



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

FLAVIANE DE FRANÇA DOURADO

**MODIFICAÇÃO QUÍMICA DE POLISSACARÍDEO OBTIDO A PARTIR DE
EXSUDATO COM ANIDRIDO PROPIONICO**

**PARNAÍBA
2019**

FLAVIANE DE FRANÇA DOURADO

**MODIFICAÇÃO QUÍMICA DE POLISSACARÍDEO OBTIDO A PARTIR DE
EXSUDATO COM ANIDRIDO PROPIONICO**

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.

Linha de Pesquisa: Química e Bioquímica

Orientador: Prof^a Dr^a Durcilene Alves da Silva

PARNAÍBA

2019

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

D739m Dourado, Flaviane de França

Modificação química de polissacarídeo obtido a partir de exsudato com anidrido propiônico [recurso eletrônico] / Flaviane de França Dourado. – 2019.

1 Arquivo em PDF

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Piauí, 2019.

Orientação: Profª. Dra. Durcilene Alves da Silva.

1. Polissacarídeo. 2. Anidrido. 3. Modificação. 4. Hemólise. I. Título.

CDD: 660.6

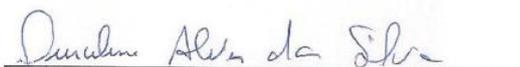
FLAVIANE DE FRANÇA DOURADO

**MODIFICAÇÃO QUÍMICA DE POLISSACARÍDEO OBTIDO A PARTIR DE
EXSUDATO COM ANIDRIDO PROPIONICO**

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.

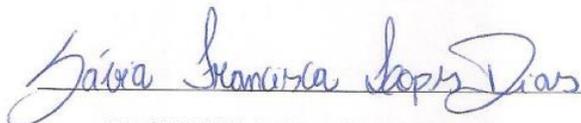
Aprovada em: 21/08/ 2019

BANCA EXAMINADORA



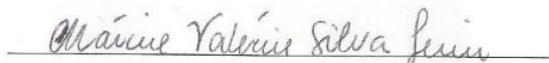
Prof.^a Dr.^a Durcilene Alves da Silva

UFPI (Orientador)



Prof.^a Dr.^a Sália Francisca Lopes Dias

UFPI



Prof.^a Dr.^a Márcia Valéria Silva Lima

UFPI

À vida, que me fez ver que sempre é possível recomeçar e a cada recomeço ser mais forte.
Sempre!

Ninguém cruza nosso caminho por acaso e nós não entramos na vida de alguém sem nenhuma razão”

Letícia Thompson

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida que me deste e a cada dificuldade que surge, vejo que com fé tudo pode ser superado, a Ele toda honra e glória.

A minha Elza Maria pela vida e independente de qualquer situação me atura e sem você não existiria. À minha princesa “Rianne Gabriele” meu amor.

Aos meus irmãos Elizário e Elineuma que mesmo distante são importantes na minha vida, e aos que estão sempre presente Edinaldo e Francineuda França “Meu exemplo, meu orgulho, sempre”!

Aos amigos que fazem parte da minha vida, espero que um dia compreendam a ausência dos momentos que tive que me ausentar para estar na Universidade ou fazendo atividades do mestrado, Marina Galvão “Mãe da minha “nenis” vulgo oião, Regina “Ré”, Eutália Lima “amiga de longa data que não importa o tempo que ficamos sem nos falar mas quando nos vemos a amizade é sempre a mesma”

Aos colegas e amigos do BIOTEC, que contribuíram cada um de um jeitinho específico para minha aprendizagem. Aos meninos do Lab: Tayane”Tay” , Kessia Silva (amiga de sofrimento mas que tem valido a pena), Bruno “vulgo mau caráter”, o Ayslan, Gisele “A garota Biomol”, Fábio Oliveira. A Carla Oliveira, que mesmo a distância se fez presente. E o Joy, pela paciência e ajuda sempre que foi preciso! E aos demais que não citei e nem por isso foram menos importante meu muito obrigado!!!

E em especial a Minha Orientadora Prof^a Durcilene Alves que me acolheu e teve muita paciência, incentivando e orientando “Obrigada por tudo! Profs.”

E a duas pessoas que se fizeram importante, Prof^a Rosa e Prof^o Leandro pela cia nos almoços que não tem preço! Obrigado por serem presente!

À Universidade Federal do Piauí, pela oportunidade de qualificação. Aos mestres, pelos ensinamentos. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa.

RESUMO

As gomas exsudadas de árvores são polímeros naturais que representam uma abundante matéria-prima na indústria alimentícia ou farmacêutica. A goma do cajueiro pode ser obtida pela exsudação de árvores do gênero *Anacardium*, espécie nativa do Nordeste brasileiro, seu polímero é constituída por unidades monossacarídicas propícias a ação de reações químicas que tendem a aprimorar suas características intrínsecas dentre elas, o grau de hidrosolubilidade. Com isso, este trabalho objetivou a esterificação da gomas do cajueiro (GC) com anidrido propiônico a fim de investigar suas atividades quanto a biocompatibilidade, atividade antimicrobiana e formulação de sistema nanoestruturado. A modificação química foi averiguada por Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) comparando os espectros da goma do cajueiro (GC) com a goma do cajueiro modificada com anidrido propiônico (GCMAP) foi avaliado a inserção dos grupos funcionais, após a modificação foi averiguado o Grau de Substituição relativo da GCMAP no valor de 6,274. Para a análise do grau de organização estrutural foi utilizada a técnica de Difração de Raios-X (DRX) comparando o material derivado com o material de partida. O derivado GCMAP não apresentou efeito antibacteriano contra *S. aureus* e *E. coli*. Entretanto, foi satisfatório em ensaios hemolíticos contra eritrócitos humanos, não apresentou atividade citotóxica perante as linhagens testadas (HCT -116, NCI-H460 e MRC-5, e revelou-se satisfatório para a formulação de nanopartículas examinado pela especificação de absorção na região de espectroscopia do UV visível, Potencial Zeta e DLS. Os biopolímeros derivados se apresentam como promissores biomateriais para uso em aplicações biotecnológicas.

PALAVRAS-CHAVE: polissacarídeo, anidrido, modificação, hemólise.

ABSTRACT

Tree exudated gums are natural polymers that represent an abundant raw material in the food or pharmaceutical industry. Exudating trees of the genus *Anacardium*, a species native to northeastern Brazil, can obtain cashew gum. Its polymer is composed of monosaccharide units that are prone to the action of chemical reactions that tend to improve their intrinsic characteristics, such as the degree of hydrosolubility. Thus, this work aimed the esterification of cashew gum (GC) with propionic anhydride in order to investigate its activities regarding biocompatibility, antimicrobial activity and nanostructured system formulation. The chemical modification was verified by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) comparing the cashew gum (GC) spectra with the propionic anhydride modified cashew gum (GCMAP). After the modification, the GCMAP Relative Substitution Degree of 6.274 was verified. For the analysis of the degree of structural organization the X-ray Diffraction (XRD) technique was used comparing the derived material with the starting material. The GCMAP derivative showed no antibacterial effect against *S. aureus* and *E. coli*. However, it was satisfactory in hemolytic assays against human erythrocytes, showed no cytotoxic activity against the strains tested (HCT-116, NCI-H460 and MRC-5), and was satisfactory for the nanoparticle formulation examined by the absorption spectra in the region. Visible UV, Zeta Potential and DLS spectroscopy. The derived biopolymers are promising biomaterials for use in biotechnological applications

KEY WORDS: polysaccharide, anhydride, modification, hemolysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Árvore do <i>Anacardium occidentale</i>	18
FIGURA 2. (A) Unidades monossacarídicas que compõem a estrutura da goma do cajueiro do Nordeste. (B) Estrutura da goma de cajueiro. GAL (galactose); GLI (glicose); ÁC. GLIC (ácido glicurônico). R representa: D-manose, D-xilose, L-raminose ou L-arabinose (R = ramnose, arabinose)	19
FIGURA 3: Constituintes da goma do cajueiro	20
FIGURA 4: Representação gráfica de nanocápsulas e nanoesferas - 1: fármaco enclausurado no núcleo da nanocápsula. 2: fármaco adsorvido na superfície polimérica da nanocápsula. 3: fármaco disperso na matriz polimérica da nanoesfera. 4: fármaco adsorvido à superfície da matriz polimérica da nanoesfera	22
FIGURA 5: <i>Anacardium occidentale, L</i>	25
FIGURA 6: Exsudato de Cajueiro	25
FIGURA 7. Fluxograma para isolamento da goma do cajueiro	26
FIGURA 8. Síntese da modificação hidrofóbica da goma do cajueiro com anidrido propiônico	33
FIGURA 9 (A e B). Espectro de Infravermelho da Goma do Cajueiro (GC) e da Goma do Cajueiro modificada com anidrido propiônico (GCMAP)	34
FIGURA 10 – Gráfico do Percentual de solubilidade da Goma do Cajueiro e Goma do Cajueiro modificada com Anidrido Propiônico	37
FIGURA 11: Difratograma da GC e GCMAP	38
FIGURA 12 - Curvas de GPC para a goma do cajueiro (GC) e goma do cajueiro modificada com anidrido propiônico (GCMAP)	39
FIGURA 13. Gráfico de Concentração-Resposta de hemólise dos derivados GCMAP	42
FIGURA 14 – A, B e C. Avaliação da atividade citotóxica das amostras na concentração única de 50 µg/mL frente as linhagens de células câncer de colo humano (HCT-116), de câncer pleuropulmonal (NCI-H460) e de células de fibroblastos (MRC-5) avaliados pelo ensaio do MTT após 72 horas de incubação.....	42
FIGURA 15: Espectros de Uv-vis evidenciando a formação de bandas das nanoparticulas produzidas com o polissacarideo do cajeiro modificado (NPGC) a 0,1% e das nanoparticulas produzidas com os polissacarideos do cajeiro a 0,1% com Anfotericina B (ANFO-B)	45

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Componentes da goma do cajueiro em função da diversidade geográfica regionais	18
TABELA 2. Rendimento do polissacarídeo isolado das gomas de cajueiro	33
TABELA 3. Atribuições das principais bandas de absorção do espectro na região.....	35
TABELA 4. Atribuições das principais bandas de absorção do espectro na região	40
TABELA 5. Análise elementar de amostras da goma do cajueiro e goma do cajueiro modificada com anidrido propiônico	41
TABELA 6 – Percentual de inibição do crescimento tumoral <i>in vitro</i> na concentração única frente a duas linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT	43
TABELA 7: Dados da concentração inibitória mínima para bactérias	44
TABELA 8. Distribuição de tamanho, PDI e Potencial Zeta das Nanopartículas da goma do cajueiro (NPGC) e (NPGC-ANFO B)	46

LISTA DE ABREVIATURAS, FÓRMULAS, SIGLAS E UNIDADES.

GCMAP - Goma do Cajueiro Modificada com Anidrido Propiônico.

GC- Goma do Cajueiro

SV- Solução viscosa

NaOH- Hidróxido de Sódio

NaHCO₃- Bicarbonato de Sódio

NPGMAP-Nanopartícula polimérica de goma do cajueiro modificada com anidrido propiônico.

DMSO- N-N Dimetil sulfóxido

pH- Potencial Hidrogeniônico

DRX - Difração de Raios-X

FTIR - Espectroscopia por Transformada de Fourier

ANFO-B- Anfotericina B

EDTA - ácido etilenodiamino tetra-acético

ATCC – *American Type Culture Collection*

MTT: 3-(4,5-dimetil-2-tiazol) -2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium

CLSI - *Clinical Laboratory Standards Institute*

CIM – Concentração Inibitória Mínima

NP's – Nanopartículas

IPD – Índice de Polidispersão

DLS - espalhamento de luz dinâmica

CH₅₀ – Concentração mínima hemólise (50%)

%H – Percentual de hemólise

UFC - Unidade Formadora de Colônia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 Polissacarídeos	17
2.2 Gomas	17
2.3 Goma do Cajueiro	18
2.4 Modificação	21
2.5 Aplicações biopolímeros.....	22
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo Geral.....	24
3.2 Objetivos Específicos.....	24
4. METODOLOGIA	25
4.1 Materiais	25
4.1.1 Exsudato do Cajueiro	25
4.2 Isolamento da goma do cajueiro	26
4.2.1 Cajueiro (<i>Anacardium occidentale</i>).....	26
4.3 Modificação hidrofóbica da goma do cajueiro com anidrido propiônico.....	27
4.4 Teste de solubilidade.....	27
4.5 Caracterização dos derivados.....	28
4.5.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR).....	28
4.5.2 Difração de Raios-X (DRX)	28
4.5.3 Cromatografia de permeação em gel (GPC).....	28
4.5.4 Análise Elementar (C,H, N).....	29
4.6 Avaliação da biocompatibilidade por ensaio de hemólise	29
4.7 Avaliação da atividade antiproliferativa <i>in vitro</i> - método do MTT.....	29
4.8 Avaliação da atividade antimicrobiana <i>In vitro</i>	30
4.9 Preparo das nanopartículas	31
4.10 Caracterização das nanopartículas	31
4.10.1 Espectroscopia de UV-Visível.....	31
4.10.2 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS).....	32
4.10.3 Potencial Zeta.....	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33

5.1. Modificação do polissacarídeo	33
5.1.1. Rendimento dos Polímeros obtidos após a modificação.....	33
5.1.2. Espectroscopia na região do Infravermelho por Transformada de Fourier	33
5.1.3. Teste de solubilidades do polissacarídeo	36
5.1.3. Difração de Raio X	37
5.1.4 Cromatografia de permeação em gel (GPC)	38
5.1.5 Análise elementar.....	40
5.2. Atividade hemolítica.....	41
5.3 Avaliação da atividade antiproliferativa <i>in vitro</i> - método do MTT.....	42
5.4 Avaliação da atividade antibacteriana <i>in vitro</i>	43
5.5 Caracterização das Nanopartículas	43
6. CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

A aquisição de novas matérias-primas para uso em recursos biotecnológicos pelas indústrias tem despertado a busca por novos biomateriais para serem aplicados em sistemas diferenciados que viabilizam a plataforma para a formulação de sistemas que facilitem a eficácia na vetorização de fármacos (OLIVEIRA, 2006).

A busca por novos biomateriais é crescente, e se dá mediante as vantagens aos novos sistemas de dosagem frente aos tratamentos convencionais com as fármacos preexistentes (SILVA, 2008). Com isso, os materiais poliméricos se sobressaem em relação às demais classes de materiais investigadas por serem suscetíveis a modificações e empregadas no desenvolvimento de sistema para a liberação de fármacos (KUMARI, YADAV e YADAV, 2010). Tal ação, se torna possível por serem materiais biodegradáveis e biocompatíveis o que lhes conferem características que os tornam biomateriais favoráveis pra uso nas mais diversas aplicações (LIU et al., 2010).

Alguns biopolímeros já constam de atividades, dentre os polissacarídeos naturais com atividades descritas, destacam-se os complexos de polímeros naturais como a goma do cajueiro com atividade gastroprotetora (DE ARAUJO, 2018), carragenana e quitosana que apresenta atividade antiulcerogênica como investigado e corroborado por Leódido et al. (2017) e antitrombótica (PRADO, 2013). Os polissacarídeos de origem natural, tais como a fucana apresenta atividade antiviral, e detém a capacidade de construir complexos com polications o que lhes possibilita o uso com matriz para diversos compostos bioativos (SANTOS, 2016), anti-inflamatórias (LASKY, 1995), anticoagulante (ROCHA et al., 2004; SANTOS et al., 2012), antiproliferativa (LOGEART et al., 1997) e antitrombótica (MOURÃO, 2004).

A transformação química atua no melhoramento da aplicação dos materiais, quanto as suas vantagens aprimorando as características naturais para a utilização desses polímeros como biomateriais compatíveis (CALEGARI, 2013), ou ainda, como matrizes poliméricas para a veiculação de fármacos (BARBOZA, 2013), visando a interação operacional dos sítios de interação com o fármaco e os campos hidrofílicos aperfeiçoando o índice terapêutico (LINDNER, 2014), além de permitir uma entrega do fármaco no sitio específico (MEDEIROS, 2011) capacitando e aprimorando a eficiência de incorporação do fármaco (VIEIRA, 2014).

Os polímeros apresentam características que os tornam favoráveis quando submetidos a procedimentos que tendem a uma modificação e/ou funcionalização de sua estrutura, no intuito de favorecer o emprego dos mesmos em aplicações nas indústrias alimentícia e/ou farmacêutica

(SANTOS, 2012). Com isso, a inserção de grupos hidrofóbicos na cadeia polimérica tem sido empregada com êxito para a aquisição de biomateriais que tendem a ser hemocompatíveis e podem ainda, viabilizar a formulação de nanopartículas poliméricas (MARCATO, 2009).

Nesse contexto se faz necessário a aquisição de novos materiais biocompatíveis como o uso dos polissacarídeos obtidos de fontes naturais, por serem alternativas de baixo custo e alta disponibilidade podendo, ser utilizados como matéria-prima para o emprego de formulações de uso nas indústrias alimentícias, biomédicas e farmacêuticas, que tendem a propor-se desde a construção de um biofilme ou, até mesmo à formulação de sistemas nanoestruturado para o carregamento de fármacos por via oral ou dérmica atuando com eficiência e redução dos efeitos colaterais dos fármacos em sítios específicos.

Dessa maneira, a problemática relacionada às reações adversas dos fármacos vem estimulando o desenvolvimento de novos biomateriais para servirem de carreadores, como é o caso das nanopartículas, que vem se apresentando eficientes em sistemas de liberação controlada, além de melhorarem a entrega de fármacos de baixa solubilidade. Dentre os fármacos escolheu-se a Anfotericina B, devido aos relatos na literatura dos problemas advindos do tratamento com o seu uso, a incidência de efeitos nefrotóxicos aos pacientes perante o seu uso contínuo.

Por estas razões, o presente estudo propõe o melhoramento das propriedades de um polissacarídeo obtido da *Anacardium occidentale* L., aprimorando suas propriedades quanto a seu grau hidrofílico com o intuito de torna-lo um biomaterial suscetível a aplicações biotecnológicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Polissacarídeos

O Brasil é constituído de uma grande biodiversidade em toda sua extensão territorial. Com isso, no que se refere à flora avalia-se a existência em torno de 55 milhões de espécies vegetais, representando assim um percentual de 20% destas já descritas mundialmente. Entretanto o grande desafio da ciência e da sociedade moderna compete-se a exploração desse patrimônio químico e biológico de maneira sustentável (LEAL, 2014, ANTUNES, 2007).

O valor econômico da biodiversidade brasileira se apresenta de maneira imensurável e imprescindível, deste modo, a exploração dessa riqueza dar-se-á perante a preservação do meio ambiente de maneira que garanta o crescimento econômico sendo, portanto algo que exige muita cautela (FEITOSA, et al 2009). Múltiplos setores da indústria vêm explorando as potencialidades que estas substâncias apresentam e que podem ser extraídas do meio ambiente, sobretudo aquelas procedentes da flora (PEREIRA, 2013). Dentre elas ressaltam-se as indústrias farmacêutica, alimentícia, de detergentes, têxteis, de adesivos, papéis que são arquétipos das diversas aplicações desses materiais (LEAL, 2014).

Os polissacarídeos extraídos dos vegetais que ocorrem na natureza apresentam em sua totalidade e em maior concentração carboidratos de alta massa molar, compostos de unidades monossacarídicas conectados por ligações glicosídicas (OLIVEIRA, 2005). Em meio às moléculas que são extraídas do ecossistema, os polissacarídeos ganham destaque devido seu elevado peso molecular, o que faz com que estas moléculas despertem grande interesse, devido a sua variedade e aplicação. De maneira mais simples, as gomas podem ser determinadas como substâncias poliméricas com amplo potencial de compor soluções, dispersões com elevada viscosidade chegando à consistência até mesmo de gel (LEAL, 2014, MATTA JUNIOR, 2009).

Entre às espécies que fornecem exsudato presente em zonas semiáridas, encontramos o cajueiro, uma árvore de grande porte, que chega a atingir até 20 metros de altura. Em áreas sertanejas esta árvore adquire um porte baixo, quase tido com rasteira (PAULA, 2010). Apresenta ainda propriedades adstringentes, ações antidiabéticas e popularmente é usada no tratamento de aftas e infecções de garganta por meio de gargarejos, quando talhada por incisão brota uma resina amarela que possui atividades depurativas e expectorantes (MOURA, 2009).

2.2 Gomas

As gomas são polímeros advindos de macroalgas, plantas (podendo ser retirada dos exsudatos, das sementes das árvores e/ou arbustos) produzidas por micro-organismos

(CARIGNATTO, 2012; LIMA et al., 2002) ou provenientes de alterações químicas produzidas pelos organismos (OLIVEIRA, 2013; PORTO, 2018). O exsudato de uma planta é deliberado por meio de incisões, como medida preventiva das plantas (SARUBBO, 2007). Consiste de um líquido com aspecto pegajoso que ao ficar exposto ao ar, endurece (NUSSINOVITCH, 2010) para proteção da planta contra infecções e dessecação (BEMILLER; HUBER, 2010; PORTO, 2018).

Andrade et. al. (2013) definiram as gomas exsudadas como polissacarídeos produzidos pelas células epiteliais de plantas quando o córtex é agredido por injúrias físicas ou ataque microbiano geralmente, atribui-se à fabricação do exsudado gomoso como sendo um mecanismo defensor de plantas que se desenvolvem em áreas semiáridas.

As gomas possuem propriedades e características específicas que variam de acordo com a estrutura molecular de seu polissacarídeo (AVACHAT; DASH; SHROTRIYA, 2011; WHISTLER, 1993). São exemplos de gomas de exsudado de plantas a goma do angico (LEAL, 2014) a goma arábica (GASHUA; WILLIAMNS; BALDWIN, 2016), a goma do cajueiro (RIBEIRO et al., 2016), goma caraia (NUSSINOVITCH, 2010), goma persa e goma tragacante (TEIMOURI; ABBASI; SHEIKH, 2016).

Os polissacarídeos em sua maioria são obtidos das gomas, consistem em biopolímeros de cadeia extensa e a grande maioria apresenta propriedade de intumescimento (PORTO, 2018). Os polímeros extraídos das gomas apresentam a capacidade de formação de gel ou dispersão de alta viscosidade, tais características se devem à sua concentração no meio. Com isso, podem ser aplicados como agentes emulsificantes e suspensores (OLIVEIRA, 2016).

2.3 Goma do Cajueiro

O cajueiro (*Anacardium occidentale*) (FIGURA 1) pertence à família *Anacardiaceae* e é considerado como uma das culturas com grande importância para a econômica do nordeste brasileiro, sendo cultivado principalmente nos estados do Ceará, Rio Grande do Norte e Piauí (SILVA, 2007).



FIGURA 1. Árvore do *Anacardium occidentale*.
Fonte: Próprio autor, 2018

O exsudato gomoso do cajueiro é constituído por 72% de galactose, 4,6% de arabinose, 3,2% de ramnose, 14% de glicose e 4,5% de ácido glicurônico, contudo não apresenta traços de manose, xilose e ácido 4-O-metilglicurônico (SILVA, 2007). Entretanto, há uma ocorrência quanto ao percentual que compõem os polissacarídeos retirados de fontes vegetais, podendo na maioria das vezes apresentar uma variação destes percentuais como descrito na TABELA 1 que são decorrentes a sazonalidade da região em que estão localizados:

TABELA 1. Componentes da goma do cajueiro em função da diversidade geográfica regionais.

Monossacarídeo	Composição (%) da goma de cajueiro de diferentes países			
	Brasil	Índia	Papua	Venezuela
Galactose	72	61	63	49
Arabinose	4,6	14	16	31
Manose	-	2	1	4
Xilose	-	2	-	1
Ramnose	3,2	7	7	7
Glucose	14	8	9	-
Ácido Glucurônico	4,5	6,2	5,7	8

Fonte: Adaptado (MOURA, 2009).

A Constituição da cadeia principal da polissacarídeo encontrada nas gomas das espécies de *Anacardium occidentale* na Região Nordeste (ANDRADE, 2012), constitui-se de uma cadeia principal de galactose (1→3), com ramificação de galactose (1→6), contendo unidades de ramnose, ácido glucurônico e arabinose como grupos terminais (FIGURA 2 -A/B).

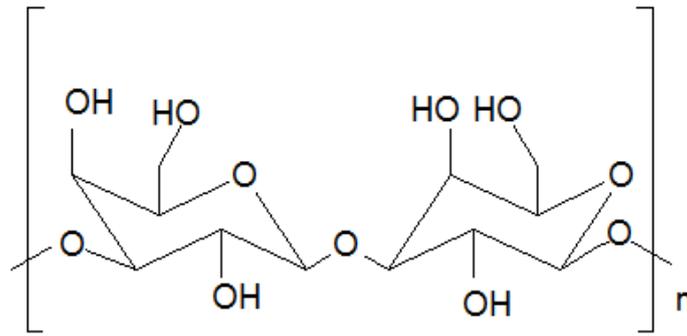


FIGURA 3: Constituintes da goma do cajueiro.

Fonte: Próprio autor, 2018

2.4 Modificação

A modificação da superfície de materiais é uma maneira de alterar as propriedades características estruturais, sem que haja alterações drásticas nas propriedades de seu volume, formando compostos com a intenção de melhorar a compatibilidade da estrutura do polímero (SILVA et al., 2009).

O uso de polissacarídeos naturais e seus derivados tiveram uma crescente procura, por sua viabilidade para aplicação em produtos industriais químicos (AVACHAT, DASH e SHROTRIYA, 2011; RINAUDO, 2008), portadores de uma grande capacidade em reduzir possíveis danos quanto ao uso de fármacos, além de terem de baixo custo de obtenção.

Por serem suscetíveis as alterações de suas modificação estrutural os polissacarídeos, se tornaram alvo de estudos as modificações químicas (GERESH, DAWADI e ARAD, 2000), estando sujeitos à inserção de novos grupos funcionais que venham melhorar as propriedades físicas, químicas deixando a substância com a finalidade a capacidade de se tornarem anfífilas o que tende a melhorar a sua interação com os fármacos e hidro e lipossolúveis (MOCANU et al, 2014).

Segundo Rowell (1983) a modificação química pode ser definida como uma reação química entre uma parte reativa desse componente e um reagente químico, com ou sem catalisador, formando uma ligação entre as duas. Os processos químicos, físicos e bioquímicos são utilizados frequentemente para a modificação de polímeros naturais com o objetivo de melhorar suas características tecnológicas, tais como: índice de solubilidade e biocompatibilidade (PIRES, 2015). Esse tipo de modificação pode ser feita em etapas, com a mistura de fases ou não, que

proporcionem novas características que o material não apresentava inicialmente (PORTO, 2013). Podendo ainda, atribuir a um determinado polímero inserção de grupamentos que visem dar funcionalidade a um polímero de baixo custo, tornando o substituto de uma goma de alto custo, devido a obtenção de propriedades oriundas da reação de enxertia (TOWLE; WHISTLER, 1993), o que ocasiona novas aplicações às matérias-primas e, portanto, uma redução de custos.

Dentre os métodos físicos podem ser ressaltados as técnicas de alta pressão dinâmica APD (LANEUVILLE; TURGEON; PAQUIN, 2013; PORTO et al., 2015), alta pressão isostática - API (PANTELOGLOU; BELL; MA, 2010), a maturação controlada (CASTELLANI et al., 2010). Dentre os métodos químicos, destaca-se a reticulação química (BEJENARIU et al. 2009; LUO et al., 2011; PREZOTTI et al., 2012), que está sendo utilizada para a modificação estrutural de polissacarídeos, buscando melhoramentos para a área biotecnológica em suas diversas aplicações.

2.5 Aplicações biopolímeros

Ao longo dos anos o uso de diferentes polissacarídeos vem sendo aplicados na biotecnologia como base para a formulação de nanoestruturas, com destaque para as nanopartículas (PINHEIRO, 2016).

As nanopartículas (NP's) são estruturas coloidais de tamanho nanométrico, podendo ser constituídas por polímeros sintéticos ou naturais. A escolha do método de formulação incide sobre a conformação das NP's diferenciando pelo arranjo interno em (FIGURA 4): a) Nanocápsulas constituídas por um núcleo líquido oleoso ou aquoso revestido por uma parede polimérica. O transporte da molécula na estrutura da matriz é feito por enclausuramento no núcleo ou adsorvido à parede da nanoestrutura (RAO e GECKELER, 2011; KUMARI; YADAV; YADAV, 2010). b) Nanoesferas; são constituídas de uma matriz sólida na qual as substâncias ficam dispersas ou adsorvida (RAO, GECKELER, 2011).

De acordo com Dimer et al. (2013) as principais técnicas de preparo de nanopartículas poliméricas são: polimerização in situ, polimerização interfacial, nanoprecipitação, deposição interfacial de polímero, emulsificação-difusão, emulsificação-evaporação de solvente, salting out. E, ainda pelo método de diálise de RAO e GRELECKER (2011).

Os principais atributos das NP's têm sido devido a sua ampla aplicação e por suas estruturas possuírem alta potencialidade de veicular fármaco de baixa solubilidade, e incidirem diretamente ao sítio específico, além de possuírem biocompatibilidade e serem biodegradáveis. No que concerne à obtenção de um diâmetro médio da partícula, isso advém mediante ao método de obtenção selecionado, considerando os parâmetros experimentais no ato da execução tais como,

temperatura da reação, rotação para evaporação do solvente, volume usado em cada fase, concentrações dos ativos e tensoativos (RAO, GECKELER, 2011). A redução do diâmetro da NP's impõe inúmeras outras vantagens farmacocinéticas quando se compara a outros sistemas de dimensões maiores, por possibilitar a transposição de barreiras biológicas devido a sua estrutura estar na ordem dos nanocompósitos (ALEXIS, et al., 2008; MAINARDES et al., 2009).

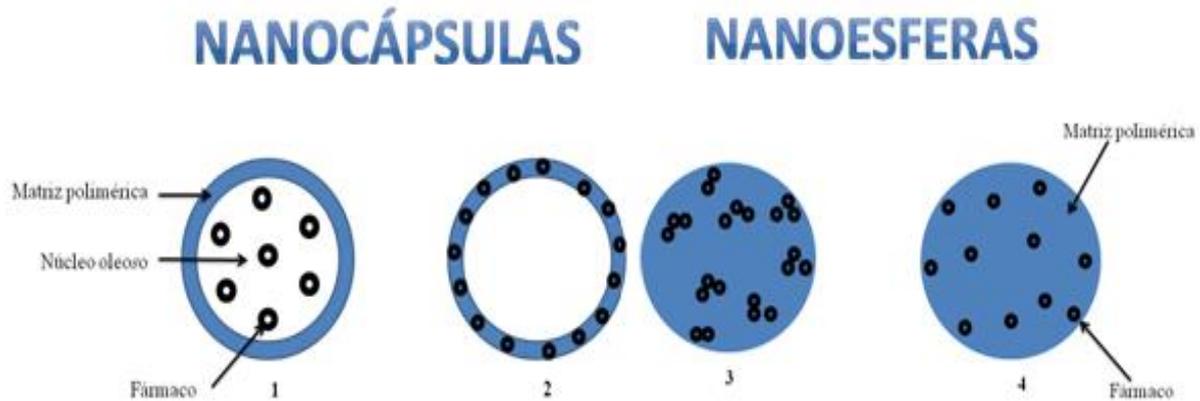


FIGURA 4: Representação gráfica de nanocápsulas e nanoesferas - 1: fármaco enclausurado no núcleo da nanocápsula. 2: fármaco adsorvido na superfície polimérica da nanocápsula. 3: fármaco disperso na matriz polimérica da nanoesfera. 4: fármaco adsorvido à superfície da matriz polimérica da nanoesfera.
 FONTE: Adaptado de DELGADO (2013).

Gupta e Kompella (2006) afirmam que para haver eficiência na transposição de fármaco via corrente sanguínea, é aconselhável que a estrutura não ultrapasse os 300 nm de diâmetro (FARAJI, WIPF, 2009). A vetorização passiva das NP's é obtida de maneira natural devido a sua morfologia esférica, tamanho e ausência de mudança da superfície, sendo estes os fatores que viabilizam a transposição das barreiras para um melhor ação do fármaco ao sitio alvo (PINHEIRO, 2013).

As nanopartículas poliméricas apresentam interessantes propriedades físico-químicas, tais como tamanho reduzido, ampla área superficial, diferentes características de carga superficial, modulam suas características quanto a sua composição polimérica, tamanho, carga e composição superficial, podem conseguir diferentes perfis de liberação, fazendo a absorção e a distribuição do fármaco que estejam veiculados a elas (SCHAFFAZICK et al., 2003) tornando-as eficientes sistemas para aplicação na liberação controlada de fármacos pouco solúveis.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo obter e caracterizar derivado de *Anacardium occidentale* L. após a reação de esterificação, formulando um sistema nanoestruturado para a minimizar os efeitos do uso da Anfotericina B.

3.2 Objetivos Específicos

- Isolar polissacarídeos de fontes naturais, proveniente do exsudato de Cajueiro;
- Submeter o polissacarídeo a reações de esterificação com Anidrido Propiônico;
- Caracterizar a estrutura da goma e dos derivados pelas técnica de espectroscopia por transformada de Fourier (FT-IR), Difração de Raio -X (DRX), Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) e Análise Elementar;
- Comparar a solubilidade da GC e GCMAP com anidrido propiônico;
- Avaliar a atividade antibacteriana dos polímeros modificados pelo método de ATCC como preconiza o CLSI;
- Avaliar a biocompatibilidade dos polissacarídeos por ensaio de hemólise e MTT;
- Elaborar nanopartículas poliméricas com a goma do cajueiro modificada sem e com a adição do fármaco Anfotericina B.
- Caracterizar as nanopartículas por meio de espectroscopia de UV-visível, DLS e Potencial Zeta.

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais

4.1.1 Exsudato do Cajueiro

O exsudato do Cajueiro (*Anacardium occidentale*) (FIGURA 5) utilizado neste trabalho foi proveniente do município de Ilha Grande do Piauí localizado na Planície Litorânea Piauiense com as coordenadas 02°51'56"S e 41°48'42"W de latitude e longitude para a obtenção dos exsudatos produzidos pela espécie (FIGURA 6).



FIGURA 5: *Anacardium occidentale*, L.

FONTE: Aatoria própria, 2018.



FIGURA 6: Exsudato de Cajueiro

FONTE: Aatoria própria, 2018.

4.2 Isolamento da goma do cajueiro

4.2.1 Cajueiro (*Anacardium occidentale*).

A obtenção da goma do cajueiro segue o fluxograma da Figura 7, com base no trabalho de Rodrigues et al (2006) realizada com algumas adaptações.

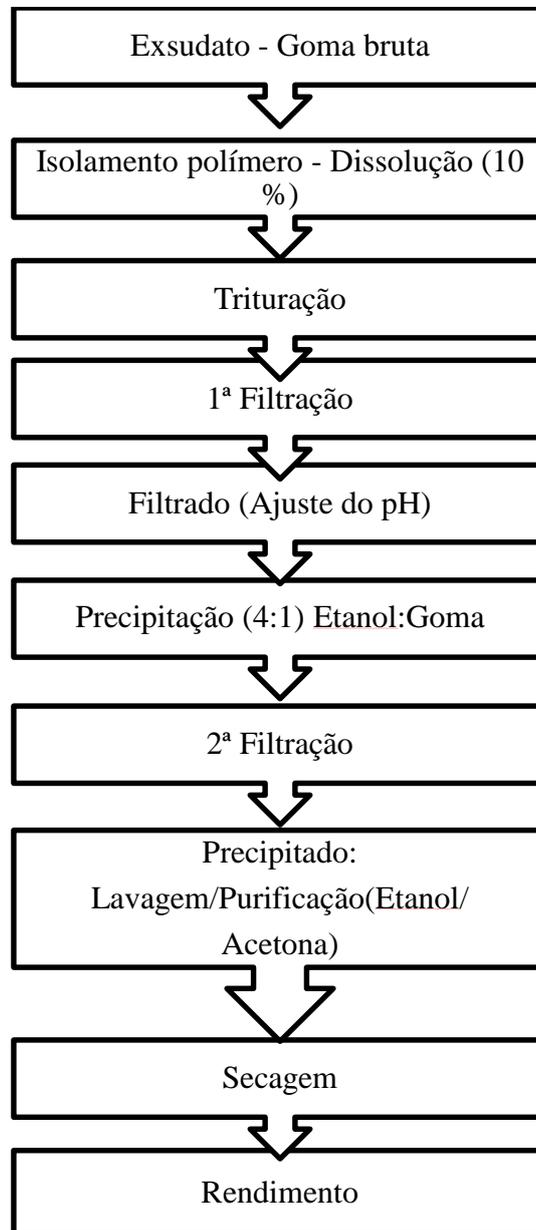


FIGURA 7. Fluxograma para isolamento da goma do cajueiro.

Fonte: Autoria própria, 2019.

Foram utilizados 10g de exsudato triturado imerso em 100 mL de água deionizada, ficando sob agitação constante por 12 horas para que ocorra a solubilização do polímero. Após a solubilização, filtrou-se em funil analítico para retenção das impurezas que possam estar aderidas ao exsudato. Foi realizado o ajuste do pH para 7 com NaOH a 0,1 M e adicionado 2 g NaCl,

deixando a solução em agitação por mais uma hora. Posteriormente foi feita a recuperação do polímero precipitando-o em etanol na razão 4:1 (Etanol/goma). Esperou-se sedimentar e realizou-se a filtração em funil de placa sinterizada. O precipitado foi lavado mais 2 vezes com etanol 99,5% e uma com Acetona. A secagem foi realizada com o auxílio de um almofariz e pistilo e seco sob o fluxo de ar quente até a obtenção de pó.

4.3 Modificação hidrofóbica da goma do cajueiro com anidrido propiônico

A hidrofobização do polímero foi realizada, adaptando o protocolo proposto por Prashant et.al (2006), que visa modificar e/ou aprimorar o uso de polímeros naturais que no decorrer dos anos vem apresentando resultados promissores, quer tende a viabilizar a aplicação dos polímeros em formulações de produtos nas indústrias farmacêutica e alimentícia.

Para a modificação do polímero com o anidrido propiônico foram utilizados em cada reação a proporção 1:4 (goma/anidrido), em um sistema de banho-maria sob agitação de 1200 rpm e aquecimento a 60°C (\pm 2°C) por 8 horas. Pesou-se 1 g de goma ao qual foram acrescentados 0,5 g de NaHCO₃ e homogenizou-se com 1 mL de etanol. Posteriormente a solução com característica viscosa foi submetida ao banho e acrescentado 8 mL de anidrido propiônico por gotejamento. Transcorrido o tempo da reação, as soluções foram retiradas e precipitada inicialmente em 10 mL de etanol e em sequência adicionado água, fazendo a centrifugação para a retirada do sobrenadante. A secagem do material se deu por meio do Centripav e finalizadas com o auxílio de almofariz e pistilo usando o ar quente, sendo maceradas até a obtenção de um pó. Sendo este pesado e armazenado pra posteriores caracterizações.

4.4 Teste de solubilidade

A solubilidade dos polissacarídeos foram determinadas a temperatura ambiente 29 °C (\pm 3°C), adaptado de Leal et al (2014). A determinação da solubilidade foi efetuada pela adição de 200 mg de polissacarídeo e 1,33 ml de solvente à tubos previamente pesados. A suspensão foi homogeneizada por 7 horas, centrifugada a 3600 rpm durante 15 min, e o sobrenadante foi recolhido, seco em estufa (36 °C), até peso constante.

A porcentagem de solubilidade foi determinada de acordo com a equação 1:

$$\text{Solubilidade} = \frac{\text{Massa do polissacarídeo solubilizado}}{\text{Massa inicial do polissacarídeo}} \times 100 \quad (1)$$

4.5 Caracterização dos derivados

4.5.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de FT-IR dos polissacarídeos modificados com anidrido propiônico foram registrados por Cristal ATR (Reflexão Total Atenuada) em um FT-IR Spectrometer Varian 660-IR. A técnica citada é utilizada na identificação de grupos característicos que absorvem na região de 4000 a 700 cm^{-1} .

4.5.2 Difração de Raios-X (DRX)

Para verificação do arranjo molecular foram realizadas análises de Difração de Raios-X em um equipamento AXS D2 Phaser (Bruker - Karlsruhe, Alemanha) com potencial elétrico de 30kV e corrente elétrica de 20mA e radiação $\text{CuK}\alpha$ com comprimento de onda de 0,154nm. A análise foi desenvolvida com base na metodologia de Wu et al. (2001), com intervalo de varredura do ângulo de difração de 2° a 32° (2 θ) com passo de 0,02 e taxa de 1°/6min. Foi utilizado o software DifraccionEva[®] para a determinação do percentual de cristalinidade de cada amostra.

O índice de cristalinidade (IC) foi calculado baseado nas áreas dos picos cristalinos e amorfo por deconvolução das curvas obtidas pelo software Origin 8.0, com a equação 2, onde A_C é a área da região cristalina e A_{AM} é área da região amorfa.

$$I_C = 100 \times (A_C / (A_C + A_{AM})) \quad (2)$$

4.5.3 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

A distribuição de massa molar foi determinada por cromatografia de permeação em gel em equipamento Shimadzu LC-20AD acoplado a um detector de índice de refração (RID-10A). Para a análise utilizou-se coluna polysep linear, 300 x 7,8 mm, utilizando $\text{NaNO}_3(\text{aq})$ 0,1 mol/L como eluente. A medida foi feita a 30°C, com fluxo de 1mL/min e o volume injetado da amostra foi de 50 μL . Utilizando a curva a seguir:

$$\text{Log } M = 14,33638 - 1,12336 \times V_e \quad (3)$$

Todos os testes foram realizados em triplicata. Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e teste Tukey para comparação das médias, utilizando nível de significância de $P < 0,05$. O programa utilizado para a análise dos dados foi o Statistica 7.0 (StatSoftInc, Tulsa, OK, USA).

4.5.4 Análise Elementar (C,H, N)

A Análise Elementar é uma técnica para determinação das porcentagens de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) em uma amostra (TACON, 2018). Seu funcionamento é baseado no método de Pregl-Dumas, em que as amostras são sujeitas à combustão em uma atmosfera de oxigênio puro, e os gases resultantes dessa combustão são quantificados em um detector TCD (detector de condutividade térmica) (MARCELINO e col., 2018).

Para a determinação do percentual de Carbono, Nitrogênio e Hidrogênio as amostras foram processadas em duplicatas em um Analisador Elementar – Perkin Elmer 2400 séries II no modo CHN, na Universidade Federal do Ceará (UFC).

4.6 Avaliação da biocompatibilidade por ensaio de hemólise

A biocompatibilidade do derivado foi avaliada pela observação da sua capacidade de indução de hemólise, conforme o método sugerido por Marani et al., (2016), com adaptações. Eritrócitos humanos foram coletados em tubos contendo EDTA, lavados três vezes e ressuspendidos em solução salina (0,85%).

Para o teste de hemólise, 150 µL do lavado de hemácias foram adicionados a soluções de polímeros, cujas concentrações variaram de 2.000 µg/mL a 62,5 µg/mL. A solução final foi incubada em estufa, a uma temperatura de 37 °C por 30 minutos e centrifugada a 10.000 rpm. O sobrenadante foi retirado e sua absorbância foi medida em 492 nm, com o auxílio de um leitor de placas ELISA. Solução salina estéril (0,85%) e Triton-X foram utilizados como controles negativo e positivo, respectivamente.

O percentual de hemólise foi calculado segundo a equação 4:

$$\%h = \frac{ABS_{amostra} - ABS_{salina}}{ABS_{Triton} - ABS_{salina}} \times 100 \quad (4)$$

4.7 Avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* - método do MTT

A Análise de citotoxicidade pelo método do MTT vem sendo utilizada no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), que testa mais de 10.000 amostras a cada ano (SKEHAN *et al.*, 1990). É um método rápido, sensível e barato. Foi descrita primeiramente por Mosman (1983), tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-

tiazol) -2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE *et al.*, 1996).

As células tumorais foram plaqueadas nas concentrações de $0,6 \times 10^5$ cél/mL para ambas linhagens. As placas foram incubadas por 72 horas em estufa a 5% de CO₂ a 37°C. Ao término deste, as mesmas foram centrifugadas e o sobrenadante removido. Em seguida, foram adicionados 150 µL da solução de MTT (sal de tetrazolium), e as placas foram incubadas por 3h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 150 µL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 492 nm. Inicialmente, as amostras foram testadas em concentração única. Posteriormente, as amostras que apresentaram potencial citotóxico serão testadas em concentrações seriadas e o valor de CI₅₀ será calculado.

As linhagens tumorais utilizadas, HCT-116 (carcinoma colorretal), NCI-H460 (carcinoma de pleura) e MRC-5 (fibroblasto normal humano) foram cedidas pela Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37°C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

4.8 Avaliação da atividade antimicrobiana *In vitro*

O potencial antibacteriano dos polímeros neste trabalho foram avaliados utilizando bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, obtidas da *American Type Culture Collection* (ATCC) foram selecionadas, sendo elas: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 e *Escherichia coli* ATCC 25922, respectivamente. Os microrganismos foram previamente cultivados em ágar Muller-Hinton e incubados em estufa bacteriológica, a uma temperatura de 35 ± 2 °C, em condições aeróbicas, por 24 horas. Em seguida, uma solução bacteriana foi produzida em solução isotônica estéril de cloreto de sódio 0,85%, cuja densidade óptica obedeceu à escala de 0,5 de McFarland (1×10^8 UFC/mL). Para este fim, a solução preparada foi lida em espectrofotômetro UV-1800 Shimadzu (Kyoto-Japão), no comprimento de onda de 625nm. Esta solução foi utilizada como inóculo nos experimentos seguintes.

A concentração Inibitória Mínima das polímeros em solução foi avaliada conforme as indicações do *Clinical Laboratory Standards Institute* - CLSI (2012), com algumas adaptações (QUELEMES *et al.*, 2013). Para tanto, utilizou-se o método de diluição seriada, de razão dois, em

placa de 96 poços, onde as bactérias foram expostas a concentrações das soluções das amostras que variavam entre 2.000 µg/mL a 62,5 µg/mL.

Para o teste, utilizou-se caldo Muller-Hinton duplamente concentrado. Por este motivo, a concentração das cepas bacterianas, previamente preparadas, foi calculada de modo que se obtivesse um valor de 1×10^6 UFC/mL. Desta maneira, ao realizar-se a diluição, esta concentração caiu pela metade, e, portanto, haveria nos poços uma concentração de 5×10^5 UFC/mL, como preconiza o CLSI (2012).

Inicialmente, um volume de 100 µL de polímero foi adicionado aos poços da primeira linha da placa, enquanto os demais poços receberam 50µL de água destilada estéril. No próximo passo, realizou-se a diluição seriada, de modo que todo os poços obtivessem um volume final de 50µL. Em seguida, adicionou-se 50µL de meio de cultura inoculado e a placa foi incubada em estufa bacteriológica, a 35 ± 2 °C, em condições aeróbicas, por 24 horas.

Os experimentos foram realizados em triplicata, em cabine de segurança nível 2.

4.9 Preparo das nanopartículas

A síntese de nanopartículas foi realizada usando o método de diálise de RAO e GRELECKER (2011) com adaptações. Os procedimentos foram realizados para a síntese de Nanopartículas (NP's) sem e com a adição de fármaco. A GCMAP foi dissolvida em 10 mL de Acetona durante 15 minutos sob agitação magnética. Para as nanopartículas carregadas de fármaco Anfotericina B (NPGC/ANFO-B), o fármaco foi incorporado no momento da síntese. Foram usadas as mesmas proporções polímero/fármaco (2:1) nas sínteses que foram feitos com a adição de fármaco. As soluções foram dialisadas contra água deionizada, utilizando uma membrana de acetato de celulose (peso molecular 12.000) durante 8 horas, trocada a cada 2 horas. A condutividade foi usada para monitorar trocas de água. Em seguida, a solução resultante foi armazenada para posteriores caracterizações.

4.10 Caracterização das nanopartículas

4.10.1 Espectroscopia de UV-Visível

As medidas de absorbância através da técnica de Espectroscopia de UV-Visível permitiram a caracterização das nanopartículas, devido as suas características ópticas. Aproximadamente 2 mL da amostra NPGMAP foram adicionados em uma cubeta de quartzo e quando necessárias diluídas, para que o pico de absorção permanecesse dentro do limite de detecção do espectrofotômetro. As varreduras foram executadas entre 190 a 400 nm. As análises

de UV-visível foram realizadas no espectrofotômetro do Laboratório de Biodiversidade e Biotecnologia (BIOTEC) na Universidade Federal do Piauí, modelo U-1800, marca Hitachi.

4.10.2 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

A técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS) foi utilizada neste trabalho para medir o tamanho da nanopartículas poliméricas NPGC, NPGC/Anfo-B em função da intensidade, área, volume e quantidade. O tamanho das nanopartículas foi medido através do equipamento Malvern Zetasizer NanoZS, Versão Software 7.1.1. As medidas foram realizadas em triplicatas e foi considerada a média das distribuições do tamanho das nanopartículas. As análises foram preparadas na Universidade Federal do Piauí e realizadas no Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC) na Universidade Federal de Pernambuco.

4.10.3 Potencial Zeta

O potencial zeta das nanopartículas poliméricas NPGC, NPGC/Anfo-B foram determinados por DLS utilizando o equipamento Malvern Zetasizer NanoZS, Versão Software 7.1.1. O potencial zeta foi determinado por meio da medida da direção e velocidade do movimento de uma partícula em um campo elétrico bem definido (HOLMBERG et al., 2002). As análises foram preparadas na Universidade Federal do Piauí e realizadas no Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC) na Universidade Federal de Pernambuco.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Modificação do polissacarídeo

5.1.1. Rendimento dos Polímeros obtidos após a modificação

O produto obtido da modificação do exsudato estão descritos na Tabela 2.

TABELA 2. Rendimento do polissacarídeo modificado das gomas de cajueiro.

Exsudato	Material Bruto (g)	Polissacarídeo (g)	Rendimento (%)
Cajueiro	1	0,644	22

Fonte: Autoria própria, 2018.

O rendimento de 22%, foi obtido para cada 1 g de material no processo de modificação.

5.1.2. Espectroscopia na região do Infravermelho por Transformada de Fourier

Os espectros foram obtidos por meio da espectrometria na Região do Infravermelho com transformada de Fourier através do método de reflectância total atenuada (FT-IR/ATR), na qual foram analisadas as estruturas químicas dos materiais antes e após serem submetidos a modificação química. Por meio desta técnica, a radiação infravermelha correspondente ao espectro eletromagnético nas regiões do visível e micro-ondas, sendo a porção de maior utilidade para a análise dos grupos funcionais de estruturas orgânicas, situadas entre os comprimentos de 4000 a 700 cm^{-1} (TAVARES, 2013).

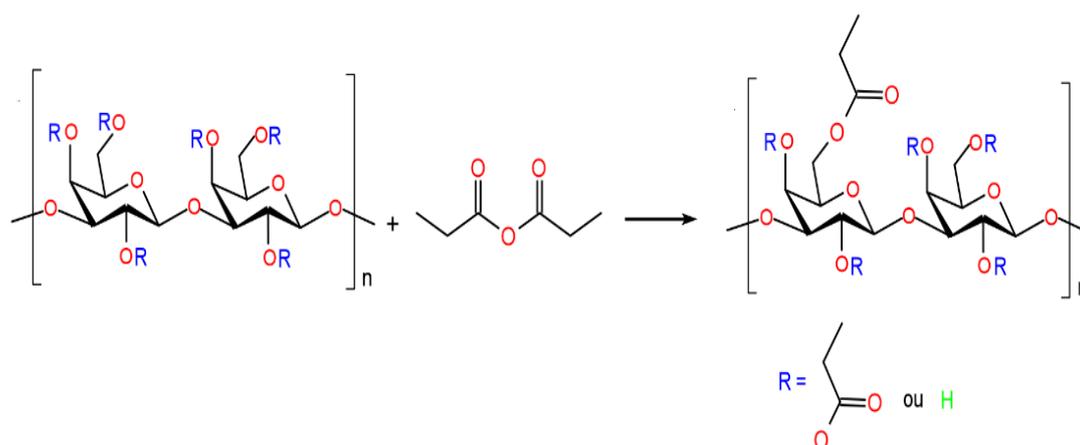


FIGURA 8. Síntese da modificação hidrofóbica da goma do cajueiro com anidrido propiônico.

Fonte: Autoria própria, 2019.

A caracterização espectroscópica foi realizada para evidenciar a modificação química do polímero da goma do cajueiro pela inserção de grupos propil ligado à molécula do polissacarídeo como exibe a Figura 8. A Figura 9 (A e B) apresenta os espectros na região de infravermelho da GC e de seus derivados propilados. No espectro, é possível observar bandas características de O–H (3313 cm^{-1}) de maneira menos acentuada pois a inserção do grupos deixou o derivado anfifílico, um modo de estiramento simétrico de C–H em 2920 cm^{-1} e um grupo de bandas em 1040, 1082 e 1122 cm^{-1} , relacionadas às ligações glicosídicas C–O–C ou deformação angular de Éster, além de ligações O–H dos álcoois (PITOMBEIRA et al., 2015). Em relação ao resultado da reação de propionilação, a diferença mais marcante entre a GC e seu derivado foi o surgimento de uma banda absorção nas regiões $1735\text{-}1737\text{ cm}^{-1}$, referentes à vibração da carbonila de éster, e em $1162\text{-}1229\text{ cm}^{-1}$, referentes à deformação angular de –O–C–O do éster (ALBINANTE et al 2013).

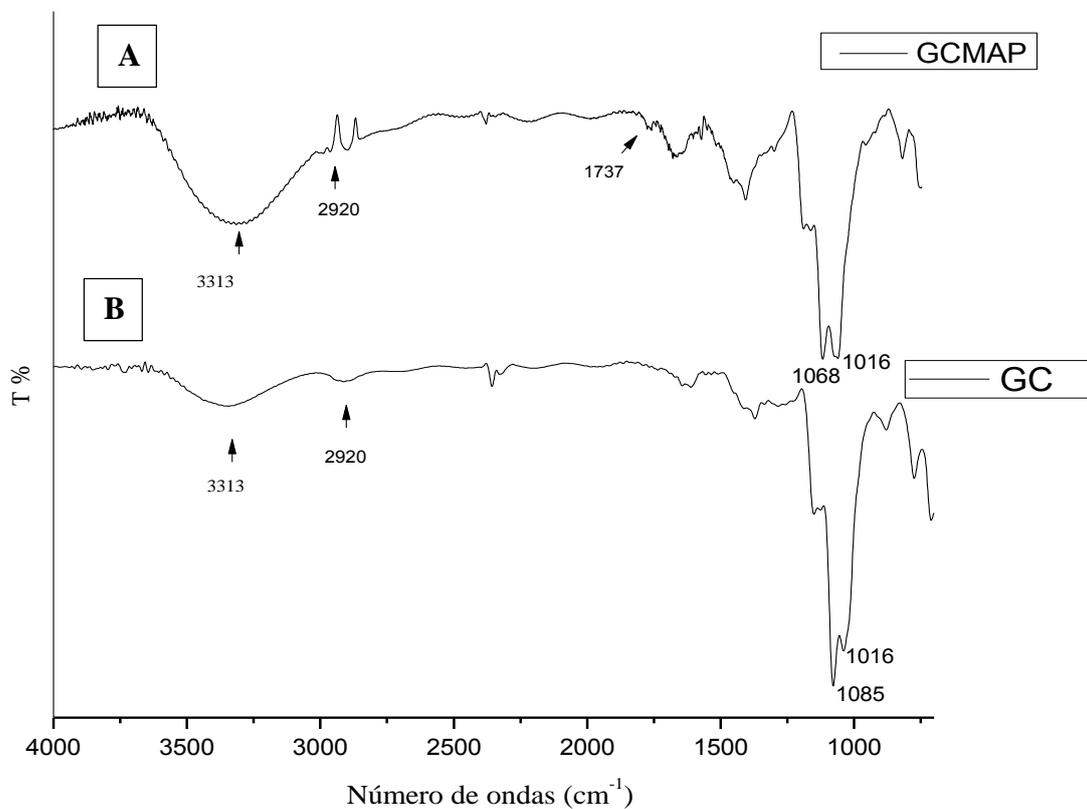


FIGURA 9(A e B). Espectro de Infravermelho da Goma do Cajueiro (GC) e da Goma do Cajueiro modificada com anidrido propiônico (GCMAP).

Confrontando os espectrogramas obtidos por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier FIGURA 9 A/B a goma do cajueiro modificada apresenta banda em número de onda 1737 cm^{-1} , que não aparece tão acentuado na goma do cajueiro não modificada, essa banda, é atribuída à inserção de grupos carbonilas (C=O), esses grupos podem ser provenientes do anidrido propiônico que foi o agente modificante utilizado na propionilação (SANTAYANON, J. WOOTHKANOKKHAN, 2003) ou ainda, do estiramento vibracional de C=O de ácido carboxílico ao ácido glucurônico presente no polissacarídeo (GLINEL e col., 2000).

A banda que aparece no espectrograma da goma do cajueiro não modificada em 2920 cm^{-1} é atribuída a ligação C-H e estiramento assimétrico de CH_2 (TAVARES e col., 2012), a banda que aparece em 3313 cm^{-1} é atribuída as hidroxilas presente tanto na goma do cajueiro não modificada quanto na modificada haja vista que não houve substituição total das mesmas após a modificação (PITOMBEIRA et al., 2015). Em resumo na Tabela 3 é possível observar a presença de principais bandas correspondentes às vibrações características da goma do cajueiro.

TABELA 3. Atribuições das principais bandas de absorção do espectro na região.

<i>Bandas</i>	<i>Atribuições</i>	<i>Referência</i>
3313 cm^{-1}	O-H	(PITOMBEIRA et al., 2015)
2920 cm^{-1}	Estiramento de C-H	(PITOMBEIRA et al., 2015)
1040, 1082 e 1122 cm^{-1}	Ligações glicosídicas C-O-C O-H dos álcoois	(PITOMBEIRA et al., 2015)
1750	Estiramento de C=O	
1040, 1082 e 1122 cm^{-1}	Ligações glicosídicas C-O-C O-H dos álcoois	(PITOMBEIRA et al., 2015)
1634 cm^{-1}	Desdobramentos de O-H	(ABREU et al., 2012)
1162-1229 cm^{-1}	deformação angular de -O-C-O do éster	(ALBINANTE et al 2013)
1145, 1086 e 1033 cm^{-1}	Estiramento C-O-C (ligação glicosídica) e OH (álcool)	(ALBINANTE et al 2013)

Fonte: Autoria própria, 2019.

Miyamoto e col. (1996) em sua pesquisa para o estudo dos grupos carboximéticos para CM-gelana sugeriram um método alternativo, quantificando o grau de substituição relativo da gelana, fazendo a utilização dos espectros de infravermelho. Calculando pela fórmula (5) o Grau de substituição relativo (GSrel).

$$\text{GSrel} = A_{1633} - A_{2920} - B \quad (5)$$

Onde A_{1636} e A_{2930} correspondem respectivamente as absorbâncias de desdobramento de hidroxilas O-H (1636 cm^{-1}) e C-H (2920 cm^{-1}) dos produtos pronionilados. B é uma constante correspondente a razão A_{1636}/A_{2930} para a goma sem modificação.

O grau de substituição relativo foi calculado a partir da equação 5. A relação entre os valores de GS relativo determinado por FTIR é mostrado na FIGURA 9 (A/B). Foi observado para amostras com grau de substituição relativo GS_{rel} (GCMAP) = 6,274 superior ao encontrado na goma do cajueiro (GC), sendo obtido um grau de substituição relativo $GS_{rel} = 1,374$. Oliveira (2005) em estudos com a goma do angico carboximetilada obteve um $GS_{rel} = 6,05$ corroborando com o obtido pelo presente estudo.

5.1.3. Teste de solubilidades do polissacarídeo

A transformação química de um polissacarídeo natural é um processo que permite obter derivados de polissacarídeos dos quais apresentam constituintes que os tornam biologicamente ativos. A aquisição de novas características dos polissacarídeos após a reação é atribuído à substituição de seus grupos hidroxila por novos grupos substituintes tais como: -SH, -COOH, -C-O- e NH_2 , os quais podem mudar a estrutura dos polissacarídeos nativos (incluindo a massa molecular, composição do monossacarídeo e configuração espacial) e diminuir as ligações intramoleculares e intermoleculares, afetando a solubilidade (THEIS, 2015).

Uma das modificações mais utilizadas é a acetilação e ou propionilação, sendo estas amplamente empregada para melhorar e/ou potencializar as propriedades dos polímeros, vários são os trabalhos reportados na literatura que demonstram a influência da modificação sobre várias características físico-químicas, a exemplo a solubilidade (ALBINANTE et al., 2013).

A modificação química realizada pela propionilação aumentou significativamente o percentual de solubilidade do derivado (GCMAP) após a modificação, em todas os solventes testados (FIGURA 8). A inserção dos grupamentos propil provavelmente tenha impedido parcialmente a formação de ligações de hidrogênio entre as cadeias do polímero, e conseqüentemente evitou a completa compressão das cadeias polissacarídicas. Uma menor compactação permite a mobilidade das cadeias e promove a entrada de água dentro da estrutura da goma (LEAL, 2014), que pode decorre do grau substituinte do grupos provenientes do anidrido utilizado na reação (GRONDAHLA; GATENHOLMA, 2003).

A solubilidade em água deionizada da GCMAP apresentou uma redução após a propionilação para o solvente quando comparada a GC (FIGURA 10). Ainda, apurando os percentuais de solubilidade da GCMAP quando confrontada a GC quando estas foram testadas em Acetona e Álcool Etilico, foi constatada uma alteração da solubilidade do material derivado (GCMAP), e esta propriedade pode ser atribuída devido ao aumento de grupamentos hidrofóbicos na estrutura do polissacarídeo após o processo de modificação. Além de um aumento no percentual de solubilidade da GCMAP em DMSO quando comparada a GC (PIETRZYK, 2014). Estes

resultados estão de acordo com o que foi reportado por Li e col., (2011), que verificaram que logo após o tratamento químico, no qual houve a introdução de grupos hidrofóbicos em dextrano de uretano, e os derivados obtidos puderam dissolver-se em muitos solventes orgânicos tais como metanol, acetona e clorofórmio, mas não em água. E que a porcentagem de solubilidade se dá em relação ao número de hidroxilas livres (OH) após a modificação química.

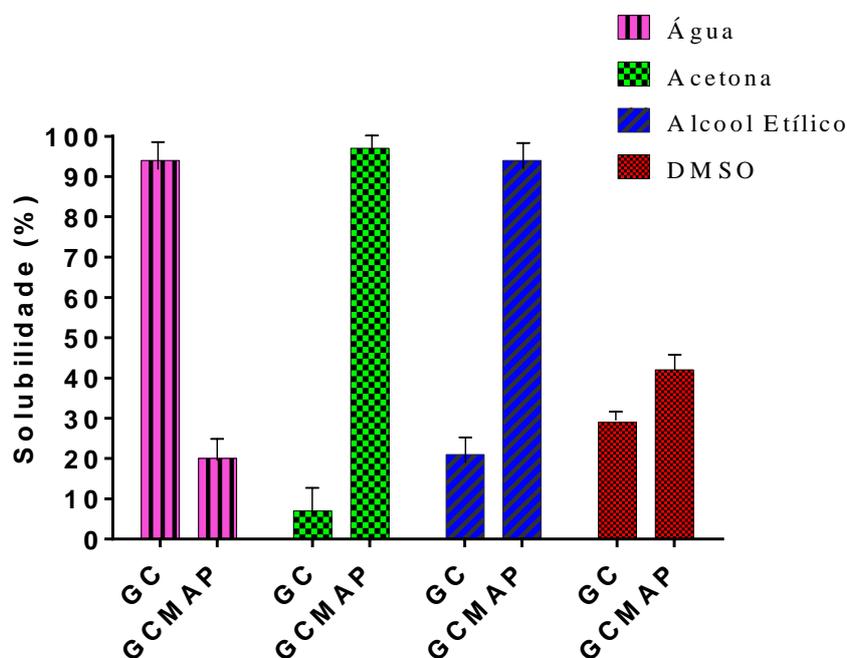


FIGURA 10 – Gráfico do Percentual de solubilidade da Goma do Cajueiro (GC) e Goma do Cajueiro modificada com Anidrido Propiônico (GCMAP).

Luna (2016) modificou por reação de acetilação a lasiodiplodana e verificou que foi adquirida característica hidrofóbica decorrente da inserção de grupos acetila e, por conseguinte diminuição do número de hidroxilas livres responsáveis pela hidrossolubilidade.

Gröndahl et al. (2003) ao estudar a glicocuronoxilana acetilada verificaram que quanto maior foi o grau de substituição acetil houve a diminuição da solubilidade em solventes polares, como por exemplo o clorofórmio e aumento da solubilidade em solventes apolares.

O resultado das modificações do presente trabalho foi semelhante quando comparados aos diferentes testes de solubilidade reportados na literatura, aos quais foram observados alterações provenientes nos polissacarídeos quando submetidos à reações químicas.

5.1.3. Difração de Raio X

A difratometria de Raios-X é uma técnica de análise estrutural importante para se determinar as mudanças de cristalinidade sofridas por materiais após processos de modificação química (ANDRADE e col., 2013). A natureza estrutural da (GC) e de seu derivado (GCMAP) foram determinados empregando a difração de raios-X.

O difratograma da GCMAP (Figura 11) apresenta um pico de difração 2θ em 20° , demonstrando o seu comportamento amorfo. Enquanto a GC (FIGURA 11) possui um difratograma representando com uma menor organização, apresentando um amplo de difração 2θ em 23° (CORDEIRO, 2015; OLIVEIRA; PAULA, 2014; SARAH, 2018). No difratograma apresentado foram evidenciados picos referentes às angulações em torno de 20 a 23° , assim como descrito por Cordeiro et al. (2015). Na literatura a incidência quanto ao percentual de cristalinidade da goma do cajueiro apresenta variações devido ao seu percentual amorfo ou cristalino, e estes são atribuídos ao processamento do polissacarídeo (ANDRADE et al.; 2013).

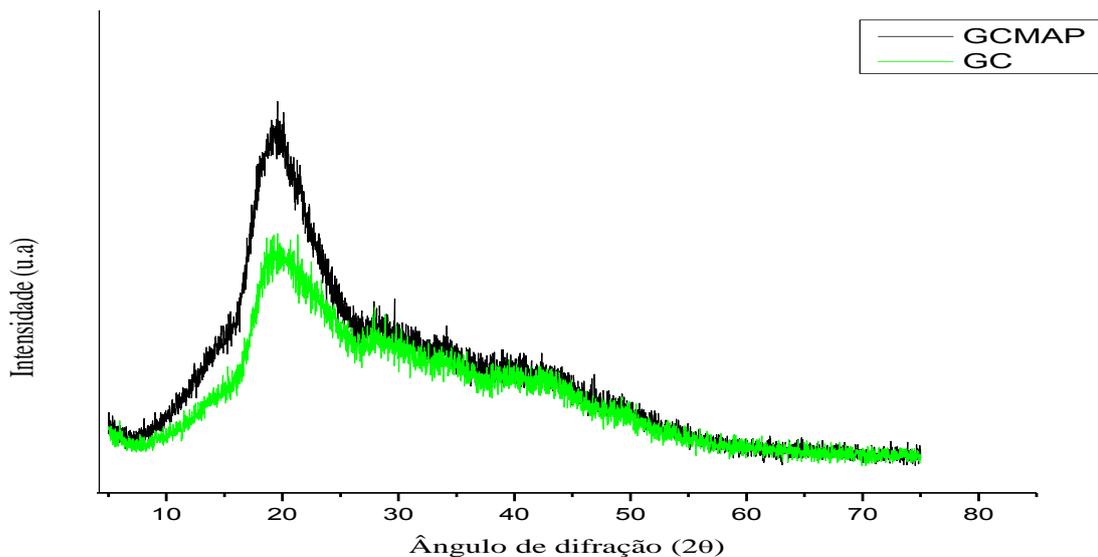


FIGURA 11: Difratograma da GC e GCMAP

O índice de cristalinidade (IC) estimado com base no software *deconvolution* foi de 40%, valor superior ao encontrado por Andrade (2012) 38% e inferior ao averiguado por Sarah (2018) sendo de 45%. A Variação do percentual amorfo da goma de cajueiro pode ser atribuídas a alterações na conformação molecular após o processamento do polímero (ANDRADE et al., 2013).

5.1.4 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

As propriedades físico-químicas da goma do cajueiro dependem também da sua massa molar. A massa molar numérica média (M_n), massa ponderal média (M_w) e o índice de polidispersão (IPD) foram determinadas através de um cromatógrafo de permeação em gel (GPC) CLWA-1, a temperatura de 25°C , utilizando-se THF (tetraidrofurano) como fase móvel, numa concentração de 10mg/mL estão expressas na TABELA 5, o resultado encontrado é semelhante aos reportados anteriormente em relação a goma do cajueiro e goma do cajueiro modificada com anidrido propiônico que variam entre $1,0 \times 10^4$ e $9,0 \times 10^5$ (PITOMBEIRA et al., 2001, RICHTER,

2018). Oliveira et al. (2014) encontraram massa molar de $1,74 \times 10^4$, similar a deste estudo, em goma do cajueiro extraída de *Anacardium occidentale* L. As colunas utilizadas foram as de poliestireno de 102, 104 e 105 nm e detector de índice de refração Waters 410. A FIGURA 12 mostra as curvas de GPC das amostras GC e GCMAP.

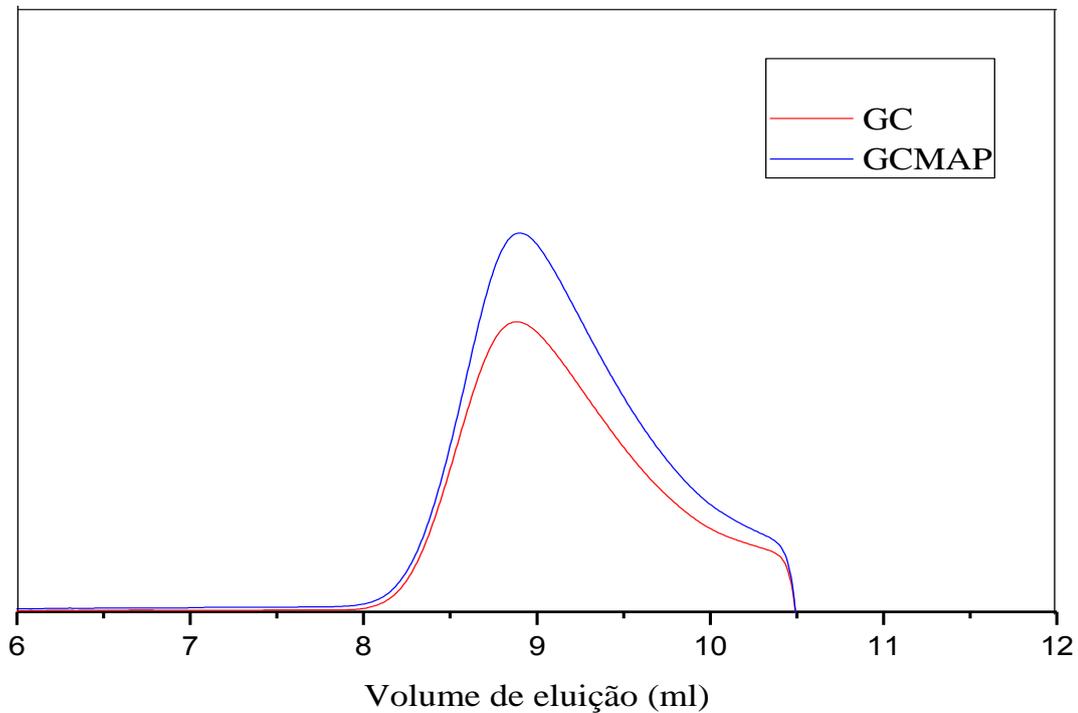


FIGURA 12 - Curvas de GPC para a goma do cajueiro (GC) e goma do cajueiro modificada com anidrido propiônico (GCMAP);

A Tabela 4 apresenta os resultados de massas molares média em número (Mn), massa ponderal média (Mw) e índice de polidispersão (IPD) para a sínteses da GCMAP na proporção 1:8, polímero/anidrido (m:v), empregado na síntese.

TABELA 4. Atribuições das principais bandas de absorção do espectro na região.

Amostra	Mn	Mw	IPD
GC	$4,00 \times 10^3$	$2,12 \times 10^4$	5,29
GCMAP	$4,04 \times 10^3$	$2,11 \times 10^4$	5,23

Diante o resultado da massa molar viscosimétrica, pode-se concluir que a goma do cajueiro apresenta baixo peso molecular (PM) (OLIVEIRA et al., 2014) próximos ao encontrado por PAULA e col., (1998) e por ARAUJO e col., (2012) $2,02 \times 10^4$ g/mol.

Os picos estão representados na FIGURA 12 e os resultados resumidos na TABELA 4. Para GC e GCMAP, um picos bem definidos foi gerado pelo detector de índice de refração. O pico corresponde da concentração molecular total, eluiu em 8,5 e 8,8 mL respectivamente, que correspondem a uma massa molar numérica média (M_n) de $4,00 \times 10^3$ e $4,04 \times 10^3$. ARAUJO e col., (2012) em estudo com a goma do cajueiro para a produção obteve curva monomodal de GPC para o CGCE e CGPI um volume de eluição de 9,97 e 9,98 mL, estando os valores obtidos no presente estudo próximos ao descrito pela literatura.

5.1.5 Análise elementar

A análise elementar é um método que tende a determinação dos percentuais de C, H e N, tendo como suas principais aplicações envolvimento com o estudo de amostras líquidas e sólidas, resultantes de sínteses orgânicas e constituintes de complexos, síntese de polímeros, amostras geológicas, ambientais e derivados de petróleo, entre outras (MARESTONI e col., 2013; LIMA, 2016).

Os dados de análise elementar expressos na TABELA 5, expressam os valores de obtidos de C, H, N da goma do cajueiro (GC) e seu derivado (GCMAP). Na qual pode ser verificado alterações significativas quanto as porcentagem dos elementos averiguados Carbono, Nitrogênio e Hidrogênio.

TABELA 5. Análise elementar de amostras da goma do cajueiro e goma do cajueiro modificada com anidrido propiônico

Amostra	% C	% H	% N
GC	36,5	6,8	0,06
GCMAP	36,6	6,7	0,11

Os teores de carbono e hidrogênio da goma do cajueiro não modificada e de seus derivados propionilados descritos na Tabela 5, seguem na razão de percentual de C/H da goma sem modificação sendo inferior à razão do % C do GCMAP, mas superior ao percentual de H do derivado modificado com uso do anidrido propiônico, uma vez que há a introdução dos grupos propil após a reação de modificação. Quanto maior a razão C/H, maior a quantidade de grupos propil adicionado (ARAUJO e col., 2012). Entretanto, é averiguado com base nessa relação, um baixo percentual de substituição do grupo de H inserido após a reação.

Oliveira (2017), em sua pesquisa com a goma do cajueiro modificada com anidrido ftálico, variando a proporção GC:anidrido em massa, de 1:2 a 1:5 e, determinando a razão C/H por meio de análise elementar e o grau de substituição por meio de titulação potenciométrica. Obteve um grau de substituição superior a razão C/H dos derivados acilados. Contudo, ao se comparar com o grau de substituição, observa-se uma linearidade, onde o padrão de substituição tende a aumentar com o acréscimo na proporção de GC-anidrido.

5.2. Atividade hemolítica

Testes para averiguação da biocompatibilidade foram realizados em concentrações equivalentes às utilizadas nos ensaios antimicrobianos. O ensaio de hemólise avalia a liberação de hemoglobina devido a danos nas membranas das hemácias. Nos derivados GCMAP o CH_{50} foi determinado na concentração de 2000 $\mu\text{g/mL}$ (FIGURA 13). Contudo, o derivado GCMAP se apresentou biocompatível, a rota com anidrido propiônico não interfere na hemólise (TEJERO et al., 2015).

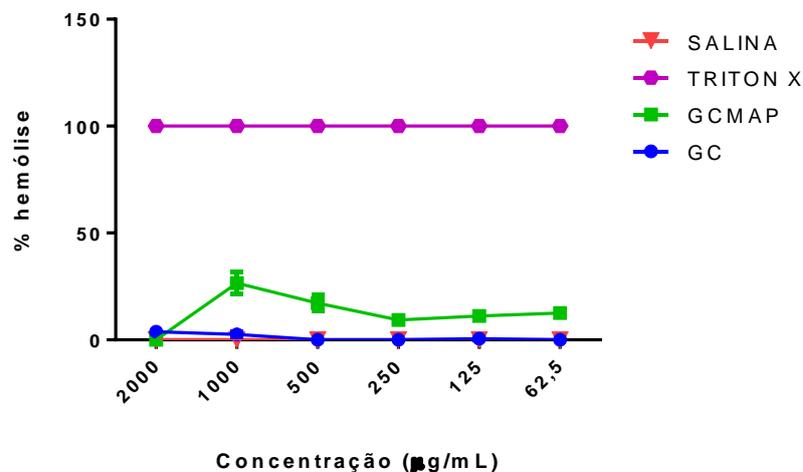


FIGURA 13. Gráfico de Concentração-Resposta de hemólise da GC e dos derivados GCMAP.

Os experimentos foram realizados em triplicata e empregado o Teste ANOVA e Tukey como post-test, sendo considerado os resultados com significância estatística quando observados $p \leq 0,05$.

5.3 Avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* - método do MTT

Para investigar o efeito citotóxico das amostras GC, GCMAP e NPGGC/ANFO-B na viabilidade celular da linhagens tumorais utilizadas, HCT-116 (carcinoma colorretal), NCI-H460 (carcinoma de pleura) e MRC-5 (fibroblasto normal humano), as células foram expostas a concentração única testadas por um tempo de 72 horas e a viabilidade foi mensurada através do ensaio de MTT e estão representados nas FIGURAS 14-A, B e C os resultados da concentração de inibição perante as linhagens testadas.

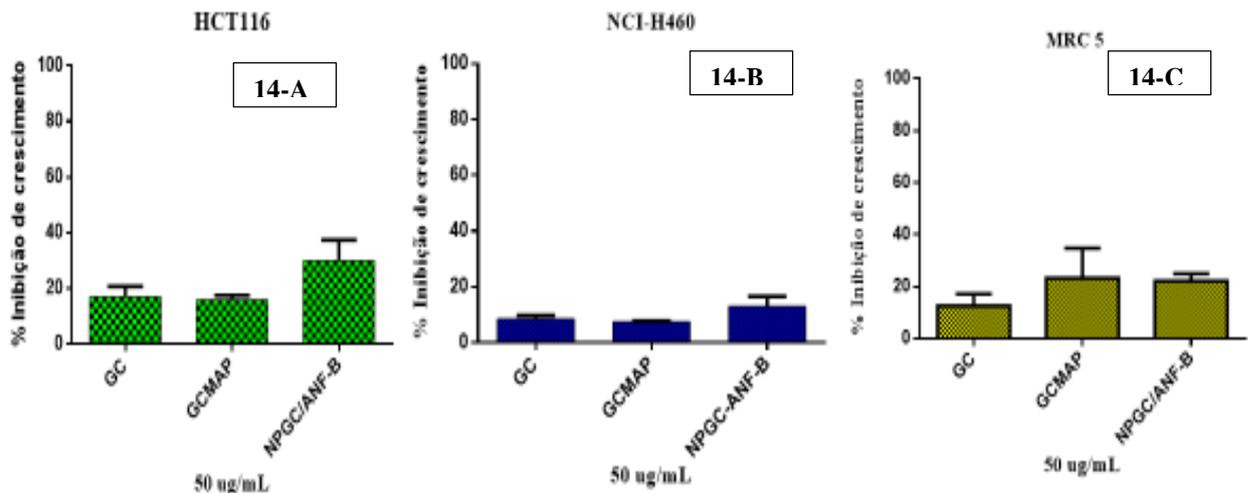


FIGURA 14 – A, B e C. Avaliação da atividade citotóxica das amostras na concentração única de 50 µg/mL frente as linhagens de células câncer de colo humano (HCT-116), de câncer pleuropulmonal (NCI-H460) e de células de fibroblastos (MRC-5) avaliados pelo ensaio do MTT após 72 horas de incubação.

Pode-se verificar na FIGURA 14 –A e B, que a NPGC/ANFO-B se sobressaiu perante as demais amostras, sendo capaz de reduzir as linhagem HCT-116 e NCI-H460 na concentração de 50 µg/mL. No entanto, para a linhagem de células de fibroblastos (MRC-5) o polissacarídeo mostrou-se mais promissor quando comparado a NPGC/ANFO-B (FIGURA 14 -C). Contudo, em nenhuma das linhagens as amostras apresentaram-se citotóxicas frente as linhagens testadas.

Os dados de atividade citotóxica apresentados na TABELA 6, expressam os valores de obtidos de GC, GCMAP, NPGC/ANFO-B. Na qual pode ser averiguado os percentuais quanto ao Percentual do Índice de Inibição Crescimento (%IC) e o desvio padrão (DP) perante as linhagens testadas.

TABELA 6 – Percentual de inibição do crescimento tumoral *in vitro* na concentração única frente a duas linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT.

MTT 72h	CONCENTRAÇÃO	HCT-116		NCI-H460		MRC-5	
		% IC	DP	% IC	DP	% IC	DP
GC	50µg/mL	16,98	3,70	8,50	1,26	12,54	4,61
GCMAP	50µg/mL	15,99	1,50	7,52	0,37	23,22	11,59
NPGC/ANFO-B	1mg/mL	29,97	7,38	13,11	3,48	22,13	2,79

IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão.

Os experimentos foram analisados segundo a média \pm desvio padrão da média (DPM) da porcentagem de inibição do crescimento celular usando o programa *GraphPad Prism* a partir de experimento em triplicata.

5.4 Avaliação da atividade antibacteriana *in vitro*

Os resultados obtidos na avaliação antimicrobiana dos biomateriais estão contidos na Tabela 7. A GC natural não inibiu o crescimento bacteriano nas concentrações testadas neste estudo (Campos e col., 2012).

TABELA 7: Dados da concentração inibitória mínima para bactérias

	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
GC (2000 a 62,5 µg/mL)	Nd	Nd
GCMAP (2000 a 62,5 µg/mL)	Nd	Nd

Nd = sem valores de inibição nessa concentração

Os experimentos foram realizados em triplicata e empregado o Teste ANOVA e Tukey como post-test, sendo considerado os resultados com significância estatística quando observados $p \leq 0,05$.

5.5 Caracterização das Nanopartículas

As nanopartículas apresentam a capacidade de atuarem em sistemas de entrega de ativos de modo eficaz, tal ação está atribuída ao tamanho das partículas, a carga superficial, alterações na superfície e nível de hidrofobicidade. Contudo, dentre essas características o tamanho e sua

distribuição são fatores cruciais para determinação da interação com a membrana celular e permeação do fármaco por meio das barreiras fisiológicas (ZAMPIERE, 2009). A difusão passiva por meio das células epiteliais por nanopartículas maiores que 1000 nanômetros apresentam ineficiência de permeação quando comparadas a nanopartículas menores (EL-NAGGAR et al., 2011).

As propriedades físico-químicas das partículas estão diretamente ligadas a biodistribuição, dentre elas ressalta-se o tamanho. Sendo este fator, determinante ao sitio alvo de entrega, influenciando o carregamento e a liberação das moléculas (SINGH; LILLARD, 2009). Nesse contexto, se faz necessário conhecer o diâmetro da partículas e seu índice de polidispersão, por incidirem quanto a estabilidade do sistema e estarem atreladas a uma distribuição monodispersa em um faixa de tamanho estreita (MAGENHEIM; BENITA, 1991; WU; ZHANG; WATANABE, 2011). Para formulações destinadas à aplicação tópica o tamanho ideal esperado de uma nanopartícula, seja inferior a 600 nm (VERMA et al., 2016). As Nanopartículas poliméricas (NP's) obtidas, foram caracterizadas quanto ao tamanho e índice de polidispersão (PDI) por DLS.

Os espectros de UV-vis das nanopartículas à partir do polissacarídeo modificado com anidrido propiônico (GCMAP) com e sem a inclusão do ativo (ANFO-B) estão apresentados nas Figura 15. Nota-se que, tanto para a NPGC absorção verificada foi de 0,555 no comprimento de 257,50 nm.

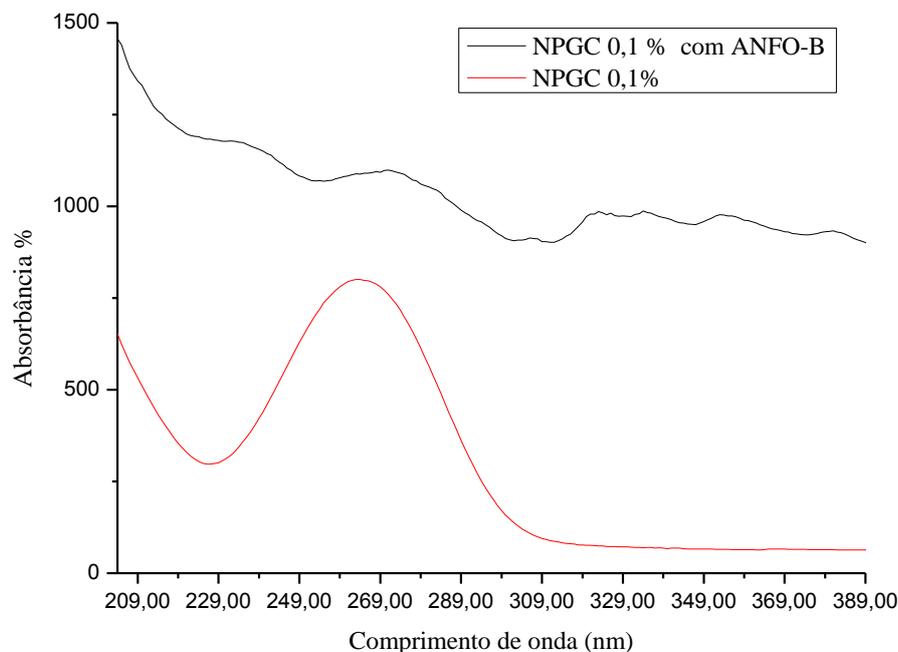


FIGURA 15: Espectros de Uv-vis evidenciando a formação de bandas das nanopartículas produzidas com o polissacarídeo do cajeiro modificado (NPGC) a 0,1% e das nanopartículas produzidas com os polissacarídeos do cajeiro a 0,1% com Anfotericina B (ANFO-B).

Os espectros de Uv-vis das nanopartículas poliméricas NPGC 0,1% incorporadas com os ativos são mostrados na Figura 15. As NPGC com ANFO-B apresentaram absorção 0,882, 0,140, 0,500 e 0,103 no comprimento de 264,61, 319,59, 352,41 e 382,22 nm respectivamente.

Em nanoemulsões carregadas com Anfotericina-B Caldeira (2011) verificou a presença de picos de absorção nas regiões em torno de 410, 388 e 365 nm. Essas bandas são típicas da AmB na forma monomérica. Com base nos dados descritos na presente pesquisa foram obtidos valores próximos ao descrito, esse descolamento infere-se a inserção na matriz polimérica.

O parâmetro utilizado para avaliar a distribuição do tamanho é o índice de polidispersão (*Polydispersity Index* - PDI), através deste é possível obter informações quanto ao grau de homogeneidade. Os valores de PDI são resultantes da amostras com uma variedade quanto ao tamanho de suas partículas, já em amostras de tamanho uniforme são averiguados valores menores de PDI ao qual estão relacionados a um sistema monodisperso e de maior estabilidade (MASARUDIN et al., 2015). A nanopartícula NPGC obteve um valor de PDI inferior a 0,3 (TABELA 8), o que indica uniformidade de tamanho das partículas no sistema. Estes resultados são corroborados por Moura (2009) que sintetizou nanopartículas poliméricas para a veiculação de fármacos no quais os tamanhos foram semelhantes aos obtidos em nosso estudo. Conforme, Rao e Geckeler (2011), a síntese pelo método de diálise possibilita às nanopartículas geradas, uma exibição bem definida quanto ao tamanho apresentado, se caracterizam por apresentarem uma estreita distribuição, além de se comporem mais rapidamente, o que tende a favorecer a uniformidade no tamanho.

Desse modo, é importante conhecer o diâmetro das partículas e a sua distribuição. A análise do tamanho das nanopartículas sintetizadas no presente trabalho estão descritos na Tabela 8 que mostram que as NPGCMAP apresentou dimensão nanométrica e índice de polidispersão monodispersa, sendo 367,9 nm. Contudo, para a nanopartícula NPGC/ANFO-B foram obtidos os dados quanto ao tamanho 690,6 (nm).

TABELA 8. Distribuição de tamanho, PDI e Potencial Zeta das Nanopartículas da goma do cajueiro (NPGC) e (NPGC-ANFO B)

Amostras	Tamanho (nm)	PDI	ζ (mV)
	Média	Média	Média
NPGCMAP	367,9	0,182	-30,3
NPGCMAP/ANFO B	690,6	0,426	-28,4

PDI: Índice de polidispersão

ζ: Potencial Zeta

Fonte: A autoria própria

Com relação à distribuição de tamanho observou-se uma distribuição unimodal para as NPGC. Para as nanopartículas NPGC/ANFO-B foram obtidos os dados inerentes quanto ao tamanho e índice de polidispersão de 0,428 e -28,4 mV. DE MOURA (2009) em seu estudo na formulação de nanopartículas à base de goma do cajueiro modificada com anidrido propriônico observou um tamanho de 142 nm, o que difere do encontrado no nosso estudo, porém tal fato pode ser atrelado ao uso do reticulante epicloridina durante a reação.

6. CONCLUSÕES

Os resultados mostram que o polissacarídeo obtido da cajueiro pode ser modificado por reação de esterificação com anidrido propiônico, o que lhes conferiu uma redução de hidrofiliabilidade. Como visto no teste de solubilidade quando compara a GC com GCMAP.

Os resultados obtidos das análises de caracterização da celulose modificada com anidrido propiônico realizadas através de FT-IR e DRX revelaram que ocorreu modificação na estrutura da goma do cajueiro, por meio da averiguação de grupos funcionais (carbonila C=O) identificados após a análise do infravermelho, e pelo deslocamento do perfil amorfo na estrutura do polímero.

Na análise elementar foi determinado os percentuais constituintes do polímero modificado (GCMAP) em contrapartida com o material de origem (GC), que houve mudanças dos percentuais constituintes. Pela Cromatografia de Permeação em Gel notou-se o deslocamento do pico de eluição após a modificação. E alteração da massa molar e massa ponderal média

Os derivados resultantes são biomateriais candidatos a aplicações biomédicas, que as concentrações nos quais podem ocasiona hemólise foram averiguadas acima de 2000 µg/mL.

As Nanopartículas poliméricas (NP's) obtidas por meio GCMAP proporcionou a formulação, apresentando tamanho e distribuição unimodal, sendo suscetíveis a incorporação do fármaco Anfotericina B, mostrando promissoras para o carreamento do mesmo.

O GCMAP não mostrou-se eficaz quanto ao teste antibacteriano perante as linhagens testada. Na averiguação do efeito citotóxico das amostras GC, GCMAP e NPGC/ANFO-B na viabilidade celular da linhagens tumorais utilizadas, HCT-116 (carcinoma colorretal), NCI-H460 (carcinoma de pleura) e MRC-5 (fibroblasto normal humano), as células foram expostas a concentração única testadas por um tempo de 72 horas e a viabilidade foi mensurada através do ensaio de MTT, não apresentaram efeito citotóxico na concentração de 50 µg/mL para o GC e GCMAP e 1 µg/mL NPGC/ANFO-B.

REFERÊNCIAS

AHMAD, S. I., MAZUMDAR, N., KUMAR, S. Functionalization of natural gum: An effective method to prepare iodine complex. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 1, p. 497-502, 2013.

ALBINANTE, Sandra Regina; PACHECO, E. B. A. V.; VISCONTE, Leila Lea Yuan. Revisão dos tratamentos químicos da fibra natural para mistura com poliolefinas. **Química Nova**, v. 36, n. 1, p. 114-122, 2013.

ALEXIS, F.; PRIDGEN, E.; MOLNAR, L. K.; FAROKHZAD, O. C. Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles. *Molecular Pharmaceutics*, v. 5, p. 505-515, 2008.

ARNOTT, Struther; HUKINS, DWL Refinamento da estrutura do DNA-B e implicações para a análise de dados de difração de raios X de fibras de biopolímeros. **Journal of molecular biology**, v. 81, n. 2, p. 93-105, 1973.

ANDRADE, Kelita Carlos Silva et al. Avaliação de propriedades químicas e físicas da goma de cajueiro processada por extrusão termoplástica. 2012.

ANDRADE, K. C. S.; CARVALHO, C. W. P. DE; TAKEITI, C. Y.; AZEREDO, H. M. C. C.; CORRÊA, J. S.; CALDAS, C. M. Goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*): avaliação das modificações químicas e físicas por extrusão termoplástica. **Polímeros**, v. 23, n. 5, p. 667-671, 2013.

ANTUNES, ADELAIDE MARIA DE SOUZA. **Setores da indústria química orgânica**. Editora E-papers, 2007.

ARCANJO, D. D. R. et al. Phytochemical screening and evaluation of cytotoxic, antimicrobial and cardiovascular effects of *Gomphrena globosa* L. (Amaranthaceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 10, p. 2006–2010, 2011.

AVACHAT, A. M., DASH, R. R., SHROTRIYA, S.N. Recent investigations of plant based natural gums, mucilages and resins in novel drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, v. 45, p. 86–99, 2011.

AZEVEDO, M. M. M. Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. Monografia. Faculdade de Química, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2002.

BARBOZA, Ana Cláudia Rueda Nery. Liberação sustentada do antisséptico clorexidina em micropartículas de quitosana e alginato. 2013. 177 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP.

BEMILLER, J. N.; HUBER, K. C. Carboidratos. In: DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L.; FENNEMA, O. R. *Química de Alimentos de Fennema*. Porto Alegre: Artmed, 4th ed., 2010.

BERGAMASCHI, K. B. Capacidade antioxidante e composição química de resíduos vegetais visando seu aproveitamento. 2010. 96 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, São Paulo, 2010.

- BERRIDGE, M. V., TAN, A. S., McCOY, K. D., WANG, R. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts. *Biochemica*, 4: 14-19, 1996.
- BEJENARIU, B., POPA, M., DULONG, V., PICTON, L., & LE CERF, D. *Polymer Bulletin*, 2009, 62, 525–538.
- BIRD, K. T. Agar production and quality from *Gracilaria* sp. Strain G-16: Effects of Environmental factors. ***Botanica Marina***, v. 31, p. 33-39, 1988.
- CALDEIRA, Leila Rodrigues. Nanoemulsões carregadas com anfotericina B para o tratamento das leishmanioses: uma nova abordagem. 2011.
- CALEGARI, Eliana Paula. Estudo da aplicação de compósitos biodegradáveis à base de biopolímero e fibras de curauá no design de produto. 2013.
- CAMPOS, D. A., RIBEIRO, A. C., COSTA, E. M., FERNANDES, J. C., TAVARIA, F. K., ARARUNA, F. B., EIRAS, C., EATON, P., LEITE, J. R. S. A., & PINTADO, M. M. Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy imaging of the action mechanism of cashew tree gum. ***Carbohydrate polymers***, 90, 270–274, 2012.
- CARVALHO, P. E. R. Espécies arbóreas brasileiras. Colombo: Embrapa-CNPQ; Brasília, D.F.: Embrapa-SPI, 2003. 1039p.
- CARIGNATTO, C. R. R. Aspectos nutricionais na produção e qualidade da goma xantana produzida por *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*. 2012.
- CASTELLANI, O.; GUILBERT, D.; AL-ASSAF, S.; AXELOS, M.; PHILLIPS, G. O.; ANTON, M. Hydrocolloids with emulsifying capacity. Part 1 – Emulsifying properties and interfacial characteristics of conventional (*Acacia senegal* (L.) Willd. Var. *Senegal*) and matured (*Acacia* (sen) SUPER GUM™) *Acacia senegal*. ***Food Hydrocolloids***, v. 24, p. 193-199, 2010.
- CHI, H., et al., *Effect of acetylation on the properties of corn starch*. *Food Chemistry*, 2008. **106**: p. 923-928.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 21st informational supplement (M100–S22). Wayne, PA: CLSI; 2012.
- CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina. 108f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil 2015.
- CUNHA, P.; MACIEL, J.S.; SIERAKOWSKI, M.R.; PAULA, R.C.M.; FEITOSA, J.P.A. Oxidation of cashew tree gum exudate polysaccharide with TEMPO reagent. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 85-92, 2007.
- CRAIGIE, J.S.; LEIGH, C. **In Handbook of Phycological Methods. Physiological and Biochemical Methods**.v. 2, Ed. *Cambridge University Press*, p. 109-131, 1978.

DA CUNHA, P. L. R.; DE PAULA, C. M. e FEITOSA, J. P. A. Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: Uma nova oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Química Nova**, v.32 n.3p 649 -660, 2009.

DE ARAUJO, Simone, et al. **Aplicações Farmacológicas e Tecnológicas da Goma do Cajueiro (*Anacardium Occidentale L.*)** – um Produto Obtido da Flora Brasileira. *Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias*, 2018.

DE MOURA, Raquel Evangelista. **Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos**. 2009.

DELGADO, J.M.F. **Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa. 117f.** Dissertação (Mestrado em Tecnologia Biomédica). Escola Superior de Tecnologia e Gestão Instituto Politécnico de Bragança. Dez, 2013.

DIAS, Sávia Francisca Lopes et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethyl amine. **Carbohydrate polymers**, v. 143, p. 254-261, 2016.

DIMER, Frantiescoli Anversa et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. **Química nova. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 1978-. Vol. 36, n. 10,(2013), p. 1520-1526**, 2013.

Elnaggar, Y. S., El-Massik, M. A. & Abdallah, O. Y., Fabrication, appraisal, and transdermal permeation of sildenafil citrate-loaded nanostructured lipid carriers versus solid lipid nanoparticles, *International Journal of Nanomedicine*, 6: 3195 - 3205,2011.

FARAJI, A. H.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorgan. Med. Chem.*, v.17, p. 2950-2962, 2009.

FEITOSA, P.L.R.d. C.R.C.M.d.P.e.J.P.A., Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. *Química Nova*, 2009. 32: p. 649-660

FERRARIO, M.; SAR, E. **Macroalgas de interes econômico. Cultivo, manejo, industrialización.** Editorial de La Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Argentina. 296p. 1996.

FERREIRA, Joana Dias. **Crescimento, extração e caracterização de polissacarídeos e determinação da atividade antioxidante em *Pectodictyon cubicum* Taft ACOI 1651.** 2015. Dissertação de Mestrado.

GAMAL-ELDEEN, A.M.; AMER, H.; HELMY, W. A.; TALAAT, R. M.; RAGAB, H. Chemically-modified polysaccharide extract derived from *Leucaena leucocephala* alters Raw 264.7 murine macrophage functions. **Int. J. Immunoph.**, 7, 871-878, 2007.

GASHUA, I. B.; WILLIAMS, P. A.; BALDWIN, T. C. Molecular characteristics, association and interfacial properties of gum Arabic harvested from both *Acacia senegal* and *Acacia seyal*. **Food Hydrocolloids**, v. 61, p. 514-522, 2016.

- GERESH, S., DAWADI, R.P. e ARAD, S.M. Chemical modifications of biopolymers: quaternization of the extracellular polysaccharide of the red microalga *Porphyridium* sp. **Carbohydrate Polymers**, v. 63, p.74-80, 2000.
- GIÃO, M. S.; GONZÁLEZ- SANJOSÉ, M. L.; RIVERO- PÉREZ, M. D.; PEREIRA, C. I.; PINTADO, M. E.; MALCATA, F. X. Infusions of Portuguese medicinal plants: Dependence of final antioxidant capacity and phenol content on extraction features. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 87, n. 14, p. 2638-2647, 2007.
- GRESSLER, V., YOKOYA, N.S., FUJII, M.T., COLEPICOLO, P., MANCINI FILHO, J. and TORRES, R.P. Lipid, Fatty Acid, Protein, Amino Acid and Ash Contents in Four Brazilian Red Algae Species. **Food Chemistry**, v.120, p.585-590, 2010.
- GRÖNDAHL, Maria; TELEMAN, Anita; GATENHOLM, Paul. Efeito da acetilação sobre as propriedades materiais do glucuronoxilano da madeira de álamo tremedor. **Polímeros de carboidratos** , v. 52, n. 4, p. 359-366, 2003.
- GUPTA, R. B.; KOMPPELLA, U. B. Nanoparticles Technology for Drug Delivery. Taylor & Francis. New York, v. 159, 2006.
- GUANGZHI ZHANGA, K.H., XUE JIANGA, Dan Huanga, Yiqi Yanga, Acetylation of rice straw for thermoplastic applications. **Carbohydrate Polymer**, 2013. 96: p. 218– 226.
- HOLMBERG, K.; JÔNSSON, BO.; KRONBERG, BENGT.; LINDMAN, BJÖRN. Surfactants and polymers in aqueous solution. ISBN: 0 -471-49883-1. 2002.
- KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids Surf.**, B, v. 75, p. 1-18, 2010.
- LANEUVILLE, S. I.; TURGEON, S. L.; PAQUIN, P. Changes in the physical properties of xanthan gum induced by a dynamic high-pressure treatment. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 2327-2336, 2013.
- LEAL, M.C.B.M. Extração, caracterização e modificação Química da goma de *Anadenanthera macrocarpa*. 45f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Goiás. Goiania, 2014.
- LEACH, H.W., L.D. MCCOWEN, and T.J. SCHOCH, *Structure of the starch granule. I. Swelling and solubility patterns of various starches*. Cereal Chemistry, 1959. **36**: p. 534-544.
- LEÓDIDO, Ana Carolina Machado et al. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE POLISSACARÍDEOS COM ATIVIDADE ANTIDIARREICA/EXPLORATION TECHNOLOGY OF POLYSACCHARIDES WITH ANTIDIARRHEAL ACTIVITY. **Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias**, v. 7, n. 1, p. 3655-3668, 2017.
- LI, H., et al., *Photocrosslinkable tissue adhesive based on dextran*. Carbohydrate Polymers, 2011. **86**: p. 1578-1585.
- Li, Hua-Bin., Cheng, Ka-Wing., Wong, Chin-Chun., Fan, King-Wai., Chen, F. & Jiang,

Y. Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. **Food Chemistry**, 102: 771-776, 2007.

LIMA, R. S. N.; LIMA, J. R.; SALIS, C. R.; MOREIRA, R. A. Cashew-tree (*Anacardium occidentale* L.) exudate gum: a novel bioligand tool. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 35, p. 45-53, 2002.

LIMA, L.I. (2016). Development of a self-emulsified nanoformulation containing epiisopiloturina alkaloid to improve its plasma bioavailability after oral administration. Dissertation (Masters in Nanoscience and Nanotechnology) – Institute of Biology, University of Brasília. Brasília – DF: UnB, 2016.

LIMA, Ramoni Renan Silva de. **Síntese e aplicação de aditivos provenientes de material lignocelulósico residual em fluidos de perfuração de poços de petróleo**. 2016.

LINDNER, G da R. (2014). Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas contendo Resveratrol e avaliação da ação neuroprotetora sobre um modelo experimental de doença de Parkinson / Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração em Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia – Guarapuava, 2014, 125 f., 2014.

LIU, Z. et al. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 15, p. 1650-1662, 2008.

LIU, S., ZHANG, Z., ZHOU, S., & JIAO, Y. (2010). Hydrophobic modifications of cationic polymers for gene delivery. **Progress in Polymer Science**, 35, 1144–1162.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação de plantas arbóreas do Brasil. 4.ed. Nova Odessa: Plantarum, 2002. 290p

LUNA, Sánchez et al. **Acetilação do exopolissacarídeo (1→6)-β-D-glucana (*Iasiodiplodana*): derivatização química e caracterização**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

LUO, D., SANG, L., Wang, X., Xu, S. LI, X. (2011). Low temperature, pH-triggered synthesis of collagen-chitosan-hydroxyapatite nanocomposites as potential bone grafting substitutes. **Materials Letters**, 65, 2395-2397.

MAGENHEIM, B.; BENITA, S. Nanoparticle characterization: a comprehensive physicochemical approach. **STP Pharma Sciences**, v. 1, n. 4, p. 221-241, 1991.

MAINARDES, R. M., GREMIÃO, M. P. D., BRUNETTI, I. L., DA FONSECA, L. M., KHALIL, N. M. Zidovudine-loaded PLA and PLA-PEG blend nanoparticles: Influence of polymer type on phagocytic uptake by polymorphonuclear cells. **J. Pharm. Sci.**, v. 98, p. 257-267, 2009

MARANI, Mariela Mirta et al. Characterization and Biological Activities of Ocellatin Peptides from the Skin Secretion of the Frog *Leptodactylus pustulatus*. **Journal Of Natural Products**, v. 78, n. 7, p.1495-1504, jun. 2015.

- MARCELINO, Marcela Magalhães; DE MELO, Sílvio Alexandre Beisl Vieira; TORRES, Ednildo Andrade. Caracterização da biomassa da casca de coco para obtenção de energia. **Bahia Análise & Dados**, v. 27, n. 1, p. 336-355, 2018.
- MARCATO, P. D.; DURÁN, N.; New aspects of nanopharmaceutical delivery systems. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 8, 1-14, 2008.
- MARCATO, P. D. Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. **Revista Eletrônica de farmácia**, v. 6, n. 2, 2009.
- MARESTONI, Luiz Diego et al. Polímeros impressos com íons: fundamentos, estratégias de preparo e aplicações em química analítica. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 36, n. 8, p. 1194-1207, 2013.
- MASARUDIN, Mas Jaffri et al. Factors determining the stability, size distribution, and cellular accumulation of small, monodisperse chitosan nanoparticles as candidate vectors for anticancer drug delivery: application to the passive encapsulation of [14C]-doxorubicin. **Nanotechnology, science and applications**, v. 8, p. 67, 2015.
- MATTA JUNIOR, Manoel Divino da. **Caracterização de biofilmes obtidos a partir de amido de ervilha (*Pisum sativum*) associado à goma xantana e glicerol**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- MEDEIROS, K. A. D. (2011). Desenvolvimento e testes in vitro de nanopartículas de quitosana para liberação controlada de peptídeos antitumorais.
- MOCAUNA, G., NICHIFORA, M., PICTONB, L., JAUDET, E. A., & CERF, D. E. Preparation and characterization of anionic pullulan thermoassociative nanoparticles for drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, 111, 892–900.2014.
- MOURA, R. E. Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos. 2009. 81f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências. Depto. De Química Orgânica e Inorgânica, Fortaleza.
- MOURÃO, P. A. S (2004). Use of sulfated fucans as anticoagulant and antithrombotic agents: future perspectives. **Current Pharmaceutical Design**, 10: 967-981.
- MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 65: 55-63, 1983.
- MATOS, R. A., CORDEIRO, T. S., SAMAD, R. E., SICCHIERI, L. E., JÚNIOR, N. V. D., e COURROL, L. C. Synthesis of silver nanoparticles using agar–agar water solution and femto second pulse laser irradiation. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects**, v. 423, p.58– 62, 2013.
- MIYAMOTO, K.; TSUJI, K.; NAKAMURA, T.; KOMAI, T. Preparation of carboxymethyl-gellan. *Carbohydrate polymers*. 30,161-164, 1996.

MOCANU, G., NICHIFORA, M., PICTONB, L., JAUDET, E. A., e CERF, D. E. Preparation and characterization of anionic pullulan thermo associative nanoparticles for drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v.111, p. 92–900, 2014.

Mohamed, M. M., & Abd El-Hai. Catalytic polymerization of *N, N*-diethanol acrylamide with phthalic anhydride in the presence of H-mordenite and Fe-mordenite zeolites, **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 211, 199-208, 2004.

NUSSINOVITCH, A. Plant gum exudates of the world. Boca Raton: CRC Press, 2010.

NUSSINOVITCH, A. Exudate gums. In: **Hydrocolloid applications: gum technology in the food and other industries**. London: Blackie Academic & Professional, 345 p., 1997.

OLIVEIRA, A. C. DE J. Goma de cajueiro fitalada para aplicações como biomaterial no desenvolvimento de nanopartículas: metálicas e poliméricas goma de cajueiro fitalada para aplicações como biomaterial no desenvolvimento de nanopartículas: metálicas e poliméricas. 2017. Dissertação. Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2017.

OLIVEIRA, E. F.; PAULA, H. C. B.; PAULA, R. C. M. Alginate/cashew gum nanoparticles for essential oil encapsulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 113, p. 146– 151, 2014.

OLIVEIRA, S. A. Dextrana: revisão sobre uso e possíveis aplicações industriais. 2013.

OLIVEIRA, M.A. Modificação química da goma do angico *Anadenanthera macrocarpa* Benth): utilização como adsorvente de Metais pesado. 189f.Dissertação(Mestrado)- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

OLIVEIRA, Egléubia Andrade de; LABRA, Maria Eliana; BERMUDEZ, Jorge. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 2379-2389, 2006.

OLIVEIRA, E.C., HORTA P.A., AMANCIO C.E. & SANT·ANNA, C.L. **Algas e angiospermas marinhas bênticas do litoral brasileiro: diversidade, exploração e conservação. In Avaliação e ações prioritárias para a conservação da biodiversidade das zonas costeira e marinha.** (Ministério do Meio Ambiente, ed.). Brasília, 2002.

OLIVEIRA, E. C.; OSTERLUND, K.; MTOLERA, M. **Marine Plants of Tanzania**. 1. ed. Stockholm: Stockholm University, v. 2, p. 267, 2005.

OLIVEIRA, E. C. Perspectivas da exploração de algas marinhas no Brasil. **Jornal Brasileiro de Ciências**, Sao Paulo, v. 1, n. 1, p. 15-16, 1981.

PANTELOGLOU, A. G.; BELL, A. E.; MA, F. Effect of high-hydrostatic pressure and pH on the rheological properties of gum arabic. **Food Chemistry**, v. 122, p. 972-979, 2010.

PAULA, Jakeline Fernandes Cunha de. **As várias faces do Brasil: a imagem do caju em Macunaíma**. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G S., VYVYAN, J.M. Introduction to spectroscopy. (4th ed).Canada: Cengage Learning (chapter 2), 2001.

PEREIRA, Andréia Mara et al. Bioprospecção e conhecimentos tradicionais: uma proposta institucional para sua gestão no Brasil. 2013.

PINHEIRO, Malone Santos et al. Desenvolvimento, caracterização e efeito antimicrobiano e cicatrizante de membranas de bionanocompósito xantana: prata em modelo suíno. 2013.

PINHEIRO, W. M. Elaboração de sistema sinérgico visando aplicações em nanobiotecnologia, baseado em microesferas de polímeros naturais contendo berberina e nanopartículas de ouro associada a doxorrubicina. 2016.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa CK; MORAES, Ângela M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

PORTO, B. C.; CRISTIANINI, M. Revista pretendida: Innovative Food Science & Emerging Technologies. **BRUNA CASTRO PORTO**, p. 15, 2018.

PORTO, B. C.; AUGUSTO, P. E. D.; CRISTIANINI, M. A comparative study between technological properties of cashew tree gum and arabic gum. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 23, p. 392-399, 2015.

PICTON, L. MOCANU, G.; MIHAI, D.; CARPOV, A.; MULLERA, G. Chemically modified exopolysaccharide pullulans: physico-chemical characteristics of ionic derivatives. **Carbohydr. Polym.**, 28, 131-136, 1995.

PITOMBEIRA, N. A. O., VERAS NETO, J. G., Silva, D. A., FEITOSA, J. P A., PAULA, H. C. B., & DE PAULA, R. C. M. (2015). Self-assembled nanoparticles of acetyled cashew gum: Characterization and evaluation as potential drug carrier. **Carbohydrate Polymers**, (6)117, 610–615.

PRADO, Lucas Bessa et al. Avaliação da atividade anticoagulante e antitrombótica de enoxaparina encapsulada em nanopartículas em modelo de trombose venosa profunda em ratos. 2013.

PRASAD, K., MEENA, R & SIDDHANTA, A. K. (2006). Microwave induced rapid one-pot synthesis of κ -carrageenan-g-PMMA copolymer by potassium persulphate initiating system. **Journal of Applied Polymer Science**, 101, 161–166.

PRASHANT, M.R. S.; PARVATHY, K.S.; SUSHEELAMMA, N. S.; PRASHANT, K. V. H; THARANATHAN, R. N.; CHA, A. e ANILKUMAR, G. Galactomannan esters- A simple, coast-effective method of prepration and characterization. **Food Hydrocolloids**, v.20, p.1198-1205, 2006.

PRETSCH, E., BUHLMANN. P., & BADERTSCHER. M. Structure Determination of Organic Compounds.(4 th ed).USA: Minneapolis (chapter 9),2008.

PIETRZYK, S., et al., *Effect of the oxidation level of corn starch and its acetylation and physicochemical and rheological properties*. Journal of Food Engineering, 2014. **120**: p. 50-56.

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

RAO, J. P.; GECKELER, K. E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and sizecontrol parameters. *Prog. Polym. Sci.*, v. 36, p. 887-913, 2011.

LI, HUA-BIN., CHENG, KA-WING., WONG, CHIN-CHUN., FAN, KING-WAI., CHEN, F. & JIANG, Y. (2007). Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of diferente fractions of selected microalgae. **Food Chemistry**, 102: 771-776.

RAMALHO, Ízola Morais de Medeiros. **Microemulsão contendo Crisina com potencial ação antinociceptiva**. 2018. Dissertação de Mestrado. Brasil.

RAMALHO, Izola Morais de Medeiros. Biopolímero da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) como potencial excipiente farmacêutico. 2014.

RIBEIRO, A. J.; SOUZA, F. R. L.; BEZERRA, J. M. N. A.; OLIVEIRA, C.; NADVORNY, D.; SOARES, M. F. L. R.; NUNES, L. C. C.; SILVA-FILHO, E. C.; VEIGA, F.; SOBRINHO, J. L. S. Gums' based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 147, p. 188-200, 2016.

SILVA, A. R. P. D. (2008). Estudo das propriedades bioquímicas de sistemas poliméricos arborescentes PGLD-AAS para o tratamento do câncer, 2008.

RINAUDO, M. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. **Polymer International**, v.57, p. 397-430, 2008.

RODRIGUES, J. A. **Obtenção de nanopartículas poliméricas a base da goma do cajueiro acetilada para incorporação de epiisopiloturina**. 2016. 60f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Piauí, Piauí.

RODRIGUES, J. F.; PAULA, R. C. M. de; COSTA, S. M.O. Métodos de isolamento de gomas naturais: comparação através da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 3, n. 1, p. 31-36, 2013.

RODRIGUES, J. F., PAULA, R. C. M., & COSTA, S. M. O. Métodos de isolamento de gomas naturais: comparação através da goma do cajueiro (*Anacardium Occidentale* L.). **Polímeros Ciência e Tecnologia**, 3(1), 31-36, 1993.

ROCHA, I. P. Aquicultura: um excelente negócio. **Revista Brasileira de Agropecuária**. São Paulo. Ano 1, n. 11, p. 6–12, 2004.

ROWELL, R.M. Chemical Modification of wood.: A review. Commonwealth Forestry Bureal, **Oxford, England**, vol.6, n. 12.p.363-382, 1983., G. Galactomannan esters- A simple, cost-effective method of preparation and characterization. *Food Hydrocolloids*. v.20.p.1198-1205.2006.

ROWELL, R.M. Chemical Modification of wood: A review. Common wealth Forestry Bureal, **Oxford**, vol.6, n. 12.p.363-382, 1983.

- SAHARIAH, P., BENEDIKTSSDÓTTIR, B. E., HJÁLMARSDÓTTIR, M. Á, SIGURJONSSON, O. E., SÓRENSEN, K. K., THYGESEN, M. B., JENSEN, K. J., MÁSSON, M. (2015). Impact of Chain Length on Antibacterial Activity and Hemocompatibility of Quaternary N- Alkyl and N,N- Dialkyl Chitosan Derivatives. *Biomacromolecules*, 16, 1449–1460.
- SANTAYANON, R.; WOOTHIK ANOKKHAN, J. Modification of cassava starch by using propionic anhydride and properties of the starch-blended polyester polyurethane. *Carbohydrate Polymers*, v. 51, n. 1, p. 17-24, 2003.
- SANTOS, Glaucia Cristina Mello. **Desenvolvimento de culturas tridimensionais de células e sua aplicação na avaliação de biocompatibilidade de materiais poliméricos**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- SARUBBO, Leonie Asfora, et al. A goma do cajueiro (*Anacardium Occidentale L.*) como sistema inovador de extração líquido-líquido. *Exacta*, 2007.
- SEVERINO, Patrícia et al. Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos. *Polímeros*, v. 21, n. 5, p. 361-368, 2011.
- SCHAFFAZICK, S. R. e GUTERRES, S. S. Caracterizações dos sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Quím, Nova*, v.26, n.5, p. 726-737, 2003.
- SINGH, R.; LILLARD, J. W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experimental and molecular pathology**, v. 86, n. 3, p. 215-223, 2009.
- SILVA, M. S.; COCENZA, D. S.; MELO, N. F. S.; GRILLO, R.; ROSA, A. H. e FRACETO, L. F. Nanopartículas de Alginato como sistema de liberação para o herbicida clomazone. **Química Nova**. Vol.33.n 9,1868- 1873, 2010.
- SILVA, R.; HARAGUCHI, S. K.; MUNIZ, E. C. e RUBIRA, A. F. Aplicações de fibras lignocelulósicas na química de polímeros e em compósitos. **Química Nova**, v. 32, n.3, pp. 661-671, 2009.
- SILVA, M.C.C.E., SILVA,R.A.O.,MARQUES,L.G.A.,DE FREITAS. R.M., DOS SANTOS, M.S.F., DA SILVA FILHO, E.C., PESSOA, C.Ó., SANTOS, MERCM. Prospecção tecnológica: Aplicação de goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*) em Nanotecnologia. Revista GEINTEC. Vol.3,N.4,p 55-69.2013.
- SILVA, T.M.E. Caracterização de polissacarídeo de goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*, L.)e sus aplicação para imobilização de Horseradish peroxidase (HRP).78f. Dissertação(Mestrado) – Universidade Federal de Góias,Goiania,2007.
- SKEHAN, P., STORENG, R., SCUDIERO, D., MONKS, A., MCMAHON, J., VISTICA, D., WARREN, J.T., BODESCH, H., KENNEY, S., BOYD, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer – drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82(13): 1107-1112, 1990
- SOVRANI, Vanessa. Caracterização estrutural de polissacarídeos do cogumelo *Pholiota nameko*. 2016.

TACON, Michel Soares Nery et al. Caracterização de biomassas cítricas visando a sua utilização para fins energéticos. 2018.

TAVARES, Mara Tatiane de Souza. **Síntese hidrotérmica assistida por micro-ondas de TiO₂, e aplicação em nanocompósito**. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

TEIMOURI, S.; ABBASI, S.; SHEIKH, N. Effects of gamma irradiation on some physicochemical and rheological properties of Persian gum and gum tragacanth. *Food Hydrocolloids*, v. 59, p. 9-16, 2016.

TELEMAN, A.; GATENHOLM, P.; GRÖNDAHL, M. Effect of acetylation on the material properties of glucuronoxylan from aspen wood. *Carbohydrate Polymers*, v. 52, p. 359–366, 2003.

TEJERO, R., LÓPEZ, D., LÓPEZ -FABAL, F., GÓMES-GARCÉS, J. L., FERNANDEZ - GARCÍA, M. High Efficiency Antimicrobial Thiazolium and Triazolium Side-Chain Polymethacrylates Obtained by Controlled Alkylation of the Corresponding Azole Derivatives. *Biomacromolecules*, 16, 1844–1854, 2015.

THEIS, Thais Vanessa. **Carboximetilação de (1→6) -β-D-glucana: influência da concentração do agente derivatizante sobre o grau de substituição da molécula**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

TOWLE, G. A.; WHISTLER, R. L. Chemical modification of gums. In: WHISTLER, R. L.; BEMILLER, J. N. **Industrial gums: polysaccharides and their derivatives**, Academic Press Inc., 3rd ed., 1993.

VERMA, A.; MEHATA, M.S. Controllable synthesis of silver nanoparticles using Neem leaves and their antimicrobial activity. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, v 9, p.109–115, 2016.

VIEIRA, J. V. D. A. Nanopartículas magnéticas recobertas com precursores organometálicos tipo siloxano como carreadores para fármacos: bioconjugados de clorambucila 2014.

WATT, D. K.; SHAUN, A. S.; O'NEILL, A.; PERCY, A. E.; BRACH, P.J. Isolation and characterisation of a partially methylated galacto- glucorano- xylo- glican, a unique polysaccharide from the red seaweed *Apophloeoealyali*. *Carbohydrate Polymers*, v. 50, p. 283- 294, 2002.

WHISTLER, R. L. Introduction of industrial gums. In: WHISTLER, R. L.; BEMILLER, J. 3Ed.N. **Industrial gums: Polysaccharides and their derivatives**. Hardcover, 1993. p. 1-18

WOERTZ, C.; PIREIS, M.; BREITKREUTZ, J.; KLEINEBUDDLE, P. Assesment of test methods evaluation mucoadhesive polymers and dosage forms: an overview, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 85, p. 843-853, 2013.

WU, Y.; CHEN, Z.; LI, X. & WANG, Z. -. *Lebensm. wiss. technol.* , **43**, p.492 (2001).

Wu, L., Zhang, J. e Watanabe, W. (2011). Estabilidade física e química de nanopartículas de drogas. *Revisões avançadas de entrega de medicamentos* , 63 (6), 456-469.

ZAMPIERI, Ana Lúcia Teixeira de Carvalho et al. Desenvolvimento, caracterização e avaliação da permeação cutânea da isoflavona genisteína em nanocápsulas poliméricas. 2009.