2009.

BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 0066–782X, p. 556–563, 2010.

BINDHU, M. R.; UMADEVI, M. Antibacterial and catalytic activities of green synthesized silver nanoparticles. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 135, p. 373–378, 2015.

BITTENCOURT, C. R. et al. Immobilization of cationic antimicrobial peptides and natural cashew gum in nanosheet systems for the investigation of anti-leishmanial activity. **Materials Science & Engineering C**, v. 59, p. 549–555, 2016.

BJORKMAN, D. J. The Effect of Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Prostaglandins. **American Journal of Medicine**, v. 9343, n. 98, 1998.

BOGLE, K. A.; DHOLE, S. D.; BHORASKAR, V. N. Silver nanoparticles: synthesis and size control by electron irradiation. **Nanotechnology**, v. 3204, p. 3204–3208, 2006.

BOLDYREV, V. V. Thermal decomposition of silver oxalate. **Thermochimica Acta**, v. 388, n. 1–2, p. 63–90, 2002.

BOTREL, D. A. et al. Application of cashew tree gum on the production and stability of spray-dried fish oil. **Food Chemistry**, v. 221, p. 1522–1529, 2017.

CAI, W. et al. Purification, characterization and anticoagulant activity of the polysaccharides from green tea. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 1086–1090, 2013.

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

CANFAROTTA, F.; WHITCOMBE, M. J.; PILETSKY, S. A. Polymeric nanoparticles for optical sensing. **Biotechnology Advances**, v. 31, p. 1585–1599, 2014.

CARRASCO-ZUBER, J. E. et al. Cutaneous involvement in the deep mycoses: A literature review. Part i-subcutaneous mycoses. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 107, p. 806–815, 2016.

CARVALHO, N. S. et al. Gastroprotective properties of cashew gum, a complex heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. **Drug Development Research**, v. 76, p. 143–151, 2015.

CHAABANE, H. et al. Chromoblastomycosis: Breast solitary lesion Introduction. **La Presse Medicale**, v. 44, p. 842–843, 2015.

CHADHA, R. et al. Effect of SDS concentration on colloidal suspensions of Ag and Au nanoparticles. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 150, p. 664–670, 2015.

CHADLIA, A.; FAROUK, M. M. Chemical modification of Posidonia with cyclic anhydrides:

effect on thermal stability. **Carbohydrate Research**, v. 345, n. 2, p. 264–269, 2010.

CHAI, Y.; ZHAO, M. Purification, characterization and anti-proliferation activities of polysaccharides extracted from *Viscum coloratum* (Kom.) Nakai. **Carbohydrate Polymers**, v. 149, p. 121–130, 2016.

CHEN, R. et al. Extraction, isolation, characterization and antioxidant activity of polysaccharides from *Astragalus membranaceus*. **Industrial Crops & Products**, v. 77, p. 434–443, 2015.

CHEN, X. et al. Protective effect of the polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on streptozotocin-induced diabetic rats. **Carbohydrate Polymers**, v. 94, n. 1, p. 378–385, 2013.

CONE, R. A. Barrier properties of mucus. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 61, n. 2, p. 75–85, 2009.

CORDEIRO, A. S.; ALONSO, M. J.; DE LA FUENTE, M. Nanoengineering of vaccines using natural polysaccharides. **Biotechnology Advances**, v. 33, p. 1279–1293, 2015.

CORMODE, D. P. et al. Modified natural nanoparticles as contrast agents for medical imaging. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 3, p. 329–338, 2010.

COSTA, P. J. C. Avaliação *in vitro* da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, p. 142–153, 2002.

CRYER, B.; DUBOIS, A. The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase — A review. **Prostaglandins & other Lipid Mediators**, n. 98, p. 341–361, 1998.

CRYER, B.; FELDMAN, M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The American Journal of Medicine**, v. 98, p. 413–421, 1998.

CUNHA, P. L. R. et al. Oxidation of cashew tree gum exudate polysaccharide with tempo reagent. **J. Braz. Chem. Soc**, v. 18, p. 85–92, 2007.

CUNHA, P. L. R. DA; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: Uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Química Nova**, v. 32, p. 649–660, 2009.

DALLAS, P.; SHARMA, V. K.; ZBORIL, R. Silver polymeric nanocomposites as advanced antimicrobial agents: Classification, synthetic paths, applications, and perspectives. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 166, p. 119–135, 2011.

DANIEL, S. C. G. K. et al. Toxicity and immunological activity of silver nanoparticles.

**Applied Clay Science**, v. 48, n. 4, p. 547–551, 2010.

DAOUB, R. M. A. et al. Characterization and functional properties of some natural Acacia gums. **Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences**, p. 1–9, 2016.

DE ARAGÃO, A. P. et al. Green synthesis of silver nanoparticles using the seaweed *Gracilaria birdiae* and their antibacterial activity. **Arabian Journal of Chemistry**, 2016.

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

DE PAULA, R. C. M.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**, v. 26, n. 3, p. 177–181, 1995.

DIAS, M. F. R. G. et al. Update on therapy for superficial mycoses: review article part I \*. **An Bras Dermatol.**, v. 88, p. 764–774, 2013.

DIAS, S. F. L. et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethyl amine. **Carbohydrate Polymers**, v. 143, p. 254–261, 2016.

DURÁN, N. et al. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, p. 1–11, 2015.

EDISON, T. N. J. I. et al. Reductive-degradation of carcinogenic azo dyes using *Anacardium occidentale* testa derived silver nanoparticles. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 162, p. 604–610, 2016.

EL-NAGGAR, M. E. et al. International Journal of Biological Macromolecules Synthesis , characterization , release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 718–729, 2015.

EL-NOUR, K. M. M. A.; AL-WARTHAN, A.; AMMAR, R. A. A. Synthesis and applications of silver nanoparticles. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 3, p. 135–140, 2010.

ELSAMAN, T. et al. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of certain enzymatically cleavable NSAIDs amide prodrugs. **Bioorganic Chemistry**, p. 1–9, 2016.

EMAM, H. E.; AHMED, H. B. Polysaccharides templates for assembly of nanosilver. **Carbohydrate Polymers**, v. 135, p. 300–307, 2016.

ENSIGN, L. M.; CONE, R.; HANES, J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles : The gastrointestinal mucus barriers ☆. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 6, p. 557–570, 2012.

EYRE, H. A. et al. A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 57, p. 11–16, 2015.

FERNÁNDEZ, J. G. et al. Production of silver nanoparticles using yeasts and evaluation of their antifungal activity against phytopathogenic fungi. **Process Biochemistry**, v. 51, p. 1306–1313, 2016.

FORATO, L. A. et al. Effect of cashew gum-carboxymethylcellulose edible coatings in extending the shelf-life of fresh and cut guavas. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 5, p. 68–74, 2015.

FORIER, K. et al. Lipid and polymer nanoparticles for drug delivery to bacterial biofilms. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 607–623, 2014.

GOSWAMI, S.; NAIK, S. Natural gums and its pharmaceutical application. **Journal of Scientific and Innovative Research** 2014, v. 3, p. 112–121, 2014.

GROSS, J. et al. Nanoparticle tracking analysis of particle size and concentration detection in suspensions of polymer and protein samples: Influence of experimental and data evaluation parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 104, p. 30–41, 2016.

GU, F. et al. Preparation of starch nanospheres through hydrophobic modification followed by initial water dialysis. **Carbohydrate Polymers**, v. 115, p. 605–612, 2015.

GURPILHARES, D. B. et al. “Algae ’s sulfated polysaccharides modifications: Potential use of microbial enzymes”. **Process Biochemistry**, v. 51, p. 989–998, 2016.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147–157, 2007.

HAINFELD, J. F. et al. Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1609–1617, 2014.

HIRSCH, L. R. et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 23, p. 13549–54, 2003.

HUANG, H.; PENG, C. Antibacterial and antifungal activity of alkylsulfonated chitosan. **Biomarkers and Genomic Medicine**, v. 7, p. 83–86, 2015.

HUNTER, A. C. et al. Polymeric particulate technologies for oral drug delivery and targeting :

a pathophysiological perspective. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 8, p. S5–S20, 2012.

JAVADZADEH, Y. et al. Preparation and physicochemical characterization of naproxen–PLGA nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 81, p. 498–502, 2010.

JAYAKUMAR, R. et al. Chitosan conjugated DNA nanoparticles in gene therapy. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 1, p. 1–8, 2010.

JIAN, Z.; YONGCHANG, W.; YIMIN, L. Fluorescence spectra characters of silver-coated gold colloidal nanoshells. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 232, n. 2–3, p. 155–161, 2004.

JÚNIOR, G. A. M. **Esferas de goma do cajueiro e quitosana para liberação de fármacos**. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2007.

KARAKI, N. et al. Enzymatic modification of polysaccharides: Mechanisms, properties, and potential applications: A review. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 90, p. 1–18, 2016.

KIM, J. S. et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 3, p. 95–101, 2007.

KIM, K.-J. et al. Antifungal effect of silver nanoparticles on dermatophytes. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 18, p. 1482–1484, 2008.

KIM, Y. H.; LEE, D. K.; KANG, Y. S. Synthesis and characterization of Ag and Ag-SiO<sub>2</sub> nanoparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, p. 273–276, 2005.

KOKURA, S. et al. Silver nanoparticles as a safe preservative for use in cosmetics. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, p. 570–574, 2010.

KRISHNAMURTHY, S.; YUN, Y. Recovery of microbially synthesized gold nanoparticles using sodium citrate and detergents. **Chemical Engineering Journal**, v. 214, p. 253–261, 2013.

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

KUMMARA, S.; PATIL, M. B.; URIAH, T. Synthesis, characterization, biocompatible and anticancer activity of green and chemically synthesized silver nanoparticles – A comparative study. **Biomedicine et Pharmacotherapy**, v. 84, p. 10–21, 2016.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues. **Rev Bras Anestesiol**, v. 52, p. 498–512, 2002.



KUSKOV, A. N. et al. Amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles as carriers for non-steroidal, anti-inflammatory drugs: In vitro cytotoxicity and *in vivo* acute toxicity study. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, 2016.

LAPPE, S.; MULAC, D.; LANGER, K. Polymeric nanoparticles – Influence of the glass transition temperature on drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 517, n. 1–2, p. 338–347, 2017.

LEDERER, H. T.; SULLIVAN, E.; CRUM-CIAN, N. F. Sporotrichosis as an unusual case of osteomyelitis: A case report and review of the literature. **Medical Mycology Case Reports**, v. 11, p. 31–35, 2016.

LEE, A. et al. Spherical polymeric nanoconstructs for combined chemotherapeutic and anti-inflammatory therapies. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 12, p. 2139–2147, 2016.

LEE, G.-J. et al. Preparation of silver nanorods through the control of temperature and pH of reaction medium. **Materials Chemistry and Physics**, v. 84, p. 197–204, 2004.

LI, L. et al. Carrageenan and its applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 103, p. 1–11, 2014.

LI, N. et al. Isolation, characterization, and radiation protection of *Sipunculus nudus* L. polysaccharide. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 83, p. 288–296, 2016.

LI, Q. et al. Novel triazolyl-Novel triazolyl-functionalized chitosan derivatives with different chain lengths of aliphatic alcohol substituent: Design, synthesis, and antifungal activity. **Carbohydrate Research**, v. 418, p. 44–49, 2015.

LI, S.; SHAH, N. P. Anti-inflammatory and anti-proliferative activities of natural and sulphonated polysaccharides from *Pleurotus eryngii*. **Journal of Functional Foods**, v. 23, p. 80–86, 2016.

LI, X. et al. Bioconversion of non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and naproxen by chloroperoxidase. **Biochemical Engineering Journal**, v. 120, p. 7–16, 2017.

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, p. 31–61, 2015.

LIU, M. et al. Formation of poly(L,D-lactide) spheres with controlled size by direct dialysis. **Polymer**, v. 48, p. 5767–5779, 2007.

LIU, X.; CHENG, H.; CUI, P. Catalysis by silver nanoparticles/porous silicon for the reduction of nitroaromatics in the presence of sodium borohydride. **Applied Surface Science**, v. 292, p. 695–701, 2014.

LIU, Y. et al. Preparation and characterization of  $\alpha$ -galactosidase-loaded chitosan nanoparticles for use in foods. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1162–1168, 2011.

LIU, Z. et al. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p. 1650–1662, 2008.

LIVERSIDGE, G. G.; CONZENTINO, P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 125, p. 309–313, 1995.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143–154, 2005.

LOUBE, R. The Telecommunications act of 1996: Residential rates and competition. **Utilities Policy**, v. 12, p. 139–152, 2004.

LUE, J. A review of characterization and physical property studies of metallic nanoparticles. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 62, p. 1599–1612, 2001.

MALVIYA, R.; SHARMA, P. K.; DUBEY, S. K. Modification of polysaccharides: Pharmaceutical and tissue engineering applications with commercial utility (patents). **Materials Science & Engineering C**, v. 68, p. 929–938, 2016.

MASOOD, F. Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. **Materials Science & Engineering C**, v. 60, p. 569–578, 2016.

MEI, Y. et al. Antifungal activity of chitoooligosaccharides against the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 77, p. 330–335, 2015.

MELO, M. A. et al. Preparação de nanopartículas de prata e ouro: Um método simples para a introdução da nanociência em laboratório de ensino. **Química Nova**, v. 35, p. 1872–1878, 2012.

MIOTKE, M. M.; JÓZEFOWICZ, M. Solvatochromism of antiinflammatory drug – naproxen sodium. **Journal of Molecular Liquids**, p. 1–17, 2017.

MISHRA, B.; PATEL, B. B.; TIWARI, S. Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 6, n. 1, p. 9–24, 2010.

MISHRA, B.; SAHOO, J.; KUMAR, P. Formulation and process optimization of naproxen nanosuspensions stabilized by hydroxy propyl methyl cellulose. **Carbohydrate Polymers**, v. 127, p. 300–308, 2015.

MITTAL, A. K.; CHISTI, Y.; BANERJEE, U. C. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. **Biotechnology Advances**, v. 31, p. 346–356, 2013.

MOGOŞANU, G. D. et al. Polymeric protective agents for nanoparticles in drug delivery and targeting. **International journal of pharmaceuticals**, v. 510, p. 419–429, 2016.

MOHANPURIA, P.; RANA, N. K.; YADAV, S. K. Biosynthesis of nanoparticles: Technological concepts and future applications. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 10, p. 507–517, 2008.

MONTES, A. et al. Polymer–naproxen precipitation by supercritical antisolvent (SAS) process. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 89, p. 58–67, 2014.

MOREIRA, B. R. et al. A bioactive film based on cashew gum polysaccharide for wound dressing applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 122, p. 69–76, 2015.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. DE M.; METSAVAHT, L. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and their local pharmacology. **Acta Fisiátrica**, v. 116, p. 2–6, 2009.

NAMAZI, H.; FATHI, F.; DADKHAH, A. Hydrophobically modified starch using long-chain fatty acids for preparation of nanosized starch particles. **Sharif University of Technology**, v. 18, p. 439–445, 2011.

NARAYANAN, D. et al. Poly-(ethylene glycol) modified gelatin nanoparticles for sustained delivery of the anti-inflammatory drug Ibuprofen-Sodium: An *in vitro* and *in vivo* analysis. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 9, p. 818–828, 2013.

NASROLLAHI, A.; POURSHAMSIAN, K.; MANSOURKIAEE, P. Antifungal activity of silver nanoparticles on some of fungi. **International Journal of nano dimension**, v. 1, p. 233–239, 2011.

NAYAK, D. et al. Synergistic combination of antioxidants, silver nanoparticles and chitosan in a nanoparticle based formulation: Characterization and cytotoxic effect on MCF-7 breast cancer cell lines. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 470, p. 142–152, 2016.

OGUNJIMI, A. T. et al. Hydrophilic polymeric nanoparticles prepared from Delonix galactomannan with low cytotoxicity for ocular drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 1065–1075, 2017.

ONOUE, S. et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences Self-assembled micellar

formulation of chafuroside a with improved anti-inflammatory effects in experimental asthma / COPD-model rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1–2, p. 184–189, 2012.

PADALIA, H.; MOTERIYA, P.; CHANDA, S. Green synthesis of silver nanoparticles from marigold flower and its synergistic antimicrobial potential. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 8, p. 732–741, 2015.

PAL, S.; TAK, Y. K.; SONG, J. M. Does the Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Depend on the Shape of the Nanoparticle? A Study of the Gram-Negative Bacterium *Escherichia coli*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 73, p. 1712–1720, 2007.

PALAO-SUAY, R. et al. Self-assembling polymer systems for advanced treatment of cancer and inflammatio. **Progress in Polymer Science**, v. 53, p. 207–248, 2016.

PALAZZO, G. et al. On the stability of gold nanoparticles synthesized by laser ablation in liquids. **Journal of Colloid And Interface Science**, v. 489, p. 47–56, 2017.

PALIWAL, R.; BABU, R. J.; PALAKURTHI, S. Nanomedicine scale-up technologies: feasibilities and challenges. **AAPS PharmSciTech**, v. 15, p. 1527–1534, 2014.

PANÁČEK, A. et al. Antifungal activity of silver nanoparticles against *Candida* spp . **Biomaterials**, v. 30, p. 6333–6340, 2009.

PANÁČEK, A. et al. Silver Colloid Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Their Antibacterial Activity. **J. Phys. Chem. B**, v. 110, p. 16248–16253, 2006.

PANDEY, R. et al. Poly ( DL -lactide-co-glycolide ) nanoparticle-based inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, p. 981–986, 2003.

PARTAIN, E. M. Industrially important polysaccharides. **Applied Polymer Science: 21st Century**, p. 303–323, 2000.

PÉREZ-ELIZONDO, A. D.; PINEDA-PINEDA, J. A.; SÁNCHEZ-CASTILLO, J. L. Esporotricosis en la población pediátrica: A propósito de dos casos. **Asociación Colombiana de Infectología**, v. 16, p. 128–131, 2012.

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

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

PRAJAPATI, V. D. et al. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 1685–1699, 2013.

QUELEMES, P. V. et al. Quaternized cashew gum : An anti-staphylococcal and biocompatible cationic polymer for biotechnological applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 567–575, 2017.

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

RAI, M.; YADAV, A.; GADE, A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. **Biotechnology Advances**, v. 27, p. 76–83, 2009.

RAJESHKUMAR, S. et al. Algae Mediated green fabrication of silver nanoparticles and examination of its antifungal activity against clinical pathogens. **International Journal of Metals**, p. 1–9, 2014.

RAJESHKUMAR, S. et al. Anticancer and enhanced antimicrobial activity of biosynthesized silver nanoparticles against clinical pathogens. **Journal of Molecular Structure**, v. 1116, p. 165–173, 2016.

RANA, V. et al. Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1031–1047, 2011.

RAO, J. P.; GECKELER, K. E. Polymer nanoparticles : Preparation techniques and size-control parameters. **Progress in Polymer Science**, v. 36, p. 887–913, 2011.

RAVEENDRAN, S. et al. Pharmaceutically versatile sulfated polysaccharide based bionano platforms. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 9, n. 5, p. 605–626, 2013.

RAVINDRAN, A.; CHANDRAN, P.; KHAN, S. S. Biofunctionalized silver nanoparticles: Advances and prospects. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 105, p. 342–352, 2013.

RESCIGNANO, N. et al. Use of alginate , chitosan and cellulose nanocrystals as emulsion stabilizers in the synthesis of biodegradable polymeric nanoparticles. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 445, p. 31–39, 2015.

RIBEIRO, A. J. et al. Gum's based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 147, p. 188–200, 2016.

RODRIGUES, A.; EMEJE, M. Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 987–994, 2012.

ROMAN, J. S.; GALLARDO, A.; LEVENFELD, B. Polymeric Drug Delivery Systems \*\*. **Advanced Materials**, v. 7, p. 203–208, 1995.

RONDININI, S.; VERTOVA, A. Electrocatalysis on silver and silver alloys for dichloromethane and trichloromethane dehalogenation. **Electrochimica Acta**, v. 49, n. 22–23 SPEC. ISS., p. 4035–4046, 2004.

SAFOU-TCHIAMA, R. et al. A preliminary survey of the interfacial bonding of some tropical hardwoods towards succinic anhydride and 2-octen-1-yl succinic anhydride molecules : Impact of lignin and carbohydrate polymers structure on the chemical reactivity. **Industrial Crops and Products** 26, v. 26, p. 173–184, 2007.

SAJOMSANG, W. et al. Antifungal property of quaternized chitosan and its derivatives. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, p. 263–269, 2012.

SANDILANDS, E. A.; BATEMAN, D. N. Non-steroidal anti- inflammatory drugs. **Medicine**, v. 44, p. 185–186, 2015.

SCHIRATO, G. V et al. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale L.* na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, p. 149–154, 2006.

SCHNEIDEWIND, H. et al. The morphology of silver nanoparticles prepared by enzyme-induced reduction. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 3, n. 1, p. 404–414, 2012.

SHAH, R. M. et al. Microwave-assisted formulation of solid lipid nanoparticles loaded with non-steroidal anti-in fl ammatory drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 515, n. 1–2, p. 543–554, 2016.

SHARMA, G. et al. A review on nanomedicinal and nanosensing potential of nanoparticles. **International Journal of Biological Chemistry**, v. 8, p. 58–84, 2014.

SHARMA, V. K.; YNGARD, R. A.; LIN, Y. Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 145, p. 83–96, 2009.

SHI, L. Bioactivities, isolation and purification methods of polysaccharides from natural products : A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 37–48, 2016.

SHI, P. et al. Elastin-based protein polymer nanoparticles carrying drug at both corona and core suppress tumor growth in vivo. **Journal of Controlled Release**, v. 171, p. 330–338, 2013.

SHUKLA, R. K.; TIWARI, A. Applications and recent advances in delivering drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 2, p. 399–416, 2012.

SHUKLA, S. et al. Bare and cationic surfactants capped tungsten trioxide nanoparticles based hydrazine chemical sensors: A comparative study. **Sensors & Actuators: B. Chemical**, v. 230, p. 571–580, 2016.

SIEPMANN, J.; GOPFERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 229–247, 2001.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose ( HPMC ). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 139–157, 2001.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, p. 328–343, 2008.

SILVA, D. A. et al. Carboxymethylation of cashew tree exudate polysaccharide. **Carbohydrate Polymers**, v. 58, p. 163–171, 2004.

SILVA, D. A. et al. Characterization of crosslinked cashew gum derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 66, p. 16–26, 2006.

SILVA, M. et al. Gastroprotective properties of cashew gum, a complex heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in naproxen-induced gastrointestinal damage in rats <sup>^</sup>. v. 151, n. February, p. 143–151, 2015.

SIMÕES, J. et al. Oxidation of amylose and amylopectin by hydroxyl radicals assessed by electrospray ionisation mass spectrometry. **Carbohydrate Polymers**, v. 148, p. 290–299, 2016.

SINGH, D. et al. Biosynthesis of silver nanoparticle by endophytic fungi *Penicillium* sp . isolated from *Curcuma longa* (turmeric) and its antibacterial activity against pathogenic gram negative bacteria. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, p. 448–453, 2013.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 224, p. 19–38, 2001.

SMITH, E. A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for managing postoperative endodontic pain in patients who present with preoperative pain: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Endodontics**, v. 43, p. 7–15, 2017.

SOPPIMATH, K. S. et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, p. 1–20, 2001.

SOSTRES, C.; LANAS, Á. Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Medicina Clínica**, v. 146, p. 267–272, 2016.

SU, J. et al. Anti-tumor and anti-virus activity of polysaccharides extracted from. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 87, p. 597–602, 2016.

SUN, L. et al. Strategies of polymeric nanoparticles for enhanced internalization in cancer therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 135, p. 56–72, 2015.

SUN, X. et al. Syntheses of new rare earth complexes with carboxymethylated polysaccharides and evaluation of their in vitro antifungal activities. **Carbohydrate Polymers**, v. 113, p. 194–199, 2014.

SUNKAR, S.; NACHIYAR, C. V. Biogenesis of antibacterial silver nanoparticles using the endophytic bacterium *Bacillus cereus* isolated from *Garcinia xanthochymus*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 12, p. 953–959, 2012.

TAN, W. et al. Synthesis , characterization , and antifungal property of chitosan ammonium salts with halogens. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 293–298, 2016.

TERENTEVA, E. A. et al. Formation of plasmonic silver nanoparticles by flavonoid reduction : A comparative study and application for determination of these substances. **Spectrochimica Acta Part a: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 151, p. 89–95, 2015.

TIERNEY, T. et al. Carrier particle design for stabilization and isolation of drug nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 518, p. 111–118, 2017.

TODD, P. A.; CLISSOLD, S. P. A reappraisal of its pharmacology , and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states naproxen. **Drugs Evaluation**, v. 40, p. 91–137, 1990.

TORQUATO, D. S. et al. Evaluation of antimicrobial activity of cashew tree gum. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, v. 20, p. 505–507, 2004.

TORRES-GUERRERO, E. et al. Chromoblastomycosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, p. 403–408, 2012.

TRAN, T.; NGUYEN, T. Controlled growth of uniform noble metal nanocrystals : Aqueous-based synthesis and some applications in biomedicine. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 88, p. 1–22, 2011.

UHRICH, K. E. et al. Polymeric systems for controlled drug release. **Chem. Rev.**, v. 99, p. 3181–3198, 1999.

UMAR, A. et al. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention. **Seminars in Oncology**, v. 43, p. 65–77, 2016.



VALDEPEREZ, D. et al. Polymer-coated nanoparticles: Carrier platforms for hydrophobic water- and air-sensitive metallo-organic compounds. **Pharmacological Research**, v. 117, p. 261–266, 2017.

VANDAMME, T. F. et al. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, v. 48, p. 219–231, 2002.

VANITHA, G. et al. Physicochemical charge stabilization of silver nanoparticles and its antibacterial applications. **Chemical Physics Letters**, v. 669, n. 3, p. 71–79, 2017.

VÁSQUEZ-DEL-MERCADO, E.; ARENAS, R.; PADILLA-DESGARENES, C. Sporotrichosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, p. 437–443, 2012.

VENKATPURWAR, V.; POKHARKAR, V. Green synthesis of silver nanoparticles using marine polysaccharide: Study of *in-vitro* antibacterial activity. **Materials Letters**, v. 65, n. 6, p. 999–1002, 2011.

VERGONI, A. V. et al. Nanoparticles as drug delivery agents specific for CNS: *in vivo* biodistribution. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 5, p. 369–377, 2009.

VIEIRA, A. P. et al. Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babassu coconut (*Orbignya speciosa*) mesocarp. **Chemical Engineering Journal**, v. 161, n. 1–2, p. 99–105, 2010.

WANG, P. et al. Anti-diabetic polysaccharides from natural sources: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 148, p. 86–97, 2016.

WANG, Y. et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 172, n. 3, p. 1126–1141, 2013.

WANG, Y. et al. Low molecular weight chitosan is an effective antifungal agent against *Botryosphaeria* sp. and preservative agent for pear (*Pyrus*) fruits. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 95, p. 1135–1143, 2017.

WITT, M. A. Quitosana enxertada com anidrido ftálico e blendas de quitosana/poli (vinil álcool)/ácido sulfossuccínico para aplicação como condutores protônicos. [s.l.] Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.

WOJTYSIAK, S.; KUDELSKI, A. Influence of oxygen on the process of formation of silver nanoparticles during citrate/borohydride synthesis of silver sols. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 410, p. 45–51, 2012.

XIE, J. et al. Advances on bioactive polysaccharides from medicinal plants. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1–101, 2015.

YANG, J. et al. Preparation and application of micro/nanoparticles based on natural polysaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v. 123, p. 53–66, 2015.

YANG, Y. et al. Chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea*: clinicopathology, susceptibility and molecular identification of seven consecutive cases in southern China. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, p. 1024–1028, 2012.

YE, Z.; SQUILLANTE, E. The development and scale-up of biodegradable polymeric nanoparticles loaded with ibuprofen. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 422, p. 75–80, 2013.

YIN, Z. et al. Monodispersed bimetallic PdAg nanoparticles with twinned structures: Formation and enhancement for the methanol oxidation. **Scientific reports**, p. 1–9, 2014.

YOU, C.; HAN, C.; WANG, X. The progress of silver nanoparticles in the antibacterial mechanism, clinical application and cytotoxicity. **Mol Biol Rep**, p. 1–9, 2012.

YOUNES, I. et al. Influence of acetylation degree and molecular weight of homogeneous chitosans on antibacterial and antifungal activities. **International Journal of Food Microbiology**, v. 185, p. 57–63, 2014.

YU, W.; XIE, H. A Review on Nanofluids: Preparation, Stability Mechanisms, and Applications. **Journal of Nanomaterials**, p. 1–18, 2012.

ZAFAR, S. et al. Sterically stabilized polymeric nanoparticles with a combinatorial approach for multi drug resistant cancer: *In vitro* and *in vivo* investigations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 477, p. 454–468, 2014.

ZAIN, N. M.; STAPLEY, A. G. F.; SHAMA, G. Green synthesis of silver and copper nanoparticles using ascorbic acid and chitosan for antimicrobial applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 112, p. 195–202, 2014.

ZARBIN, A. J. G. Química de (nano)materiais. **Química Nova**, v. 30, p. 1469–1479, 2007.

ZHANG, J. Z.; NOGUEZ, C. Plasmonic Optical Properties and Applications of Metal Nanostructures. **Plasmonics**, v. 3, p. 127–150, 2008.

ZHENG, Y. et al. Cytotoxic, Antitumor and Immunomodulatory Effects of the Water-Soluble Polysaccharides from Lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) Seeds. **Molecules**, v. 21, p. 1464–1465, 2016.

ZULINA, N. A. et al. Optical, structural and nonlinear optical properties of laser ablation synthesized Ag nanoparticles and photopolymer nanocomposites based on them. **Optics and Laser Technology**, v. 89, p. 41–45, 2017.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo Geral

Promover modificação química na estrutura da goma do cajueiro, utilizando o anidrido ftálico, a fim de obter derivados com características hidrofóbicas e a partir destes desenvolver nanopartículas.

### 4.2 Objetivos Específicos

- Modificar a estrutura química da goma do cajueiro com anidrido ftálico sem o uso de solventes e em diferentes proporções de anidrido ftálico/goma do cajueiro (m/m) e tempo de reação a fim de obter vários derivados de goma do cajueiro ftalada com características hidrofóbicas;

- Caracterizar os derivados modificados utilizando espectroscopia do infravermelho por transformada de Fourier, análise elementar, análise termogravimétrica e determinar o grau de substituição;

- Sintetizar nanopartículas de prata com a goma do cajueiro ftalada, utilizando as rotas de síntese verde e com redutor químico, utilizando o borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ );

- Caracterizar as nanopartículas de prata por espectroscopia do UV-VISÍVEL, análise de rastreamento de partículas, potencial zeta, microscopia de força atômica e espectrometria de emissão óptica com plasma;

- Avaliar a atividade antimicrobiana do derivado modificado CGF4;

- Avaliar atividade antibacteriana e antifúngica *in vitro* das nanopartículas de prata;

- Utilizar a goma do cajueiro ftalada como matriz polimérica para o desenvolvimento nanopartículas auto-organizadas carregadas com fármaco anti-inflamatório naproxeno de sódio;

- Caracterizar as nanopartículas poliméricas utilizando espectroscopia do UV-VISÍVEL, infravermelho por transformada de Fourier, potencial zeta e espalhamento de luz dinâmico;

- Verificar eficiência de encapsulação e liberação *in vitro* das nanopartículas carregadas com o fármaco.

## CAPÍTULO II

---

**Nanopartículas de prata estabilizadas com goma do cajueiro  
ftalada: síntese química e verde, caracterização e atividade  
antimicrobiana**

## Nanopartículas de prata estabilizadas com goma do cajueiro ftalada: síntese química e verde, caracterização e atividade antimicrobiana

### RESUMO

O presente trabalho explora a modificação química da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale L.*), por meio de um procedimento livre de solventes, utilizando o anidrido ftálico em diferentes proporções e tempos de reação, obtendo quatro novos biomateriais (GCF1, GCF2, GCF3 e GCF4). Os biopolímeros sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, análise elementar, determinação do grau de substituição por titulação potenciométrica e análise termogravimétrica. Este estudo também descreve a obtenção de nanopartículas de prata por rotas de síntese verde e com uso do redutor químico borohidreto de sódio, bem como a sua atividade antimicrobiana, utilizando como modificador o GCF4. As nanopartículas de prata (AgNPs) foram caracterizadas por espectroscopia UV-VIS, análise de rastreamento de partículas, potencial zeta e microscopia de força atômica. As nanopartículas obtidas apresentaram tamanho médio de 47,7 e 51,9 nm e carga de -39,3 e -55,8 mV para as nanopartículas obtidas por síntese verde e com redutor químico borohidreto de sódio, respectivamente. A GCF4 apresentou atividade antifúngica na concentração de 250 µg/mL para *Trichophyton interdigitale* e *Fonsecaea pedrosoi*. Já as AgNPs apresentaram atividade antimicrobiana, contra a bactéria *Escherichia coli*, apresentando a concentração inibitória mínima (CIM) 32,7 e 41,4 µM<sub>Ag</sub> para síntese com redutor químico e síntese verde, respectivamente e contra *Staphylococcus aureus* com a CIM de 131,1 e 165,6 µM<sub>Ag</sub> para síntese com redutor químico e síntese verde, respectivamente. A atividade antifúngica foi testada para *Trichophyton interdigitale* apresentando CIM 165,6 µM<sub>Ag</sub> para síntese verde, *Fonsecaea pedrosoi* com CIM 41,4 µM<sub>Ag</sub> para síntese verde e 262,2 µM<sub>Ag</sub> para síntese com redutor químico e *Sporothrix schenckii* com CIM 41,4 µM<sub>Ag</sub> para síntese verde e 65,5 µM<sub>Ag</sub> com redutor químico. A goma do cajueiro ftalada e as AgNPs mostraram-se promissoras para aplicações nanobiotecnológicas, contudo é necessário mais estudos sobre a sua caracterização.

**Palavras-chave:** Goma do cajueiro hidrofóbica, nanopartículas metálicas e atividade antimicrobiana.

## 1. Introdução

Tem surgido um grande interesse no uso dos produtos naturais, devidos as suas características de biodegradabilidade, baixa toxicidade, biocompatibilidade, serem provenientes de fontes renováveis, possuir baixo custo e por suas atividades terapêuticas (LIU, WILLFÖR e XU, 2015). Nesse sentido, a goma do cajueiro é apresentada com polissacarídeo natural de exsudato obtido do caule do *Anacardium occidentale L.*, planta que comumente é encontrada na região do Nordeste do Brasil e que possui em sua composição galactose (73%), arabinose (5%), glicose (11%), ramanose (4%), manose (1%) e ácido glucurônico (6,3%) (DE PAULA e RODRIGUES, 1995). Além disso, são descritas atividades terapêuticas na literatura, tais como antidiarreica e anti-inflamatórias (ARAÚJO et al., 2015; CARVALHO et al., 2015).

Sendo um biopolímero que se encontra em crescente ascensão nas áreas biotecnológicas, principalmente na indústria farmacêutica, alguns fatores podem limitar seu uso como por exemplo a solubilidade em água. Entretanto, apresenta um estrutura química versátil, que propicia um ambiente para modificações químicas, que envolve a inserção de grupamentos funcionais na estrutura, a fim de melhorar suas propriedades e aplicações (SILVA et al., 2004; KUMAR et al., 2012; PITOMBEIRA et al., 2015; DIAS et al., 2016; QUELEMES et al., 2017).

Os polímeros naturais podem ser utilizados na preparação das nanopartículas metálicas, que possuem aplicações em várias áreas da ciência, como na fabricação de biossensores (BITTENCOURT et al., 2016), agentes cicatrizantes de feridas (DANIEL et al., 2010), terapia contra o câncer (HIRSCH et al., 2003) e utilização em testes de diagnósticos extremamente sensíveis (HAINFELD et al., 2014). Dentre as nanopartículas metálicas, há as nanopartículas de prata (AgNPs), que são amplamente utilizadas na engenharia de tecidos (LIU et al., 2011), no campo da eletrocatalise (RONDININI e VERTOVA, 2004), fabricação de sensores químicos (MELO et al., 2012), dispositivos ópticos (LOUBE, 2004), produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (KOKURA et al., 2010), na medicina, no segmento de imagens (CORMODE et al., 2010), como modelo de entrega de fármacos (NAYAK et al., 2016) e agente antimicrobiano (DURÁN et al., 2015; TUTAJ et al., 2016). Vários métodos para a síntese das nanopartículas têm sido sugeridos, como o método químico (KIM, LEE e KANG, 2005), baseado na redução química de sais de prata em meio aquoso, radiação gama (LEE et al., 2004), métodos eletroquímicos, decomposição térmica (JIAN, YONGCHANG e YIMIN, 2004; KIM et al., 2007), fotoquímicos (BOLDYREV, 2002).

As AgNPs também podem ser reduzidas e estabilizadas utilizando micro-organismos (SUNKAR e NACHIYAR, 2012), enzimas (SCHNEIDEWIND et al., 2012), extrato de plantas (MOHANPURIA, RANA e YADAV, 2008), polissacarídeos gomas (SUNKAR e

NACHIYAR, 2012) e polissacarídeos de algas (DE ARAGÃO et al., 2016) o que configura a chamada síntese verde ou biológica.

Nesse contexto o presente trabalho possui como objetivo promover modificação química na estrutura da goma do cajueiro utilizando anidrido ftálico e sem o uso de solventes e assim obter produtos com características hidrofóbicas, e a partir do derivado com maior grau de substituição produzir e caracterizar as nanopartículas de prata utilizando duas rotas: síntese verde e química, bem como avaliar sua atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* e antifúngica contra *Trichophyton interdigitale*, *Fonsecaea pedrosoi* e *Sporothrix schenckii*.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1 Materiais

A goma do cajueiro (GC) foi isolada a partir do exsudato provenientes de árvores do gênero *Anacardium occidentale L.*, nativas de Parnaíba, Piauí, Brasil. A CG possui em sua composição 72% de galactose, 14% de glicose, 4.6% de arabinose, 3.2% de ramnose e 4.5% ácido glucurônico. A CG foi purificada com NaCl e precipitada em álcool etílico por método descrito por PAULA, HEATLEY e BUDD (1998). Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico, o anidrido ftálico foi obtido ISO FAR<sup>®</sup>, n,n- dimetilacetamida e álcool etílico da VETEC<sup>®</sup>, nitrato de prata e borohidreto de sódio da Sigma- Aldrich<sup>®</sup>.

### 2.2 Modificação da goma do cajueiro

A modificação da goma foi realizada seguindo a metodologia proposta por Vieira et al. (2010) com algumas modificações. Brevemente, foram utilizadas duas proporções de CG e anidrido ftálico (AF) 1:2 e 1:5, respectivamente, na razão (m/m). Após a pesagem das massas, o AF foi colocado em banho a 130°C, sob constante agitação até a fusão do mesmo, em seguida a GC foi adicionada e a reação conduzida por 20 e 40 minutos. A após este tempo, N, N- dimetilacetamida (5 mL) foi adicionada para parar a reação. Os produtos das reações foram precipitados e lavados com água ultrapura para a remoção de subprodutos e liofilizados. No final obteve-se quatro novos biopolímeros de goma do cajueiro ftalada, 1:2/20 minutos (GCF1), 1:2/40 minutos (GCF2), 1:5/20 minutos (GCF3) e 1:5/40 minutos (GCF4).

### 2.3 Caracterização da goma fталada

#### 2.3.1 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

Os espectros FT-IR da GC e dos modificados foram obtidos em equipamentos espectrômetro Bomem–Hartmann & Braun<sup>®</sup>, modelo MB-series, em pastilhas de KBr, na faixa de 4000 a 500 cm<sup>-1</sup>.

#### 2.3.2 Análise elementar

O percentual elementar foi obtido em equipamento analisador elementar - Perkin Elmer<sup>®</sup> 2400 com o método de Pregl-Dumas em atmosfera de oxigênio puro, e detector de condutividade térmica.

#### 2.3.3 Determinação do grau de substituição (GS)

O grau de substituição foi determinado por titulação potenciométrica, segundo um método descrito por Vieira et al. (2010). Brevemente, foi preparado uma solução (2mg/mL) de cada derivado fталado em NaOH 0,0109 mol/L, mantida sob agitação magnética por 1 hora e centrifugada por 20 minutos a 4000 RPM. A solução foi titulada com HCl 0,0087 mol/L.

A determinação do GS (equação 1) baseia-se na determinação da porcentagem (%m/m) de grupos ácidos (GF) que foram substituídos na cadeia da goma do cajueiro, a partir da equação 2 com modificações (CERQUEIRA et al., 2010).

$$GS = \frac{180 \times GF}{149 \times 100 - 148 \times GF} \times 100 \quad \text{Equação 1}$$

$$GA = \frac{[V_b \times \mu_b - V_a \times \mu_a] \times 149}{m_{gcf}} \times 100 \quad \text{Equação 2}$$

Onde V<sub>b</sub> é o volume de NaOH adicionado no procedimento e V<sub>a</sub> é o volume de HCl gasto na titulação, μ<sub>a</sub> e μ<sub>b</sub> são as molaridades das soluções de HCl e NaOH, respectivamente. E m<sub>ft</sub> é a massa de goma do cajueiro fталada utilizada.

#### 2.3.4 Análise térmica

As curvas termogravimétricas foram obtidas em equipamento TA Instruments<sup>®</sup> SDT Q 600, em atmosfera de nitrogênio, na taxa de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>, de 10 a 600°C, para a goma do cajueiro. Os modificados foram realizados em atmosfera de argônio, na taxa de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>, de 10 a 700°C.



## 2.4 Síntese da nanopartículas de prata (AgNPs)

### 2.4.1 Síntese verde

A síntese verde das AgNPs foi realizada tendo como base a metodologia descrita por Venkatpurwar e Pokharkar. (2011). Uma solução a 0,1% (m/v) de polissacarídeo modificado (CGF4) foi adicionada a uma solução aquosa de  $\text{AgNO}_3$  1mM, na proporção 1:1 (v/v). O pH da solução foi ajustado para 11, seguido por aquecimento a  $70^\circ\text{C}$  por 1 hora. Após esse tempo, o produto foi centrifugado por 15 minutos a 3600 RPM.

### 2.4.2 Síntese com $\text{NaBH}_4$

Uma solução 0,1% de polissacarídeo modificado (CGF4) foi adicionada a uma solução aquosa de  $\text{AgNO}_3$  1mM, na proporção 1:1 (v/v), após 10 minutos de agitação adicionou-se a solução de  $\text{NaBH}_4$  1mM na proporção 1:15 em relação a prata. Em seguida deixou-se a solução em agitação por mais 10 minutos. Após esse tempo, o produto foi centrifugado por 15 minutos a 3600 RPM.

## 2.5 Caracterização das nanopartículas de prata

### 2.5.1 Medidas de potencial zeta, espectroscopia do UV-VIS, análise de rastreamento de nanopartículas e espectrometria de emissão óptica com plasma

As medidas de potencial zeta foram realizadas por meio do equipamento Zetasizer Nano<sup>®</sup> ZS Modelo 3600. A análise de espectroscopia do UV-VIS foi realizada em equipamento Shimadzu<sup>®</sup> UV-1800. As medidas de análise de rastreamento de nanopartículas, foi realizada em equipamento NanoSight<sup>®</sup> LM 10 com célula (laser verde, 532 nm) e uma câmera sCMOS<sup>®</sup> controlada via software Nanosight<sup>®</sup> versão 3.0. Para a determinação da concentração de prata e correção nos valores da CIM das amostras de  $\text{AgNO}_3$ , as AgNPs por síntese verde e com borohidreto, foram submetidas ao processo de digestão utilizando ácido nítrico concentrado e aquecimento em bloco digestor, utilizando o equipamento espectrômetro ótico de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado da marca Spectro<sup>®</sup>, modelo Arcos.

### 2.5.2 Microscopia de força atômica

A análise morfológica das nanopartículas de prata foi realizada usando o equipamento TT-AFM<sup>®</sup> (AFM Workshop, USA) em modo de vibração (tapping) com 512 x 512 linhas. Brevemente, uma amostra de 10  $\mu\text{L}$  de AgNPs foi depositada sobre a superfície de mica limpa e seca à temperatura ambiente após a deposição. As imagens representativas foram examinadas usando cantilevers (AppNano<sup>®</sup> – USA), com frequência ressonante de aproximadamente 319 kHz. As imagens foram analisadas usando o software Gwyddion<sup>®</sup> 2.4.

## 2.6 Avaliação da atividade antimicrobiana

### 2.6.1 Avaliação da atividade antibacteriana das AgNPs

Para a avaliação da atividade antibacteriana das AgNPs, foram selecionados os micro-organismos *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (bactéria Gram-positiva) e *Escherichia coli* ATCC 25922 (bactéria Gram-negativa). O teste antibacteriano foi realizado por microdiluição em caldo em placas de 96 poços, seguindo as recomendações do CLSI (2012). Em resumo, os micro-organismos utilizados foram previamente cultivados a  $35 \pm 2$  °C durante 24 horas em ágar Mueller-Hinton. As colônias isoladas a partir desta cultura foram colocadas em solução salina estéril (0,85%) para confecção de uma solução-padrão correspondente ao 0,5 da escala de McFarland ( $1-2 \times 10^8$  UFC/mL). A partir desta solução, realizou-se o inóculo bacteriano em caldo Mueller-Hinton de maneira que a concentração bacteriana final fosse igual a  $5 \times 10^5$  UFC/mL. A concentração de nanopartículas variou de 5,17 a 165,6 µM<sub>Ag</sub> para as AgNPs por síntese verde e 8,19 a 262,2 µM<sub>Ag</sub> para as AgNPs com redutor químico, após diluição seriada de razão dois. As placas foram incubadas durante 24 horas a  $35 \pm 2$  °C sob condições aeróbias. Após este tempo, a CIM foi determinada como a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano visível. Foi analisado o CIM para a goma ftalada com concentração 1 a 0,031 mg/mL e AgNO<sub>3</sub> com concentração 580 a 18,12 µM<sub>Ag</sub>. Os antibióticos oxacilina e meropenem foram utilizados como controles positivo e salina estéril como controle negativo. Todos os testes foram realizados em triplicata em da cabine de segurança apropriada.

### 2.6.2 Avaliação da atividade antifúngica das AgNPs

Para a determinação da suscetibilidade de fungos filamentosos à AgNPs, foram selecionados os micro-organismos *Trichophyton interdigitale* 73826, *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46428 e *Sporothrix schenckii* ATCC 201679. O teste antifúngico foi realizado por microdiluição em caldo em placas de 96 poços, seguindo as recomendações do CLSI (M38-A2, 2008). Brevemente, os micro-organismos utilizados foram previamente cultivados a  $35 \pm 2$  °C durante 5 – 7 dias em ágar dextrose batata, para confecção de um inóculo padrão em solução salina estéril (0,85%) que foi ajustada no espectrofotômetro a 530 nm, com transmitância de 80 a 82 % para *T. interdigitale* e *S. schenckii* e 68 a 70 % para *F. pedrosoi*. A partir desta solução, realizou-se o experimento em meio RPMI 1640 pH 7 tamponado com MOPS. A concentração de nanopartículas variou de 0,161 a 165,6 µM<sub>Ag</sub> para as AgNPs por síntese verde e 0,256 a 262,2 µM<sub>Ag</sub> para as AgNPs com redutor químico. As placas foram incubadas a  $35 \pm 2$  °C sob condições aeróbias, 5 dias para *Trichophyton interdigitale* e *Sporothrix schenckii* e 7 dias para *Fonsecaea pedrosoi*. Após este tempo, a CIM foi determinada como a menor concentração capaz de inibir o crescimento fungico visível. Como controle, foi utilizado o itraconazol na

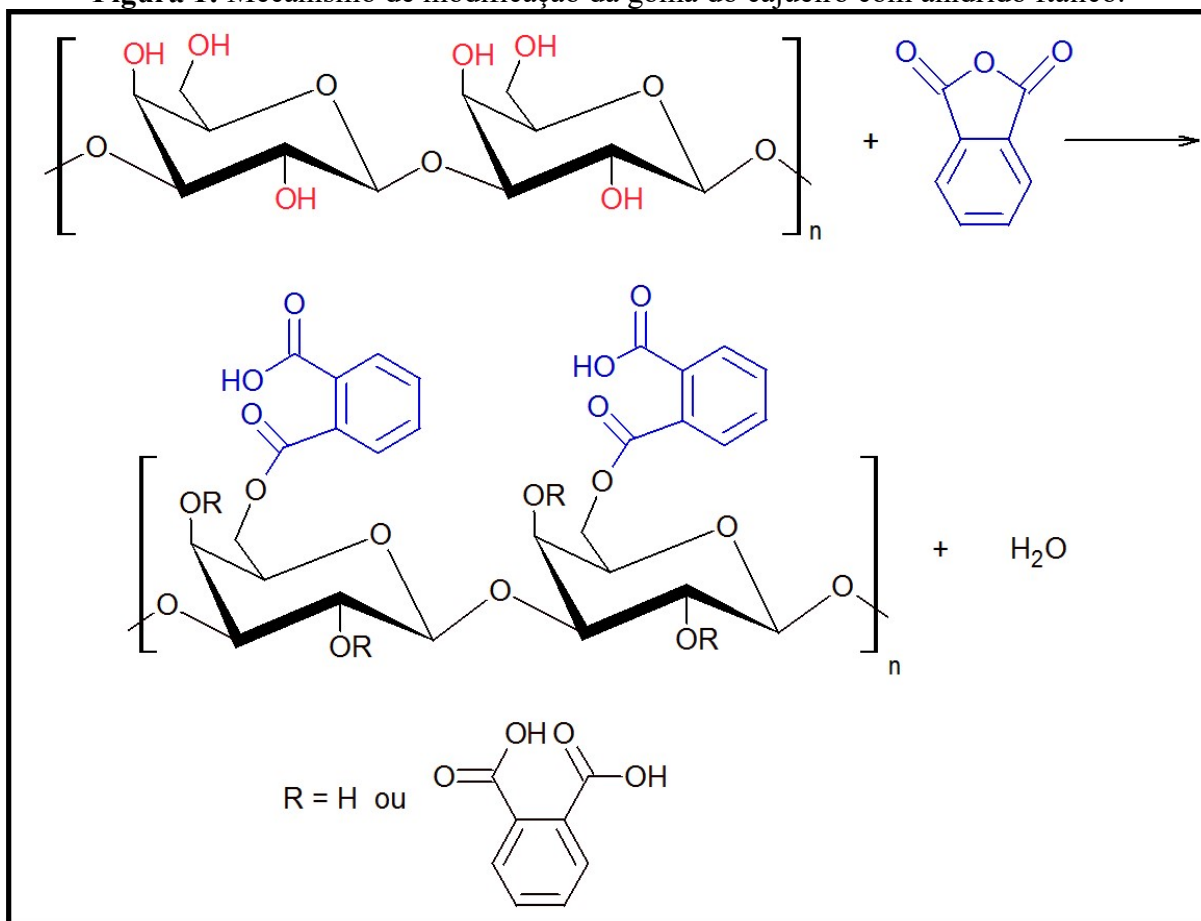
concentração de 16 a 0,03  $\mu\text{g/mL}$ . Todos os testes foram realizados em triplicata dentro da cabine de segurança apropriada.

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1 Reação modificação e caracterização do polissacarídeo

No presente trabalho, a reação de modificação da goma do cajueiro (CG) foi realizada sem o uso de solventes, utilizando como agente modificante o AF e assim foram obtidos produtos com características hidrofóbicas. A modificação da goma do cajueiro ocorreu por meio da enxertia das moléculas de ácido ftálico (Figura 1) devido à reação de esterificação, formada entre as hidroxilas presentes na estrutura da galactose e o ácido carboxílico presente na estrutura do ácido ftálico. Entretanto, a reação é mais provável de ocorrer no grupo hidroxila do carbono 6, por conta de impedimento estérico nos demais grupos OH (RIBEIRO et al., 2016), levando à formação de um grupo éster.

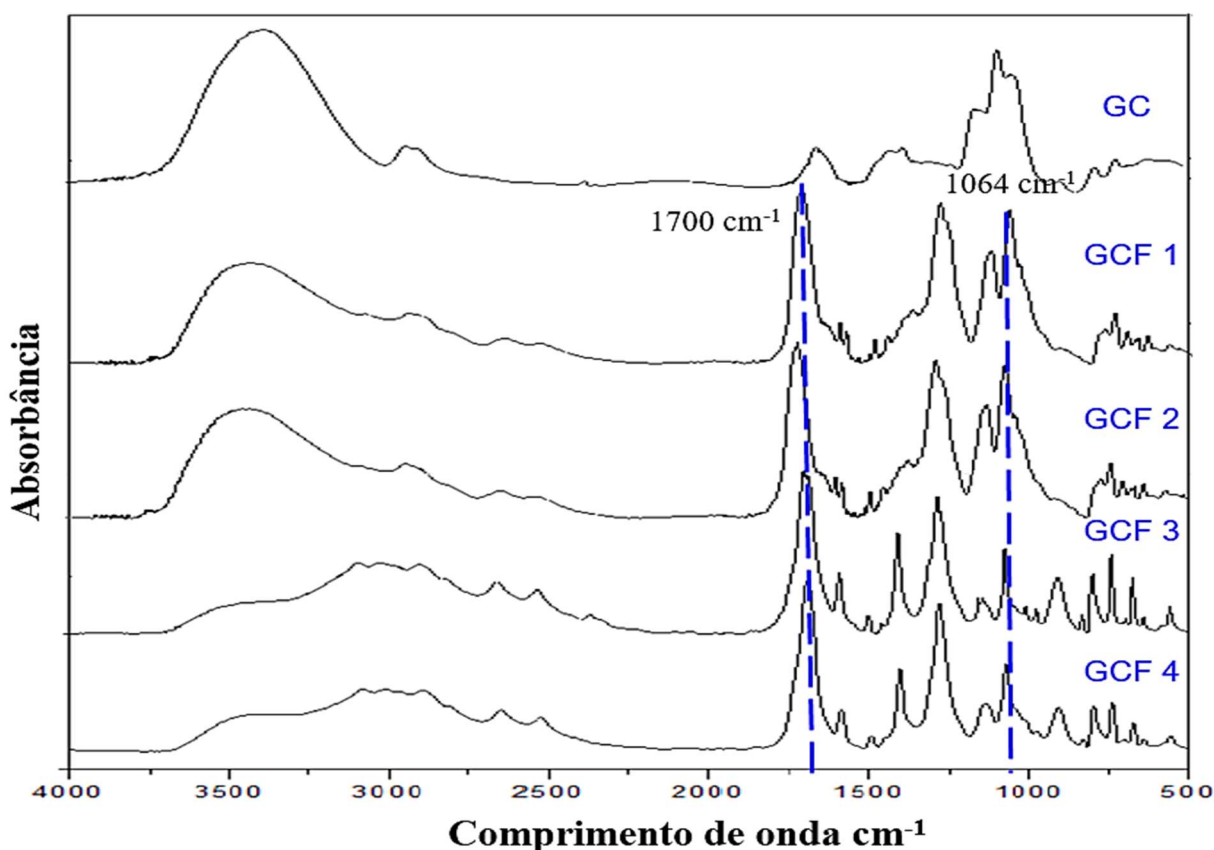
**Figura 1:** Mecanismo de modificação da goma do cajueiro com anidrido ftálico.



Por análise do espectro de infravermelho foi possível observar diferença entre GC e os derivados. Os espectros de infravermelho da CG e modificados são mostrados na figura 2. A goma do cajueiro apresenta banda larga em  $3380\text{ cm}^{-1}$  e  $2917\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas a vibrações de estiramento O-H e C-H, respectivamente. Banda em  $1648\text{ cm}^{-1}$  de vibração O-H (água ligada) e banda  $1140\text{ cm}^{-1}$ ,  $1089\text{ cm}^{-1}$  e  $1031\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento C-O-C e O-H, referentes às unidades glicosídicas (PITOMBEIRA et al., 2015).

As gomas modificadas (GCF) apresentam bandas em  $3437$  a  $3091\text{ cm}^{-1}$  referentes a estiramento O-H, bandas em  $1715$  a  $1700\text{ cm}^{-1}$  caracterizando a presença da carbonila C=O e que apresenta o maior indício da modificação. Bandas em  $1270\text{ cm}^{-1}$  atribuídas a estiramento do grupo C-O, tais bandas caracterizam a presença de ácidos carboxílicos ligados ao anel aromático. Os modificados também apresentam banda em  $1406\text{ cm}^{-1}$  de estiramento C=C de aromáticos correspondendo ao anel que está sendo inserido. As bandas das regiões de  $1286$  a  $1064\text{ cm}^{-1}$ , podem ser atribuídas a estiramentos referentes aos grupos éster, éter e álcool. As bandas referentes às regiões  $900$  a  $600\text{ cm}^{-1}$  podem ser atribuída à deformação fora do plano, indicando o padrão de substituição do anel através da ligação éster-aromático-ácido carboxílico (CHADLIA et al., 2010; VIEIRA et al., 2010).

**Figura 2:** Espectro de infravermelho da goma do cajueiro e dos derivados.



Os dados da análise elementar, apresentados na tabela 1, mostraram um aumento na razão C/H, para os derivados modificados em relação a goma do cajueiro precursora, que apresenta razão 0,5 mol/g. O derivado GCF4 apresentou uma maior razão de carbono/hidrogênio (C/H) 1,24 mol/g em relação aos outros derivados, indicando um maior grau de substituição. Os modificados GCF1 e GCF2, apresentaram razão C/H bem próximas 0,89 e 0,9 mol/g, respectivamente.

**Tabela 1:** Percentual de carbono (C) e hidrogênio (H), quantidades molares dos elementos e as razões molares (C/H) para goma do cajueiro e os derivados.

	%C	%H	C (mol/g)	H (mol/g)	C/H
<b>GC</b>	38,09	6,27	3,17	6,27	0,5
<b>GCF1</b>	51,04	4,74	4,24	4,74	0,89
<b>GCF 2</b>	50,52	4,61	4,20	4,61	0,9
<b>GCF 3</b>	53,85	4,2	4,48	4,2	1,06
<b>GCF 4</b>	56,73	3,79	4,72	3,79	1,24

O GS foi determinado a partir da porcentagem de grupamentos ácidos presentes na estrutura dos polissacarídeos, como mostra a tabela 2. A goma do cajueiro sem modificação possui os grupos hidroxilas, que são mais ácidos do que os álcoois comuns, devido os monossacarídeos possuírem muitos átomos de oxigênio que exercem efeito indutivo nos grupos vizinhos (JÚNIOR, 2007), o que explica o GS 0,13. Contudo, os valores obtidos pelo GS para os derivados, corroboram com os dados obtidos por análise elementar, indicando que o padrão de substituição tende a elevar com o aumento da proporção de AF/GC (m/m) e tempo de reação.

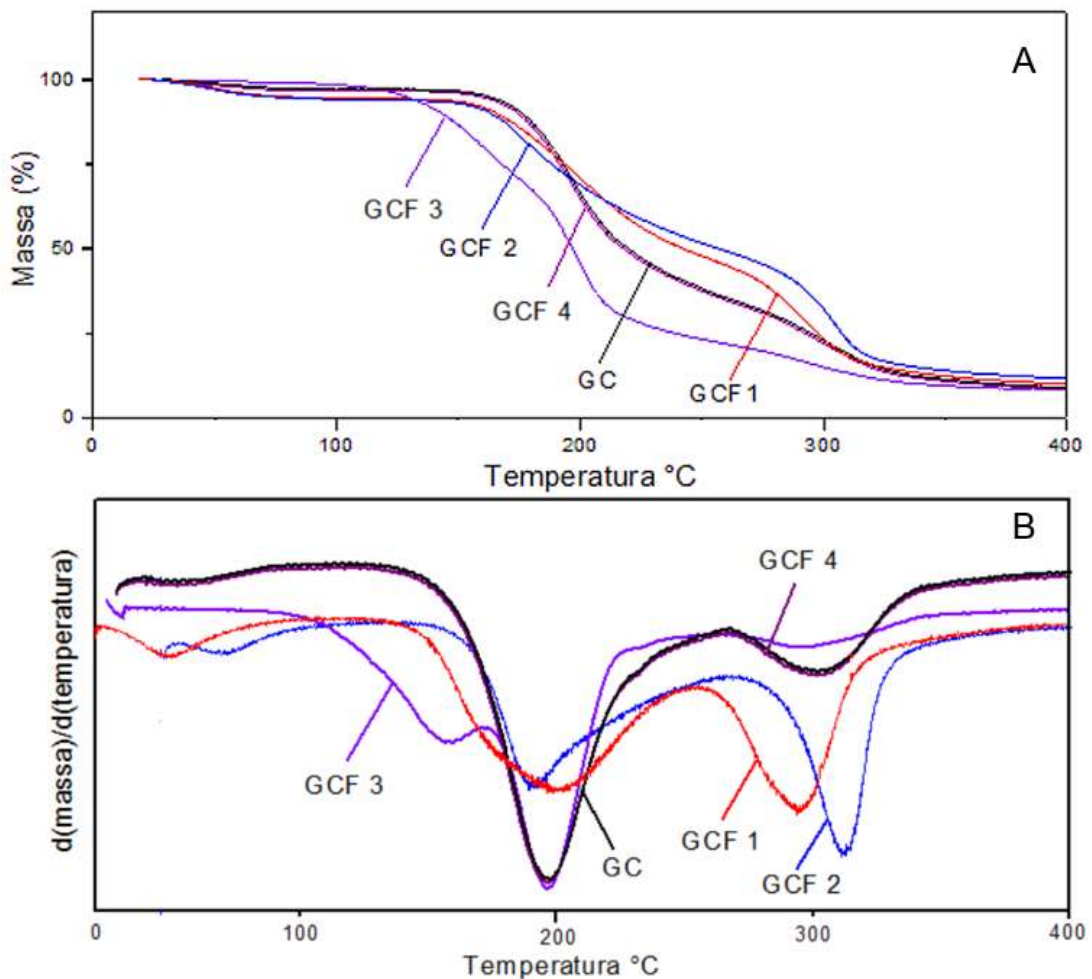
**Tabela 2:** Grau de substituição para os derivados.

	GS*	GA (%)*
<b>GC</b>		11,42
<b>GCF1</b>	0,308	20,39
<b>GCF 2</b>	0,309	20,43
<b>GCF 3</b>	0,312	20,58
<b>GCF 4</b>	0,339	22,39

\*GS= grau de substituição; \*GA=Porcentagem de grupamentos ácidos

As curvas termogravimétricas para todos os biopolímeros são mostradas na figura 3, a partir do qual é observado o perfil de decomposição. A GC apresentou 3 eventos de perda de massa, sendo o primeiro evento de decomposição atribuído à liberação de composto voláteis, o que de modo semelhante, Silva et al. (2006) também reporta. Todos os derivados apresentaram um perfil de decomposição com três eventos de perda de massa (Tabela 3). O derivado GCF4 mostrou perfil semelhante ao da goma do cajueiro, já os demais derivados GCF1 e GCF2 apresentaram mudanças apenas nas quantidades de massa perdida e nas temperaturas de decomposição. O derivado GCF3, apresentou 3 eventos de decomposição, porém o primeiro evento ocorreu com a maior perda de massa de 40,1 % na temperatura de 160 °C, o segundo e terceiro evento ocorreram em 196 e 294 °C, temperatura semelhante aos demais derivados e com perda de massa de 38,4 e 11,5 %, respectivamente o que difere dos outros modificados, indicando que derivado GCF3 foi que apresentou uma menor estabilidade térmica.

**Figura 3:** Curvas termogravimétricas para a goma do cajueiro e derivado (A) TG (B) DTG.



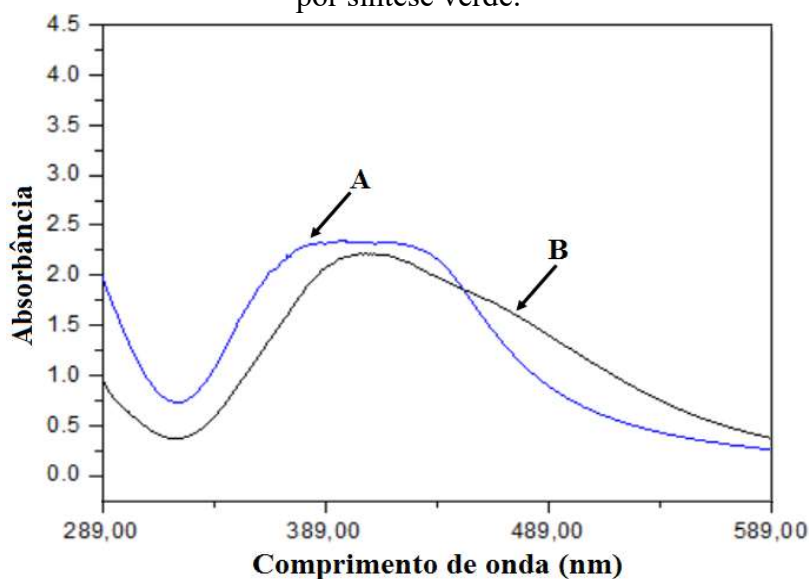
**Tabela 3:** Temperatura máxima de decomposição e variação no percentual de massa para CG e derivados.

AMOSTRA	Tmax1 (°C)	Massa %	Tmax2 (°C)	Massa %	Tmax3 (°C)	Massa %
GC	54	3	196	63,3	302	22,9
GCF 1	48	5,2	200	56,4	294	25,8
GCF 2	50	6,1	177	52,3	304	29,1
GCF 3	160	40,1	196	38,4	294	11,5
GCF 4	53	2,5	197	63,5	301	22,8

### 3.2 Caracterização das nanopartículas de prata

Para obtenção das AgNPs foi utilizado o modificado GCF4 pois apresentou um maior grau de substituição. As AgNPs foram obtidas devido à redução de  $Ag^+$  a  $Ag^0$ . As sínteses foram realizadas por duas rotas, uma por síntese verde e outra utilizando redutor químico, o borohidreto de sódio. Para produção das AgNPs foi utilizada solução de GCF4 na concentração 0,1% (m/v) e nitrato de prata 1 mM. O espectro de UV-VIS (figura 4) de ambas as sínteses foi observado bandas nas regiões de 404 e 407 nm que correspondem a superfície de ressonância plasmônica, para síntese com uso do redutor químico e síntese verde, respectivamente (WOJTYSIAK e KUDELSKI, 2012; LIU, CHENG e CUI, 2014; CHADHA et al., 2015).

**Figura 4:** Espectro de UV-VIS das AgNPs sintetizadas (A) com redutor químico  $NaBH_4$  (B) por síntese verde.



Ambas as AgNPs apresentaram carga de superfície negativa, porém a nanopartícula obtida por síntese verde mostrou melhor resultado, quando comparada com a síntese com redutor químico, com potencial zeta de -55,8 e -39,3 mV, respectivamente. O Potencial zeta acima de 30 em módulo indica que o sistema possui uma boa estabilidade coloidal (VANITHA et al., 2017). Um dos fatores que favorece boa estabilidade coloidal ao sistema é o fato do polímero utilizado ser orgânico e possuir grupos hidroxilas livres que podem ser oxidados, devido à presença dos elétrons livres. Isso ocasiona uma maior redução dos íons de prata e uma melhor estabilização das AgNPs, impedindo que as mesmas se aglomerem (EDISON et al., 2016; TERENCEVA et al., 2015).

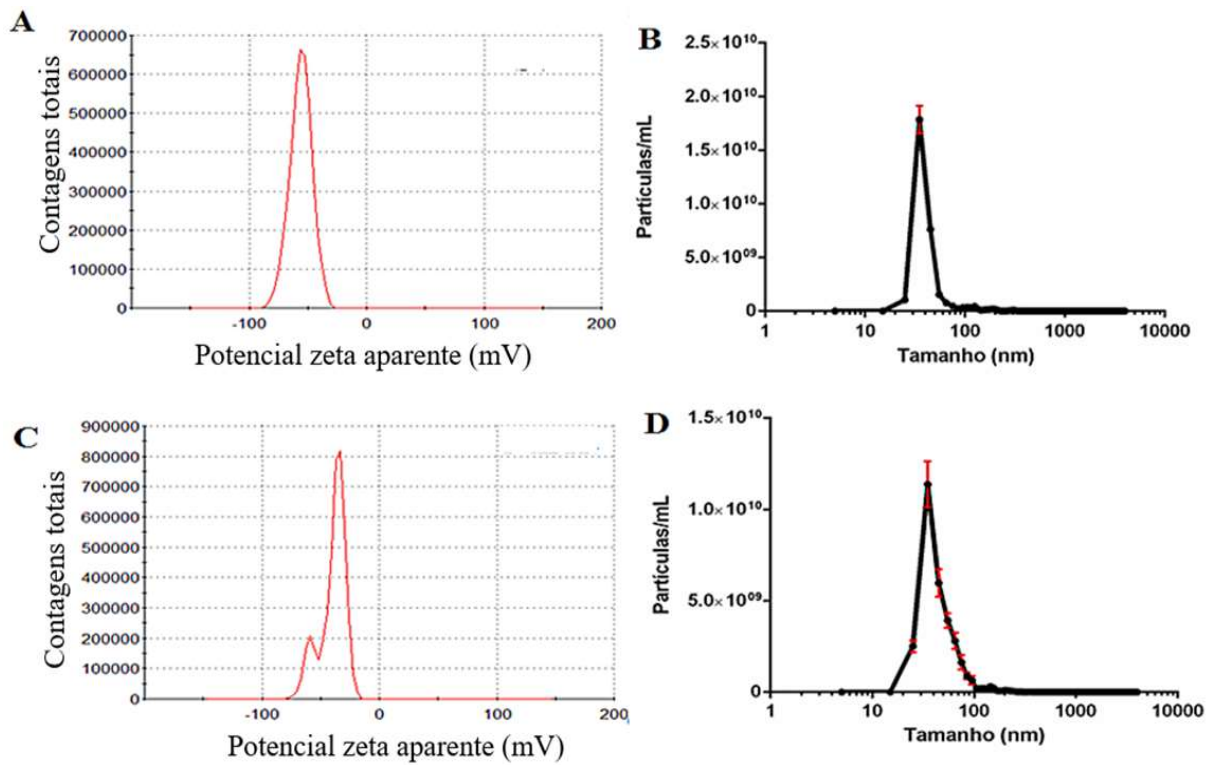
O tamanho das nanopartículas foi observado por análise de rastreamento de nanopartículas, uma técnica que oferece a análise simultânea e multiparamétrica de nanopartículas em suspensões líquidas, fornecendo dados relativos à distribuição de tamanho, concentração e visualização em tempo real (GROSS et al., 2016). As nanopartículas por síntese verde apresentaram tamanho médio 51,9 nm. Já as nanopartículas por com borohidreto apresentaram tamanho médio de 47,7 nm.

Os histogramas de distribuição do potencial zeta e tamanho de partícula, das AgNPs por síntese verde (Figura 5-A e B) apresentaram uma base mais estreita. Já os histogramas das nanopartículas com o borohidreto (Figura 5-C e D), apresentaram uma base mais larga e duas populações de nanopartículas. Estes dados indicaram que as nanopartículas por síntese verde possuem um padrão de distribuição, tanto a nível de tamanho como de carga mais uniforme, quando comparadas com as nanopartículas com uso borohidreto, indicando que o sistema possui uma melhor estabilidade.

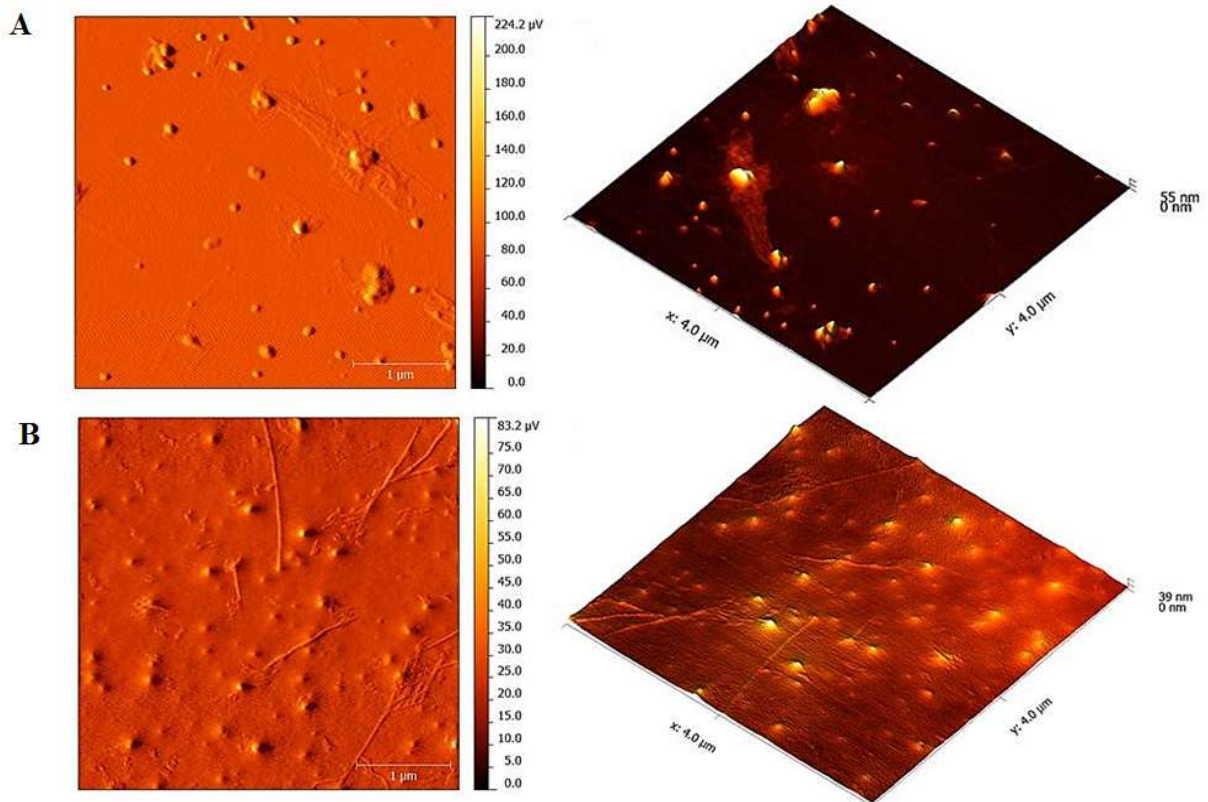
A morfologia das AgNPs de ambas as sínteses foram observada por a técnica de microscopia de força atômica, e ambas as AgNPs apresentaram uma morfologia esférica, como mostra a figura 6. Por meio da técnica de microscopia também foi possível estimar o tamanho das partículas, e para ambas a síntese foi observado um mesmo padrão, onde as AgNPs por síntese verde apresentaram um tamanho superior, quando comparadas com AgNPs com uso do borohidreto. Dados estes que corroboram com o tamanho observado por análise de rastreamento de nanopartículas.



**Figura 5:** Histograma da distribuição potencial zeta e tamanho de nanopartículas (A e B) para as AgNPs obtidas por síntese verde (C e D) para AgNPs obtidas com o uso do borohidreto de sódio.



**Figura 6:** Imagens de microscopia de força atômica para as AgNPs (A) Com uso do borohidreto de sódio com tamanho de 39 nm e (B) Síntese verde com tamanho de 55 nm.



Os obtidos na avaliação antimicrobiana das AgNPs para ambas as sínteses estão contidos na Tabela 4. As pequenas diferenças em relação ao potencial zeta e tamanho das nanopartículas devem ser levadas em consideração, onde foram testadas duas bactérias, uma Gram-positiva (*S. aureus*) e uma Gram-negativa (*E. coli*) que possuem significância clínica e que estão envolvidas em casos de infecção hospitalar. As nanopartículas obtidas com o redutor químico NaBH<sub>4</sub> apresentaram um melhor resultado frente às produzidas por síntese verde para ambas as linhagens de bactérias utilizadas.

**Tabela 4:** Dados da concentração inibitória mínima para bactérias e fungos.

	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Trichophyton interdigitale</i> 73826	<i>Fonsecaea pedrosoi</i> ATCC 46428	<i>Sporothrix schenckii</i> ATCC 201679
<b>AgNO<sub>3</sub><sup>I</sup></b>	145,25 µM <sub>Ag</sub>	36,6 µM <sub>Ag</sub>	9,06 µM <sub>Ag</sub>	18,11 µM <sub>Ag</sub>	4,52 µM <sub>Ag</sub>
<b>GCF<sup>II</sup></b>	>1000 µg/mL	>1000 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	>250 µg/MI
<b>AgNP/SV<sup>III</sup></b>	165.6 µM <sub>Ag</sub>	41.4 µM <sub>Ag</sub>	165,6 µM <sub>Ag</sub>	41.4 µM <sub>Ag</sub>	41.4 µM <sub>Ag</sub>
<b>AgNP/NaBH<sub>4</sub><sup>IV</sup></b>	131.1 µM <sub>Ag</sub>	32.7 µM <sub>Ag</sub>	>262,2 µM <sub>Ag</sub>	262.2 µM <sub>Ag</sub>	65.5 µM <sub>Ag</sub>
<b>Itraconazol<sup>V</sup></b>	— <sup>(VIII)</sup>	— <sup>(VIII)</sup>	0,125 µg/mL	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL
<b>Oxacilina<sup>VI</sup></b>	<0,5 µg/mL	— <sup>(VIII)</sup>	— <sup>(VIII)</sup>	— <sup>(VIII)</sup>	— <sup>(VIII)</sup>
<b>Meropenem<sup>VII</sup></b>	— <sup>(VIII)</sup>	< 0,5 µg/mL	— <sup>(VIII)</sup>	— <sup>(VIII)</sup>	— <sup>(VIII)</sup>

<sup>I</sup>Nitrato de prata; <sup>II</sup>Goma do cajueiro fitalada; <sup>III</sup>Nanopartícula de prata por síntese verde; <sup>IV</sup>Nanopartícula de prata com borohidreto de sódio; <sup>V</sup>Antifúngico; <sup>VI</sup>Antibacteriano padrão para *S. aureus*; <sup>VII</sup>Antibacteriano padrão para *E. coli*; <sup>VIII</sup>Não testado.

Entretanto, as nanopartículas foram mais eficazes para a bactéria Gram-negativa, provavelmente por conta da diferenças na concentração de peptidoglicano na parede celular. Vários mecanismos já foram propostos para a ação das nanopartículas contra micro-organismos, sendo que a carga de superfície da AgNPs pode interagir eletrostaticamente com a parede celular bacteriana, o tamanho da nanopartícula frente ao micro-organismo exposto, confere grande área de superfície e pode promover danos a nível de parede celular, membrana celular, atuar na cadeia respiratória e a nível de DNA, promovendo a morte da bactéria (RAI et al., 2009; QUELEMES et al., 2013; DURÁN et al., 2016; THUC et al., 2016)

A GCF4 apresentou atividades antifúngicas contra os *Trichophyton interdigitale* responsável por provocar micose cutânea (DIAS et al., 2013) e *Fonsecaea pedrosoi* responsável por provocar micose subcutânea (CARRASCO-ZUBER et al., 2016). Na literatura é reportada a atividade antifúngica de polissacarídeos (SUN et al., 2014). Um dos polímeros

bem estudados é a quitosana e a sua ação pode estar relacionada com a característica catiônica do polissacarídeo que favorece a formação de complexo polieletrólítico, se ligando à superfície celular carregada negativamente dos micro-organismos alterando atividade celular e a permeabilidade da membrana, o que promove a morte celular do patógeno (YOUNES et al., 2014; LI et al., 2015). Outro mecanismo proposto está relacionado ao peso molecular e o grau de acetilação (SAJOMSANG et al., 2012; MEI et al., 2015; TAN et al., 2016; WANG et al., 2017). A GCF4 possui caráter aniônico, logo é pouco provável que ocorra de interação eletrostática. Contudo supõe-se que o mecanismo de ação seja por conta da presença do anel aromático (HUANG e PENG, 2015) e do ácido carboxílico presente em sua estrutura. Entretanto, mais estudos são necessários para a elucidação completa da ação antifúngica desse novo biopolímero.

Também foi avaliado o potencial antifúngico das AgNPs contra *T. interdigitale*, *F. pedrosoi* e *S. schenckii*. As AgNPs por síntese verde apresentaram atividade contra *T. interdigitale*, *F. pedrosoi* e *S. schenckii*. Enquanto a síntese com redutor químico apresentou atividade contra *T. interdigitale* e *F. pedrosoi*. O mecanismo de ação das nanopartículas contra os fungos não é bem elucidado, entretanto é proposto que seja algo semelhante a um dos mecanismos de ação propostos para as AgNPs contra as bactérias. O mais provável é que as AgNPs promovem danos na membrana dos fungos, resultando na formação de poros e consequentemente a morte celular (NASROLLAHI, POURSHAMSIAN e MANSOURKIAEE, 2011; RAJESHKUMAR et al., 2014; SUN et al., 2014; FERNÁNDEZ et al., 2016).

A *F. pedrosoi* é um responsável por provocar cromoblastomicose doença caracterizada por lesões nodulares verrucosas (CHAABANE et al., 2015). A sua gravidade é dividida entre formas leve, moderada e grave (YANG et al., 2012). Já o *S. schenckii*, é um fungo dimórfico, responsável por ocasionar a esporotricose, que se desenvolve como infecção cutânea e/ou linfocutânea (LEDERER, SULLIVAN e CRUM-CIAN, 2016). Entretanto essa micose pode ocorrer de forma disseminada em indivíduos imunossuprimidos (PÉREZ-ELIZONDO, PINEDA-PINEDA e SÁNCHEZ-CASTILLO, 2012). Em relação a cura, a esporotricose possui uma boa resposta ao tratamento, quando se diagnosticada no início da doença (VÁSQUEZ-DEL-MERCADO, ARENAS e PADILLA-DESGARENES, 2012). Já a cromoblastomicose é extremamente difícil de tratar (TORRES-GUERRERO et al., 2012). Como tem surgido uma resistências desses micro-organismos aos que os antimicrobianos disponíveis, logo surge a necessidade de se pesquisar meios para tratamento dessas micose. Não foi encontrado na literatura trabalhos que mostram a atividade das AgNPs sobre os fungos *F. pedrosoi* e *S. schenckii*. Logo, as AgNPs surgem como uma alternativa viável para combater

esses processos infecciosos, entretanto é necessário mais estudos acerca do mecanismo de ação, atividade biológica e toxicologia das nanopartículas.

#### **4. Conclusão**

A goma do cajueiro foi submetida ao processo de modificação química sem uso de solventes, variando a proporção de goma e anidrido e o tempo de reação, onde foi obtido 4 derivados (GCF1, GCF2, CGF3 e GCF4). Com a análise de infravermelho, foi observado a presença de bandas referentes às carbonilas, indicando a possível modificação. Com o grau de substituição, foi possível observar que os derivados GCF1 e 2 mostraram pouca diferença entre ambos, e diferenças entre os GCF3 e 4. O GCF 4 apresentou um maior padrão de grupos substituídos, logo foi utilizada para a produção das AgNPs. As nanopartículas foram obtidas por as rotas de síntese verde e com redutor borohidreto de sódio, ambas mostraram poucas diferenças em termos de caracterização. Na análise da atividade antimicrobiana, a GCF4 apresentou atividade antifúngica, porém não mostrou atividade antibacteriana. As nanopartículas sintetizadas com redutor químico apresentaram maior atividade antibacteriana quando comparada com as nanopartículas produzidas síntese verde para ambas as linhagens de bactérias utilizadas. Já para atividade antifúngica as nanopartículas por síntese verde apresentaram melhor atividade. Com isso esses novos polissacarídeos e as AgNPs obtidas com o CGF4, apresentam potencialidade para aplicações nanobiotecnológicas.

## 5. Referências

- ARAÚJO, T. S. L. et al. Antidiarrheal activity of cashew gum, a complex heteropolysaccharide extracted from exudate of *Anacardium occidentale* L. in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 174, p. 299–307, 2015.
- BITTENCOURT, C. R. et al. Immobilization of cationic antimicrobial peptides and natural cashew gum in nanosheet systems for the investigation of anti-leishmanial activity. **Materials Science & Engineering C**, v. 59, p. 549–555, 2016.
- BOLDYREV, V. V. Thermal decomposition of silver oxalate. **Thermochimica Acta**, v. 388, n. 1–2, p. 63–90, 2002.
- CARRASCO-ZUBER, J. E. et al. Cutaneous involvement in the deep mycoses: A literature review. Part i-subcutaneous mycoses. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 107, p. 806–815, 2016.
- CARVALHO, N. S. et al. Gastroprotective properties of cashew gum, a complex heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. **Drug Development Research**, v. 76, p. 143–151, 2015.
- CHAABANE, H. et al. Chromoblastomycosis: Breast solitary lesion Introduction. **La Presse Medicale**, v. 44, p. 842–843, 2015.
- CHADHA, R. et al. Effect of SDS concentration on colloidal suspensions of Ag and Au nanoparticles. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 150, p. 664–670, 2015.
- CHADLIA, A.; FAROUK, M. M. Chemical modification of Posidonia with cyclic anhydrides: effect on thermal stability. **Carbohydrate Research**, v. 345, n. 2, p. 264–269, 2010.
- CORMODE, D. P. et al. Modified natural nanoparticles as contrast agents for medical imaging. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 3, p. 329–338, 2010.
- DANIEL, S. C. G. K. et al. Toxicity and immunological activity of silver nanoparticles. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 4, p. 547–551, 2010.
- DE ARAGÃO, A. P. et al. Green synthesis of silver nanoparticles using the seaweed *Gracilaria birdiae* and their antibacterial activity. **Arabian Journal of Chemistry**, 2016.
- DE PAULA, R. C. M.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Characterization of *Anacardium occidentale* exudate polysaccharide. **Polymer International**, v. 45, p. 27–35, 1998.

DE PAULA, R. C. M.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**, v. 26, n. 3, p. 177–181, 1995.

DIAS, M. F. R. G. et al. Update on therapy for superficial mycoses : review article part I . **An Bras Dermatol.**, v. 88, p. 764–774, 2013.

DIAS, S. F. L. et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethyl amine. **Carbohydrate Polymers**, v. 143, p. 254–261, 2016.

DURÁN, N. et al. Silver nanoparticles: A New view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, p. 1–11, 2015.

EDISON, T. N. J. I. et al. Reductive-degradation of carcinogenic azo dyes using *Anacardium occidentale* testa derived silver nanoparticles. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 162, p. 604–610, 2016.

FERNÁNDEZ, J. G. et al. Production of silver nanoparticles using yeasts and evaluation of their antifungal activity against phytopathogenic fungi. **Process Biochemistry**, v. 51, p. 1306–1313, 2016.

GROSS, J. et al. Nanoparticle tracking analysis of particle size and concentration detection in suspensions of polymer and protein samples: Influence of experimental and data evaluation parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 104, p. 30–41, 2016.

HAINFELD, J. F. et al. Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1609–1617, 2014.

HIRSCH, L. R. et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 23, p. 13549–54, 2003.

HUANG, H.; PENG, C. Antibacterial and antifungal activity of alkylsulfonated chitosan. **Biomarkers and Genomic Medicine**, v. 7, p. 83–86, 2015.

JIAN, Z.; YONGCHANG, W.; YIMIN, L. Fluorescence spectra characters of silver-coated gold colloidal nanoshells. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 232, n. 2–3, p. 155–161, 2004.

JÚNIOR, G. A. M. **Esferas de goma do cajueiro e quitosana para liberação de fármacos.** [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2007.

KIM, J. S. et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. **Nanomedicine:**

**Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 3, p. 95–101, 2007.

KIM, Y. H.; LEE, D. K.; KANG, Y. S. Synthesis and characterization of Ag and Ag-SiO<sub>2</sub> nanoparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, p. 273–276, 2005.

KOKURA, S. et al. Silver nanoparticles as a safe preservative for use in cosmetics. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, p. 570–574, 2010.

KUMAR, A. et al. Cashew gum a versatile hydrophilic polymer : A Review. **Current Drug Therapy**, v. 7, p. 2–12, 2012.

LEDERER, H. T.; SULLIVAN, E.; CRUM-CIAN, N. F. Sporotrichosis as an unusual case of osteomyelitis: A case report and review of the literature. **Medical Mycology Case Reports**, v. 11, p. 31–35, 2016.

LEE, G.-J. et al. Preparation of silver nanorods through the control of temperature and pH of reaction medium. **Materials Chemistry and Physics**, v. 84, p. 197–204, 2004.

LI, Q. et al. Novel triazolyl-novel triazolyl-functionalized chitosan derivatives with different chain lengths of aliphatic alcohol substituent: Design, synthesis, and antifungal activity. **Carbohydrate Research**, v. 418, p. 44–49, 2015.

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, p. 31–61, 2015.

LIU, X.; CHENG, H.; CUI, P. Catalysis by silver nanoparticles/porous silicon for the reduction of nitroaromatics in the presence of sodium borohydride. **Applied Surface Science**, v. 292, p. 695–701, 2014.

LIU, Y. et al. Preparation and characterization of α-galactosidase-loaded chitosan nanoparticles for use in foods. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1162–1168, 2011.

LOUBE, R. The Telecommunications Act of 1996: Residential rates and competition. **Utilities Policy**, v. 12, p. 139–152, 2004.

MEI, Y. et al. Antifungal activity of chitooligosaccharides against the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 77, p. 330–335, 2015.

MELO, M. A. et al. Preparação de nanopartículas de prata e ouro: Um método simples para a introdução da nanociência em laboratório de ensino. **Química Nova**, v. 35, p. 1872–1878, 2012.

MOHANPURIA, P.; RANA, N. K.; YADAV, S. K. Biosynthesis of nanoparticles: Technological concepts and future applications. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 10, p. 507–517, 2008.

NASROLLAHI, A.; POURSHAMSIAN, K.; MANSOURKIAEE, P. Antifungal activity of silver nanoparticles on some of fungi. **International Journal of nano dimension**, v. 1, p. 233–239, 2011.

NAYAK, D. et al. Synergistic combination of antioxidants, silver nanoparticles and chitosan in a nanoparticle based formulation: Characterization and cytotoxic effect on MCF-7 breast cancer cell lines. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 470, p. 142–152, 2016.

PÉREZ-ELIZONDO, A. D.; PINEDA-PINEDA, J. A.; SÁNCHEZ-CASTILLO, J. L. Esporotricosis en la población pediátrica: a propósito de dos casos. **Asociación Colombiana de Infectología**, v. 16, p. 128–131, 2012.

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

QUELEMES, P. V. et al. Quaternized cashew gum : An anti-staphylococcal and biocompatible cationic polymer for biotechnological applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 567–575, 2017.

RAJESHKUMAR, S. et al. Algae mediated green fabrication of silver nanoparticles and examination of its antifungal activity against clinical pathogens. **International Journal of Metals**, p. 1–9, 2014.

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

RONDININI, S.; VERTOVA, A. Electrocatalysis on silver and silver alloys for dichloromethane and trichloromethane dehalogenation. **Electrochimica Acta**, v. 49, n. 22–23 SPEC. ISS., p. 4035–4046, 2004.

SAJOMSANG, W. et al. Antifungal property of quaternized chitosan and its derivatives. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, p. 263–269, 2012.

SCHNEIDEWIND, H. et al. The morphology of silver nanoparticles prepared by enzyme-induced reduction. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 3, n. 1, p. 404–414, 2012.

SILVA, D. A. et al. Carboxymethylation of cashew tree exudate polysaccharide. **Carbohydrate Polymers**, v. 58, p. 163–171, 2004.



SILVA, D. A. et al. Characterization of crosslinked cashew gum derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 66, p. 16–26, 2006.

SUN, X. et al. Syntheses of new rare earth complexes with carboxymethylated polysaccharides and evaluation of their in vitro antifungal activities. **Carbohydrate Polymers**, v. 113, p. 194–199, 2014.

SUNKAR, S.; NACHIYAR, C. V. Biogenesis of antibacterial silver nanoparticles using the endophytic bacterium *Bacillus cereus* isolated from *Garcinia xanthochymus*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 2, n. 12, p. 953–959, 2012.

TAN, W. et al. Synthesis , characterization , and antifungal property of chitosan ammonium salts with halogens. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 293–298, 2016.

TERENTEVA, E. A. et al. Formation of plasmonic silver nanoparticles by flavonoid reduction : A comparative study and application for determination of these substances. **Spectrochimica Acta Part a: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 151, p. 89–95, 2015.

TORRES-GUERRERO, E. et al. Chromoblastomycosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, p. 403–408, 2012.

VANITHA, G. et al. Physiochemical charge stabilization of silver nanoparticles and its antibacterial applications. **Chemical Physics Letters**, v. 669, n. 3, p. 71–79, 2017.

VÁSQUEZ-DEL-MERCADO, E.; ARENAS, R.; PADILLA-DESGARENES, C. Sporotrichosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, p. 437–443, 2012.

VENKATPURWAR, V.; POKHARKAR, V. Green synthesis of silver nanoparticles using marine polysaccharide: Study of in-vitro antibacterial activity. **Materials Letters**, v. 65, n. 6, p. 999–1002, 2011.

VIEIRA, A. P. et al. Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babassu coconut (*Orbignya speciosa*) mesocarp. **Chemical Engineering Journal**, v. 161, n. 1–2, p. 99–105, 2010.

WANG, Y. et al. Low molecular weight chitosan is an effective antifungal agent against *Botryosphaeria* sp . and preservative agent for pear ( *Pyrus* ) fruits. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 95, p. 1135–1143, 2017.

WOJTYSIAK, S.; KUDELSKI, A. Influence of oxygen on the process of formation of silver nanoparticles during citrate/borohydride synthesis of silver sols. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 410, p. 45–51, 2012.

YANG, Y. et al. Chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea* : clinicopathology , susceptibility and molecular identification of seven consecutive cases in southern China. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, p. 1024–1028, 2012.

YOUNES, I. et al. Influence of acetylation degree and molecular weight of homogeneous chitosans on antibacterial and antifungal activities. **International Journal of Food Microbiology**, v. 185, p. 57–63, 2014.

## CAPÍTULO III

---

**Goma do cajueiro ftalada como matriz polimérica para síntese de nanopartículas com naproxeno**

## **Goma do cajueiro fitalada como matriz polimérica para síntese de nanopartículas com naproxeno**

### **RESUMO**

Esse trabalho teve como objetivo obter nanopartículas poliméricas a partir goma do cajueiro fitalada (GCF) carreando o fármaco naproxeno pelo método de diálise. As nanopartículas contendo o fármaco apresentaram um tamanho médio de  $112,9 \pm 10,10$  nm, índice polidispersão  $0,330 \pm 0,031$  e potencial zeta  $-30,1 \pm 1,78$  mV, enquanto que sem o fármaco o tamanho médio foi de  $160,8 \pm 0,721$  nm, índice de polidispersão  $0,293 \pm 0,020$  e o potencial zeta de  $-31,13$  mV. A estabilidade coloidal do sistema foi avaliada por um período de 5 meses e o sistema mostrou-se estável, não sendo observadas mudanças significativas nos parâmetros avaliados. Também foi avaliado a eficiência de incorporação (3,4%) e encapsulação (10,5%) do fármaco nas nanopartículas. O perfil de liberação *in vitro* do fármaco associado as nanopartículas mostrou-se de forma mais lenta, quando comparado com o fármaco livre. O que mostra que o sistema é promissor para ser utilizado na entrega modificada de fármacos.

**Palavras-chave:** nanopartículas poliméricas, polissacarídeo hidrofóbico, anti-inflamatórios não esteroides.

## 1. Introdução

As pesquisas na área de tecnologia farmacêutica têm sido bastante focadas no desenvolvimento de novos sistemas para a entrega de fármacos (ENSIGN CONE e HANES, 2012). O uso desses sistemas surgem com as funções de minimizar os efeitos adversos, promovendo proteção, direcionamento e finalmente, liberando o agente ativo em um determinado local alvo no corpo (EL-NAGGAR et al., 2015; HUNTER et al., 2012). As nanopartículas podem ser obtidas, utilizando como matriz polimérica, os polímeros naturais (JAYAKUMAR et al., 2010; SHUKLA e TIWARI, 2012; LI et al., 2014) ou os artificiais (PANDEY et al., 2003). Apresentam tamanho médio variando de 10 a 1000 nm, no qual o agente ativo fica adsorvido na matriz polimérica (WANG et al., 2013).

Dentre as classes de polímeros naturais há os polissacarídeos que são seguros, pouco tóxicos, biodegradáveis, biocompatíveis, provenientes de fontes renováveis e que possuem baixo custo para seu processamento, podendo ser obtidos a partir de algas, plantas, micro-organismos e animais (RODRIGUES e EMEJE, 2012; PRAJAPATI et al., 2013; YANG et al., 2015; OGUNJIMI et al., 2017). A goma do cajueiro (GC) é um heteropolissacarídeo obtido do exsudado da planta *Anacardium occidentale L.* encontrada no Nordeste brasileiro, e que possui em sua estrutura, 73% de galactose, 11% de glicose, 6% ácido glucurônico, 5% de arabinose, 4% de ramnose e 1% de manose (DE PAULA e RODRIGUES, 1995). É descrito na literatura várias propriedades biológicas da GC, tais como antidiarreica (ARAÚJO et al., 2015); antibacteriana (CAMPOS et al., 2012; TORQUATO et al., 2004); anti-inflamatória (SCHIRATO et al., 2006), bem como apresenta efeito protetor contra danos gastrointestinais (CARVALHO et al., 2015).

Algumas das limitações no uso dos polissacarídeos envolve a solubilidade e a viscosidade (VANDAMME et al., 2002). Contudo, esses compostos possuem um grande número de grupos reativos, o que favorece a serem submetidos a reações de modificação (QUELEMES et al., 2017), oferecendo excelente matriz para carreamento e liberação de fármacos (CONE, 2009; RAVEENDRAN et al., 2013; LAPPE, MULAC e LANGER, 2017).

Nesse sentido, uma das classes de fármacos que tem tido um destaque em sistemas nanopoliméricos são os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), devido ao fato de causar efeitos adversos no trato gastrointestinal (MISHRA, SAHOO, KUMAR, 2015; PITOMBEIRA et al., 2015; DIAS et al., 2016; KUSKOV et al., 2016; SHAH et al., 2016). O Naproxeno é um AINE utilizado para o tratamento processos agudos e crônicos relacionados osteoartrite, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, distúrbios extra-articulares, bursite, tendinite e condição reumática não articular (ATTIA, 2009; LI et al., 2017).

O presente estudo teve por objetivo produzir e caracterizar nanopartículas poliméricas utilizando a técnica de diálise a partir da goma do cajueiro fталada contendo o fármaco anti-inflamatório naproxeno.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1 Materiais

O polissacarídeo de exsudato, goma do cajueiro (GC) foi coletado de árvores do gênero *Anacardium occidentale L.*, nativas de Parnaíba, Piauí, Brasil. A goma ( $M_m = 1.8 \times 10^5$  g/mol) foi purificada pelo método descrito por PAULA, HEATLEY e BUDD. (1998). O naproxeno foi adquirido da Sigma- Aldrich<sup>®</sup>. Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico, o anidrido ftálico foi obtido da ISO FAR<sup>®</sup>, n,n-dimetilacetamida, álcool etílico, dimetilsulfóxido e acetona da VETEC<sup>®</sup>.

### 2.2 Modificação da goma do cajueiro

A modificação da goma foi realizada seguindo a metodologia proposta por VIEIRA et al (2010), com algumas modificações. Brevemente, 2 g de anidrido ftálico (AF) foi colocado em banho a 130°C sob agitação constante até obtenção do produto fundido, após essa etapa, 1g de goma do cajueiro foi adicionado e deixado em reação por 20 minutos. Após a reação N, N-dimetilacetamida (5 mL) foi adicionado para interromper a reação. O produto da reação foi precipitado e lavado com água ultra pura para a remoção de subprodutos e liofilizado.

O polissacarídeo obtido foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier, os espectros foram obtidos em equipamentos espectrômetro Bomem-Hartmann & Braun<sup>®</sup>, modelo MB-series, em pastilhas de KBr, no alcance de 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.3 Preparação das nanopartículas poliméricas

As nanopartículas de goma do cajueiro fталada (NP-GCF) foram sintetizadas pelo método de diálise contra água, utilizando uma membrana de acetato de celulose (PM 12000), durante 24 horas, monitorando a condutividade da água. Brevemente, a goma do cajueiro fталada foi dissolvida em 20 mL (0,1%, m/v) de DMSO por 15 min sob agitação magnética. Para as nanopartículas de GCF carregadas com naproxeno (NP-GCF-NPX), o fármaco foi incorporado no momento da síntese na proporção 1:2 (fármaco/polímero) na razão m/m. A solução dialisada foi filtrada com filtro milipore<sup>®</sup> 45  $\mu\text{m}$  para remover possíveis resíduos. As amostras foram congeladas e liofilizadas, para posterior verificação da eficiência de encapsulação.

#### 2.4 Caracterização das Nanopartículas por Espalhamento Dinâmico de Luz e Espectroscopia UV-VIS

A estabilidade coloidal das nanopartículas foi avaliada partir do tamanho hidrodinâmico das partículas e o potencial zeta, medido em um equipamento Zetasizer Nano ZS<sup>®</sup> Modelo 3600. A análise de espectroscopia do UV-VIS foi realizada em um equipamento Shimadzu UV<sup>®</sup> – 1800, acoplado a um PC convencional e operado através do software UV probe<sup>®</sup> 2:33. Foram realizadas a leituras entre 190 a 500 nm em células de quartzo.

#### 2.5 Quantidade de encapsulação e eficiência incorporação do fármaco

Para a determinação da quantidade de fármaco incorporado, as nanopartículas em suspensão foram submetidas a liofilização e em seguida o fármaco foi extraído com uso de metanol. A concentração de fármaco foi encontrada com a utilização de uma curva de calibração realizada por espectroscopia do UV-VIS, utilizando as concentrações de 5 a 50 µg/mL ( $R^2 = 0.99887$ ;  $Y = 0.02176x + 0.08587$ ), na faixa de comprimento de onda em 271 nm. A quantidade experimental (QE%) de naproxeno encapsulado foi calculada utilizando a equação 1. A quantidade teórica (QT%) a equação 2, e a eficiência de encapsulação (EE%) equação 3.

$$QE(\%) = \frac{\text{Quantidade de NPX em Np-NPX-CGF}}{\text{Quantidade total de Np-NPX-CGF}} \times 100 \quad (1)$$

$$QT = \frac{\text{Quantidade de NPX na formulação}}{\text{Quantidade de NPX na formulação} + \text{Quantidade de CGF na formulação}} \times 100 \quad (2)$$

$$EE(\%) = \frac{\text{Quantidade experimental}}{\text{Quantidade teórica}} \quad (3)$$

#### 2.6 Ensaio de liberação *in vitro* do NPX

O estudo de liberação *in vitro* do NPX livre e associado às nanopartículas foi realizado através de um sistema de diálise. Para o NPX livre foi adicionado 7 mg de fármaco dentro da membrana de membrana de acetato de celulose com poros de exclusão molecular de 12.000 Da e dialisada contra 100 mL solução tampão fosfato, pH 7,2 a 37 ° C durante 24 h. Procedimento semelhante foi realizado para as NP-GCF-NPX, onde uma amostra de 10 mg de foi adicionada na membrana de acetato de celulose e dialisada contra 50 mL solução tampão fosfato, pH 7,2 a 37 ° C durante 24 h.

Alíquotas de 1 mL foram retiradas em 30 min e depois de 1 em 1 h e quantificadas por UV-VIS. A cada retirada, 1 mL de tampão foi adicionado para manter o volume constante. A concentração do fármaco foi quantificada por espectroscopia UV-VIS. As medidas da absorbância no comprimento de onda em 330 nm foram convertidas em porcentagem de fármaco liberado de acordo com a curva de calibração previamente estabelecida para a qual a linearidade foi confirmada ( $R=0,999$ ). O experimento foi realizado em triplicata e as concentrações do fármaco foram corrigidas considerando o fator de diluição.

Foi utilizado o modelo de Korsmeyer-Peppas, para entender o mecanismo de liberação do fármaco, como mostra a equação 1. As análises foram realizadas utilizando o programa DDSolver.

$$\frac{Q_t}{Q_0} = Kt^n \quad \text{Equação 1}$$

Onde  $Q_t$  é a quantidade de fármaco libertada no instante  $t$ ,  $Q_0$  é a quantidade de fármaco na solução,  $k$  é uma constante cinética e  $n$  é o expoente de liberação, que caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco. A linearização da equação 1, é dada por meio da construção de um gráfico  $\ln Q_t/Q_0$  uma função de  $\ln t$ , fornecendo o expoente de liberação  $n$  e a constante de liberação  $k$ .

## 2.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o teste de Tukey. Os dados foram expressos com a média  $\pm$  desvio padrão de três experimentos independentes. A significância estatística para este estudo foi considerada  $p \leq 0.05$ .

## 3. Resultados e discussão

### 3.1 Modificação da goma do cajueiro

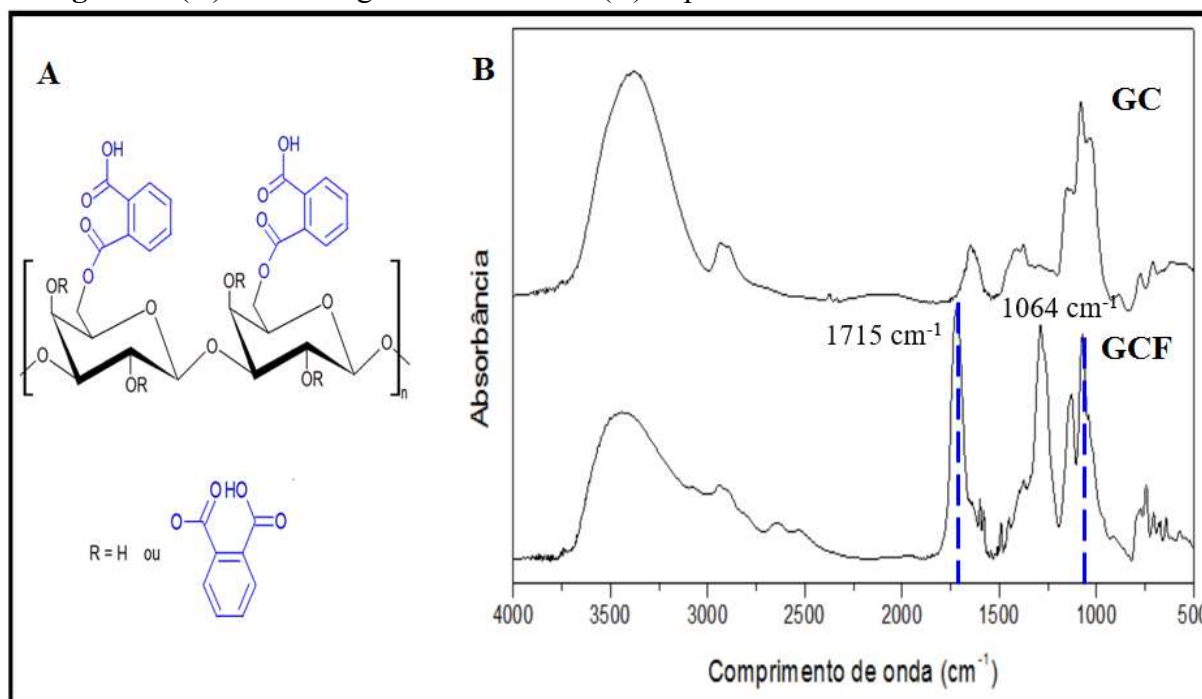
A goma do cajueiro foi submetida ao processo de modificação estrutural, onde os grupamentos químicos orgânicos inseridos foram éster, anel aromático e ácido carboxílico (Figura 1-A), que promoveram mudanças de solubilidade deixando-a com caráter hidrofóbico. Os espectros de infravermelho da GC e da goma do cajueiro ftalada (GCF) são mostrados na figura 1 – B. A goma do cajueiro possui uma banda larga em  $3380 \text{ cm}^{-1}$  atribuída a vibrações de estiramento O-H e banda  $2917 \text{ cm}^{-1}$  atribuída a C-H. A banda em  $1648 \text{ cm}^{-1}$  é referente a O-



H (água ligada) e já a banda em  $1031\text{ cm}^{-1}$  é atribuída ao estiramento C-O-C, referentes às unidades glicosídicas (PITOMBEIRA et al., 2015).

A goma ftalada apresentou banda em  $3433\text{ cm}^{-1}$  referentes a estiramento O-H. A banda na região de  $1715\text{ cm}^{-1}$  indicou a presença da carbonila C=O, referindo-se aos grupamentos que foram inseridos na estrutura da GC. Já a banda em  $1064\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída ao estiramento do grupo éter (C-O-C) (CHADLIA e FAROUK, 2010; VIEIRA et al., 2010).

**Figura 1:** (A) Estrutura galactose ftalada e (B) Espectro de infravermelho da GC e GCF.



### 3.2 Caracterização das nanopartículas com goma do cajueiro ftalada

As nanopartículas da goma do cajueiro ftalada (NP GCF) foram obtidas por o método de diálise, utilizando como solvente DMSO. O sistema foi dialisado contra água ultrapura, sendo a condutividade da água monitorada a fim de constatar que todo o solvente foi retirado. O processo de diálise ocorreu por conta de uma perturbação no sistema, no qual a água tende a se deslocar para o interior da membrana fazendo com que ocorra auto-organização ou auto-montagem, onde a parte mais hidrofóbica do polímero se manteve no interior e a parte mais hidrofílica no exterior da nanopartícula (MISHRA, PATEL e TIWARI, 2010; GU et al., 2015).

As nanopartículas carregadas com o naproxeno apresentaram tamanho menor em relação as sem o fármaco de 112.9 e 160.2 nm, respectivamente (Tabela 1). Na figura 2 é possível observar a distribuição de tamanho das nanopartículas com e sem o fármaco. Adibkia et al (2011) sintetizou nanopartículas do NPX com eudragit® e obteve tamanhos acima de 377

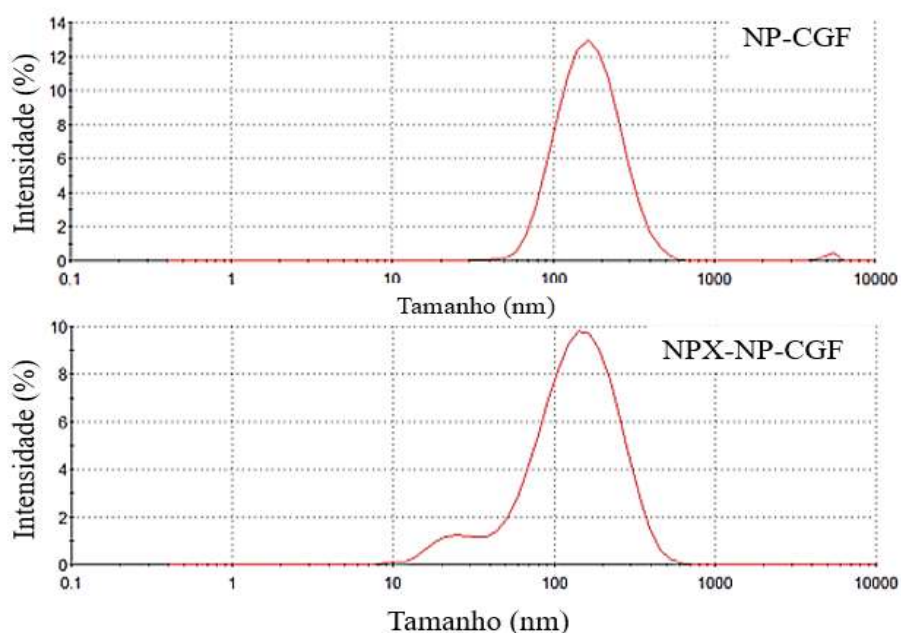
nm, utilizando a técnica de evaporação de solvente. Já Pitombeira et al. (2015) utilizou a goma do cajueiro acetilada e sintetizou nanopartículas pela a técnica de diálise e encontrou tamanho médio de partícula de 179 e 140 nm para nanopartículas de goma do cajueiro acetilada não carregadas e carregadas com indometacina, respectivamente. De acordo com El-Naggar et al (2015) o tamanho de partícula é uma propriedade importante que afeta a capacidade de administrar o fármacos de forma eficaz. As partículas menores possuem capacidade de se difundir de forma mais eficiente.

O índice polidispersão para nanopartículas sem o fármaco foi de 0.219 e com NPX foi de 0.330. Em relação ao potencial zeta, ambas as nanopartículas apresentaram valores acima de -30 mV em módulo, indicando que o sistema possui uma boa estabilidade coloidal em solução (Tabela 1).

**Tabela 1:** Caracterização das nanopartículas.

	Tamanho (nm)	PDI	Potencial zeta (mV)	Fármaco incorporado	Eficiência de incorporação
NP CGF	$160,8 \pm 0,721$	$0,293 \pm 0,020$	$- 30,1 \pm 1,78$		
NP GCF NPX	$112,9 \pm 10,10$	$0,330 \pm 0,031$	$- 31,13 \pm 2,86$	3,4 %	10,5 %

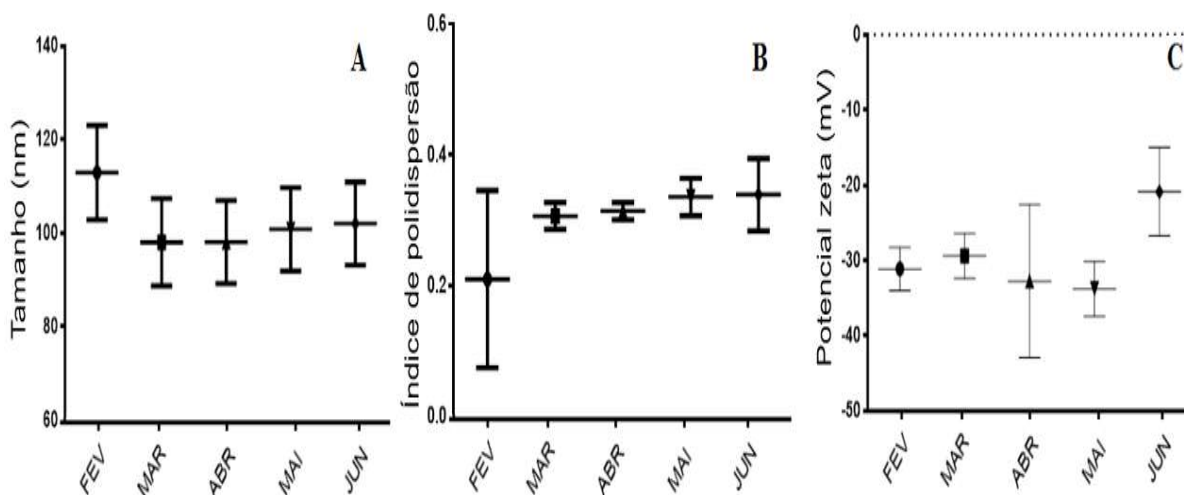
**Figura 2:** Distribuição de tamanho por intensidade das nanopartículas à base da goma do cajueiro fitalado (A) e nanopartículas de goma do cajueiro fitalada carregadas com naproxeno (B).



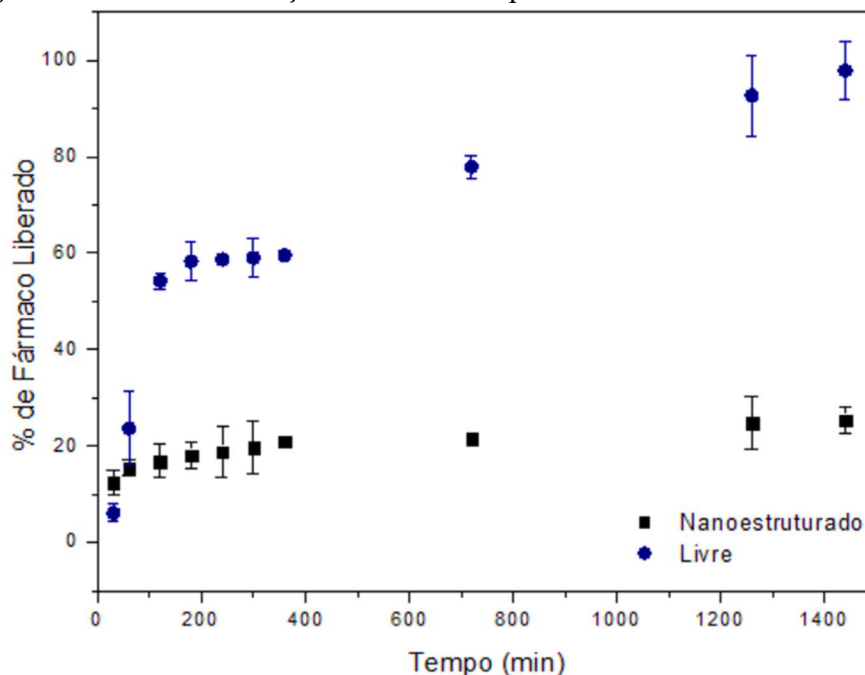
Foi utilizado uma proporção de 1:2 na razão (m/m) fármaco e polímero, a quantidade de fármaco incorporado foi de 3,4% e a eficiência de encapsulação de 10,5 %, de um total de 33%. Montes et al. (2014) obteve nanopartículas com NPX coprecipitado com dois diferentes biopolímeros, eudragit® e poli (ácido l-láctico) (PLA), por um processo antissolvente supercrítico e obteve uma percentual de fármaco incorporada de para o PLA 2,95 a 13,24 % e para o eudragit® 4,45 a 25,55 %, modificado as proporções de polímero e fármaco. Akbari et al. (2016) produziu nanopartículas lipídicas com NPX por ultrassom e obteve eficiência de encapsulação de 59,46 a 66,35 %. Entretanto, os valores de potencial zeta foram baixos.

A estabilidade das nanopartículas carregadas com o fármaco foi analisada durante 5 meses. De fevereiro a junho de 2016, sendo monitorado o tamanho, índice de polidispersão e potencial zeta (Figura 3). O teste estatístico de Tukey foi aplicado e observado que não houve diferença significativa entre os meses, indicando que o sistema possui uma boa estabilidade coloidal mesmo com o passar do tempo. Isso indica que a matriz polimérica de GCF pode ser armazenada, pois suas propriedades colidais não se alteram com significância ao decorrer do tempo e se torna viável para as aplicações em sistemas de liberação de fármaco, já que a questão da estabilidade limita o uso desses sistemas (WANG et al., 2013).

**Figura 3:** Estabilidade coloidal das nanopartículas à base da GCF carregadas com naproxeno (A) Tamanho, (B) Índice de polidispersão e (C) Potencial zeta.



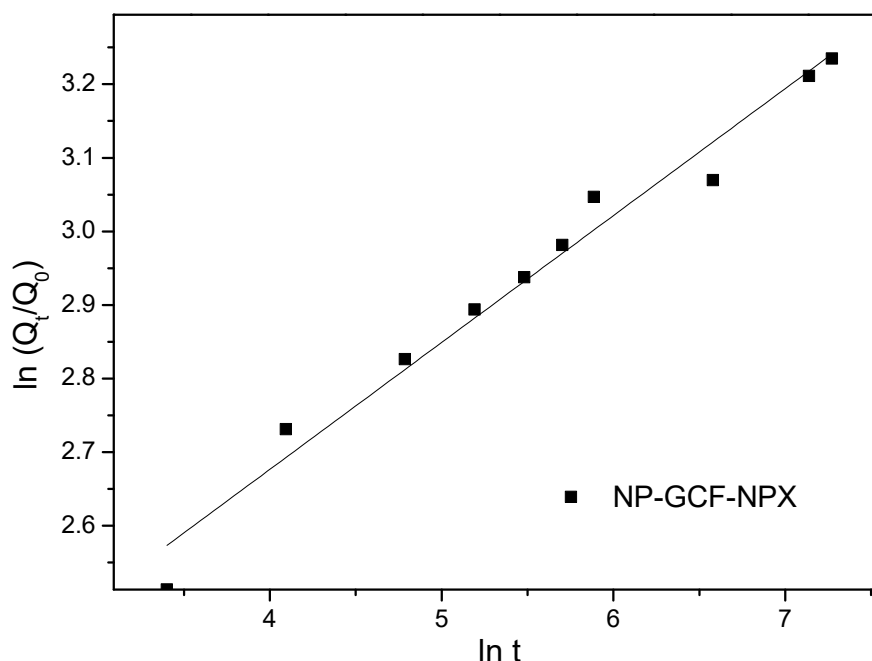
**Figura 4:** Perfil de liberação *in vitro* do naproxeno nanoestruturado e livre.



A cinética de liberação do fármaco foi avaliada por difusão em membrana de diálise em solução tampão fosfato. Com os dados obtidos foi possível observar o perfil de liberação do NPX livre e da NP-GCF-NPX como mostra a figura 4. Pode-se observar que os pontos de coleta de liberação do NPX livre e a NP-GCF-NPX apresentaram um perfil semelhante. No primeiro tempo de coleta a NP-GCF-NPX liberou mais do que o NPX livre, porém nas horas seguintes, passou a ter uma liberação mais uniforme até os 1440 minutos. Contudo não foi possível observar a porcentagem máxima de liberação da NP-GCF-NPX, logo será necessário prolongar o tempo de estudo de cinética de liberação para as mesmas. Já o NPX livre em 1440 minutos, apresentou taxa de liberação máxima 97%.

Mahor et al. (2016), produziu nanopartículas de gelatina carregadas com NPX, e observou um perfil liberação *in vitro* de 60 a 80% em 24 horas, para as mesma. Javadzadeh et al. (2010) preparou nanopartículas de PLGA carregadas com NPX, e constatou que em 24 horas de liberação o NPX atinge quase que 100% e as nanopartículas em torno de 70%.

**Figura 5:** Mecanismo de liberação *in vitro* do naproxeno nanoestruturado, a partir do modelo de Korsmeyer-Peppas.



A fim de compreender o mecanismo de liberação do NPX das nanopartículas, foi utilizado o excel suplementado com o software DDSolver, e dentre os modelos calculados, o modelo matemático de Korsmeyer-Peppas (figura 5), foi o que apresentou um coeficiente de correlação ( $R^2$ ) mais próximo de 1 (0,977). Isso indica que este modelo é o mais apropriado (ZHANG et al., 2010). Este é geralmente utilizado para analisar formas farmacêuticas poliméricas quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando mais de um tipo de liberação está envolvido (LOBO e COSTA, 2001). A partir deste modelo também foi obtido o expoente de liberação  $n$  no valor de 0,17, indicando o mecanismo de difusão fickano. Pitombeira et al. (2015) e Dias et al. (2016), também observaram o mesmo mecanismo de difusão, para nanopartículas com a goma do cajueiro acetilada carregando AINES.

## 5. Conclusão

Neste trabalho, a goma do cajueiro foi quimicamente modificada, com a inserção de grupos funcionais orgânicos que conferiram um caráter hidrofóbico e a partir da goma do cajueiro ftalada foi produzido nanopartículas poliméricas carregando fármaco anti-inflamatório não esteroide, o NPX utilizando a técnica de diálise. As nanopartículas apresentaram boa estabilidade coloidal, indicando que o sistema é promissor para entrega de fármacos, contudo é necessário melhorar a eficiência de encapsulação do NPX nas nanopartículas. A liberação *in*

*vitro*, apresentou-se de forma lenta, com expoente de liberação  $n$  de 0,17, indicando que difusão segue o modelo de Fick. Essas características sugerem que a matriz polimérica oferece boas condições para uma liberação modificada de fármacos. Entretanto é necessário aumentar o tempo de liberação das nanopartículas carreando o NPX, a fim de observar o tempo em que a porcentagem máxima de fármaco é liberada. Além disso testes *in vivo* em modelos crônicos de inflamação em camundongos devera ser realizados, a fim de constatar se há redução dos efeitos colaterais do fármaco, e se há gastroproteção pela a goma do cajueiro ftalada. Também deverá ser observado se as nanopartículas com fármaco possuem atividade contra os fungos do gênero *Candida* spp.

## 5. Referências

ADIBKIA, K. et al. Naproxen – eudragit® RS100 nanoparticles: Preparation and physicochemical characterization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 83, p. 155–159, 2011.

AKBARI, J. et al. The design of naproxen solid lipid nanoparticles to target skin layers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 145, p. 626–628, 2016.

ARAÚJO, T. S. L. et al. Antidiarrheal activity of cashew gum, a complex heteropolysaccharide extracted from exudate of *Anacardium occidentale* L. in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 174, p. 299–307, 2015.

ATTIA, D. A. *In vitro* and *in vivo* evaluation of transdermal absorption of naproxen sodium. **Australian Journal of basic and applied sciences**, v. 3, n. 3, p. 2154–2165, 2009.

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

CARVALHO, N. S. et al. Gastroprotective properties of cashew gum, a complex heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. **Drug Development Research**, v. 76, p. 143–151, 2015.

CHADLIA, A.; FAROUK, M. M. Chemical modification of Posidonia with cyclic anhydrides: effect on thermal stability. **Carbohydrate Research**, v. 345, n. 2, p. 264–269, 2010.

CONE, R. A. Barrier properties of mucus. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 61, n. 2, p. 75–85, 2009.

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

DE PAULA, R. C. M.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**, v. 26, n. 3, p. 177–181, 1995.

DIAS, S. F. L. et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethyl amine. **Carbohydrate Polymers**, v. 143, p. 254–261, 2016.

EL-NAGGAR, M. E. et al. International Journal of Biological Macromolecules Synthesis , characterization , release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 718–729, 2015.

ENSIGN, L. M.; CONE, R.; HANES, J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles : The gastrointestinal mucus barriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 6, p. 557–570, 2012.

GU, F. et al. Preparation of starch nanospheres through hydrophobic modification followed by initial water dialysis. **Carbohydrate Polymers**, v. 115, p. 605–612, 2015.

HUNTER, A. C. et al. Polymeric particulate technologies for oral drug delivery and targeting : a pathophysiological perspective. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 8, p. S5–S20, 2012.

JAVADZADEH, Y. et al. Preparation and physicochemical characterization of naproxen–PLGA nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 81, p. 498–502, 2010.

JAYAKUMAR, R. et al. Chitosan conjugated DNA nanoparticles in gene therapy. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 1, p. 1–8, 2010.

KUSKOV, A. N. et al. Amphiphilic poly-n-vinylpyrrolidone nanoparticles as carriers for non-steroidal, anti-inflammatory drugs: *In vitro* cytotoxicity and in vivo acute toxicity study. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, 2016.

LAPPE, S.; MULAC, D.; LANGER, K. Polymeric nanoparticles – Influence of the glass transition temperature on drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 517, n. 1–2, p. 338–347, 2017.

LI, L. et al. Carrageenan and its applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 103, p. 1–11, 2014.

LI, X. et al. Bioconversion of non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and naproxen by chloroperoxidase. **Biochemical Engineering Journal**, v. 120, p. 7–16, 2017.

LOBO, M. S.; COSTA, P. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123–133, 2001.

MAHOR, A. et al. Development , *in-vitro* and *in-vivo* characterization of gelatin nanoparticles for delivery of an anti-inflammatory drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 36, p. 55–61, 2016.

MISHRA, B.; PATEL, B. B.; TIWARI, S. Colloidal nanocarriers : a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, n. 1, p. 9–24, 2010.

MISHRA, B.; SAHOO, J.; KUMAR, P. Formulation and process optimization of naproxen nanosuspensions stabilized by hydroxy propyl methyl cellulose. **Carbohydrate Polymers**, v.



127, p. 300–308, 2015.

MONTES, A. et al. Polymer–naproxen precipitation by supercritical antisolvent (SAS) process. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 89, p. 58–67, 2014.

OGUNJIMI, A. T. et al. Hydrophilic polymeric nanoparticles prepared from Delonix galactomannan with low cytotoxicity for ocular drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 1065–1075, 2017.

ONOUÉ, S. et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences Self-assembled micellar formulation of chafuroside A with improved anti-inflammatory effects in experimental asthma / COPD-model rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1–2, p. 184–189, 2012.

PANDEY, R. et al. Poly ( DL -lactide-co-glycolide ) nanoparticle-based inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, p. 981–986, 2003.

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

PRAJAPATI, V. D. et al. Pharmaceutical applications of various natural gums , mucilages and their modified forms. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 1685–1699, 2013.

QUELEMES, P. V. et al. Quaternized cashew gum : An anti-staphylococcal and biocompatible cationic polymer for biotechnological applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 567–575, 2017.

RAVEENDRAN, S. et al. Pharmaceutically versatile sulfated polysaccharide based bionano platforms. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 9, n. 5, p. 605–626, 2013.

RODRIGUES, A.; EMEJE, M. Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 987–994, 2012.

SCHIRATO, G. V et al. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale L* . na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, p. 149–154, 2006.

SHAH, R. M. et al. Microwave-assisted formulation of solid lipid nanoparticles loaded with non-steroidal anti-inflammatory drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 515, n. 1–2, p. 543–554, 2016.

SHUKLA, R. K.; TIWARI, A. Applications and recent advances in delivering drugs to the

colon. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 2, p. 399–416, 2012.

TORQUATO, D. S. et al. Evaluation of antimicrobial activity of cashew tree gum. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, v. 20, p. 505–507, 2004.

VANDAMME, T. F. et al. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, v. 48, p. 219–231, 2002.

VIEIRA, A. P. et al. Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babassu coconut (*Orbignya speciosa*) mesocarp. **Chemical Engineering Journal**, v. 161, n. 1–2, p. 99–105, 2010.

WANG, Y. et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 172, n. 3, p. 1126–1141, 2013.

YANG, J. et al. Preparation and application of micro/nanoparticles based on natural polysaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v. 123, p. 53–66, 2015.

ZHANG, Y. et al. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, p. 263–271, 2010.

## CONSIDERAÇÃO FINAIS

- ✓ A goma do cajueiro foi submetida ao processo de modificação química sem uso de solventes, utilizando o anidrido ftálico e foram obtidos 4 derivados;
- ✓ O GCF 4 foi utilizado para a produção de nanopartículas de prata;
- ✓ As nanopartículas de prata foram obtidas utilizando as rotas de síntese verde e com redutor químico;
- ✓ Na análise da atividade antimicrobiana, a GCF4 apresentou atividade antifúngica;
- ✓ As AgNPs mostram atividade antimicrobiana contra diferentes micro-organismos;
- ✓ Com GCF1 foi produzido nanopartículas poliméricas carreando fármaco napraxeno, utilizando a técnica de diálise;
- ✓ As NPs poliméricas apresentaram boa estabilidade coloidal e no estudo de liberação *in vitro* o fármaco foi liberado de forma mais lenta, quando comparado com fármaco livre, indicando que o sistema é promissor para entrega de fármacos.