



RENORBIO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**Imobilização do Mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata*) quimicamente
modificado para construção de sensores com vistas a aplicações
biotecnológicas**

PAULO RONALDO SOUSA TEIXEIRA

TERESINA-PI

2017

PAULO RONALDO SOUSA TEIXEIRA

**Imobilização do Mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata*) quimicamente
modificado para construção de sensores com vistas a aplicações
biotecnológicas**

Trabalho submetido ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - RENORBIO, Ponto Focal Piauí, Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Biotecnologia. Área de concentração: Biotecnologia em Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Carla Eiras

Coorientador: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho.

TERESINA-PI

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Ana Cristina Guimarães Carvalho CRB 3/1087

T266i Teixeira, Paulo Ronaldo Sousa.
Imobilização do mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata*)
quimicamente modificado para construção de sensores com vistas
a aplicações biotecnológicas / Paulo Ronaldo Sousa Teixeira. —
2017.
132 f.: il.

Tese (Doutorado em Biotecnologia) — Universidade Federal do
Piauí, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia –
RENORBIO, Ponto Focal Piauí, Teresina, 2017.

“Orientação: Profa. Dra. Carla Eiras.”

“Co-orientação: Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho.”

1. Babaçu – aplicações biotecnológicas. 2. Sensores
eletroquímicos. 3. Biotecnologia. | Título|

CDD:620.8

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA
Campus Universitário "Ministro Petrônio Portella" – Bairro Socopo – Centro de Ciências Agrárias - CCA
Telefone: (86) 3217-3331 – e-mail: renorbio@ufpi.edu.br
CEP 64049-550 – Teresina-PI

FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE TESE

ALUNO: PAULO RONALDO SOUSA TEIXEIRA

TÍTULO DO PROJETO: "Imobilização do Mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata*) quimicamente modificado para construção de sensores com vistas a aplicações biotecnológicas".

PROFESSORA ORIENTADORA: Profa. Dra. Carla Eiras

BANCA EXAMINADORA:	CONCEITO	ASSINATURA
Profa. Dra. Carla Eiras - UFPI (Orientadora)	<u>Satisfatório</u>	<u>Carla Eiras</u>
Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho - UFPI (Coorientador)	<u>Satisfatório</u>	<u>Edson Cavalcanti da Silva Filho</u>
Profa. Dra. Durcilene Alves da Silva - UFPI (Examinadora)	<u>Satisfatório</u>	<u>Durcilene Alves da Silva</u>
Prof. Dr. Geraldo Eduardo da Luz Júnior - UESPI (Examinador)	<u>Satisfatório</u>	<u>Geraldo Eduardo da Luz Júnior</u>
Prof. Dr. José Milton Elias de Matos – UFPI (Examinador)	<u>Satisfatório</u>	<u>José Milton Elias de Matos</u>
Profa. Dra. Cleide Maria da Silva Leite - UNILAB (Examinadora)	<u>Satisfatório</u>	<u>Cleide Maria da Silva Leite</u>

DATA DA AVALIAÇÃO: 09 de março de 2017.

HORÁRIO: 8h30

LOCAL: Auditório do PPG em Ciências dos Materiais/UFPI.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por todos os momentos os quais conduziram a meu amadurecimento pessoal e profissional ao longo desse trabalho.

A Prof^a Dra. Carla Eiras, minha orientadora e amiga, pela confiança e apoio necessário para o amadurecimento científico. Meus sinceros agradecimentos e respeito.

Ao Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho, por sempre ter uma palavra de apoio em todos os momentos do meu doutorado.

A Profa Dra Durcilene Alves da Silva, colaboradora deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos e respeito.

Aos demais colaboradores, por dedicarem tempo grandioso para realização desta pesquisa.

A Universidade Federal do Piauí pela possibilidade de concretização de mais um desafio.

Aos funcionários do LIMAV, em especial Edgar, Kelson, Kilson, Alan, Sr. João e Raimundo, pelo auxílio em todos os momentos.

A todos os amigos do Grupo de Pesquisa, especialmente ao Emanuel Farias (BIOTEC) pelo auxílio e parceria na solução dos desafios encontrados ao longo desse projeto. Também deixo aqui meu agradecimento ao grande amigo Roosevelt Delano pelo apoio e ótimo convívio em nosso ambiente de trabalho,

Obrigado a minha família por vocês existirem. Por depositarem em mim a confiança para todas as horas. Ao meu Pai Joaquim Lúcio (*in memoriam*), minha Mãe Maria Vieira e meus Irmãos: Francimeire, Francinaldo, Keila, Patrícia, Karina e Mary de Cássia, muito obrigado.

A minha esposa, Meu Grande Amor, Ana Siqueira do Nascimento Marreiro Teixeira e a nossa filhinha Laura Carollyne pela compreensão dos momentos que precisei me ausentar da companhia de ambas para me dedicar a esse projeto. Ana, obrigado por seu incentivo, pelos momentos de estudo em conjunto, pelas suas colocações as quais contribuíram para um enriquecimento

ainda maior deste trabalho. Obrigado pelo seu apoio por não ter me deixado desistir, para que hoje nós pudéssemos concluir mais esta etapa de nossas vidas juntos. Te amo!

Devo muito a todas as pessoas mencionadas aqui, intelectual e emocionalmente.

A todos meu muito obrigado!

RESUMO

Atualmente, o crescente interesse no desenvolvimento de novos materiais capazes de atuarem como plataformas para o desenvolvimento de sensores e biossensores eletroquímicos, tem impulsionado a busca por novos materiais naturais, tais como, os biopolímeros, que além de suas propriedades já descritas, também venham a apresentar eletroatividade e estabilidade eletroquímica de forma a possibilitar tais aplicações. Materiais naturais, como o mesocarpo de babaçu (*Orbygnia phalerata*) (MB), empregados na preparação de filmes finos chamam atenção por se tratar de um material renovável, abundante e de baixo custo, que possui propriedades mecânicas de interesse já relatadas na literatura. No presente estudo, o MB foi quimicamente modificado com anidrido ftálico (MBAF), a fim de facilitar seu processamento na forma de filmes finos, e, em seguida, ser avaliado quanto a sua eletroatividade. Neste trabalho, filmes monocamada de MB e MBAF foram produzidos pelas técnicas “*self assembled monolayer*” (monocamada automontada) e *casting*, sendo adsorvidos sobre o substrato de vidro condutor (ITO) e eletrodo flexível de ouro (EFAu). Diante do que foi exposto, o capítulo 01 traz um referencial bibliográfico a respeito de mesocarpo de babaçu, filmes finos, sensores eletroquímicos e drogas antineoplásicas. No sentido de analisar a originalidade do trabalho, o capítulo 02 traz o artigo publicado na revista GEINTEC, apresentando um estudo de prospecção científica e tecnológica realizado nas bases científicas *Web of Science*, *Scopus* e *Scielo*, e nos bancos de patentes do Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI, Escritório Europeu de Patentes - *Espacenet* e Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos – *USPTO*, demonstrando que o uso do MB na formação de filmes finos para o desenvolvimento de um sensor eletroquímico, é algo inovador, visto que não foi encontrado nenhum relato na literatura com abordagem semelhante. O capítulo 03 apresenta o artigo que trata das propriedades eletroativas dos filmes finos formados pela técnica SAMs confirmando que tanto o MB quanto o MBAF são materiais eletroativos que podem ser utilizados na construção de plataformas de sensores, sem a necessidade de serem conjugados com outros materiais eletroativos. O capítulo 04 trata do artigo sobre o desenvolvimento de um sensor empregado na detecção do fármaco antineoplásico 5-fluorouracila, formado a partir dos filmes finos monocamada de MB e MBAF, produzidos pela técnica *casting*, em eletrodos flexíveis de Au, validando a viabilidade do uso do mesocarpo de babaçu no desenvolvimento de sensores eletroquímicos de baixo custo para detecção de fármacos.

Palavras-chave: mesocarpo de babaçu, modificação, filmes finos, sensor

ABSTRACT

Currently, the growing interest in the development of new materials capable of acting as platforms for the development of electrochemical sensors and biosensors, has driven the search for new natural materials, such as biopolymers, which in addition to their properties already described, also present electroactivity and electrochemical stability in order to enable such applications. Natural materials, such as the babassu mesocarp (*Orbygnia phalerata*) (MB), used in the preparation of thin films are noteworthy because it is a renewable, abundant and low cost material that has mechanical properties of interest already reported in the literature. In the present study, MB was chemically modified with phthalic anhydride (MBAF) in order to facilitate processing in the form of thin films, and then be possible to evaluate its electroactive properties. In this work, monolayer films of MB and MBAF were produced by the self assembled monolayer and the casting technique, being adsorbed on the conductive glass substrate (ITO) and the flexible gold electrode (EFAu). In view of the foregoing, chapter 01 brings a bibliographical reference about babassu mesocarp, thin films, electrochemical sensors and antineoplastic drugs. In order to analyze the originality of the work, chapter 02 presents the article published in the journal GEINTEC, brings a study of scientific and technological prospection carried out in the scientific bases Web of Science, Scopus and Scielo, and in the patent banks of the Institute National Institute of Industrial Property - INPI, European Patent Office - Espacenet and United States Patent and Trademark Office - USPTO, demonstrated that the use of MB in the formation of thin films for the development of an electrochemical sensor is something innovative since no reports were found in the literature with a similar approach. Chapter 03 presents the article dealing with electroactive properties of thin films formed by the SAMs technique confirming that both MB and MBAF are electroactive materials that can be used in the construction of sensor platforms, without the need to be conjugated with other electroactive materials. Chapter 04 deals with the article on the development of a sensor used in the detection of the antineoplastic fluorouracil drug, formed from the MB monofilaments and MBAF, produced by the casting technique, on flexible Au electrodes, validating the feasibility of the use of babassu mesocarp development of low cost electrochemical sensors for drug detection.

Keywords: babassu mesocarp, modification, thin films, sensor

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

REFERENCIAL BIBLIOGRAFICO

Figura 01 – Palmeira do babaçu (<i>Orbygnia phalerata</i>).....	19
Figura 02 - Composição física do coco babaçu	21
Figura 03 - Esquema geral dos principais componentes de um sensor químico de Babaçu.....	24
Figura 04 - Representação esquemática de obtenção de filmes utilizando a técnica <i>Casting</i>	27
Figura 05 - Esquema de construção de uma monocamada automontada (SAMs).	28
Figura 06 - Estrutura química do 5- Fluourouracila	32

CAPÍTULO 2

Figura 01 – (A) Visão geral da palmeira e do fruto do babaçu (<i>Orbygnia phalerata</i>), B) Composição do coco babaçu: a - epicarpo, b – mesocarpo, c - endocarpo e d – amêndoa.....	50
Figura 02 - Artigos publicados nos últimos 10 anos para a palavra “Mesocarpo de Babaçu”	56
Figura 03 - Principais áreas de publicação dos artigos com a palavra “Mesocarpo de Babaçu”.....	57

CAPÍTULO 3

Figura 01 – Visão geral da palmeira e do fruto do babaçu (<i>Orbygnia phalerata</i>).....	69
Figura 02 – Modificação do MB com anidrido ftálico.....	72

Figura 03 – Representação esquemática da produção de um filme <i>Self Assembled Monolayer (monocamada automontada)</i>	75
Figura 04 – Padrões de DRX para o MB e MBAF.....	77
Figura 05 – Espectros de FTIR do MB e MBAF.....	79
Figura 06 – Análise de TG e DTG para o MB e MBAF.....	81
Figura 07 – Micrografia eletrônica de varredura para o MB e MBAF.....	83
Figura 08 - A) Voltamogramas cíclicos comparando a influência da modificação com anidrido ftálico na resposta eletroquímica do babaçu. B) Dependência da corrente de pico anódica e catódica pela raiz quadrada da velocidade de varredura para o MBAF.....	84
Figura 09 – Voltamogramas cíclicos consecutivos (20 ciclos) comparando a estabilidade eletroquímica	86

CAPÍTULO 4

Figura 01 – Estrutura molecular do antineoplásico 5-FU.....	99
Figura 02 - Esquema de montagem do Eletrodo Flexível de Ouro (EFAu).....	102
Figura 03 - Voltamogramas cíclicos obtidos para os sistemas: <i>Inset</i> (— EFAu) e monocamada de MB (— EFAu/MB) e monocamada de MBAF (— EFAu/MBAF)...	105
Figura 04 - (A) Variação da velocidade de varredura. (B) Influência da velocidade de varredura do potencial de MB	106
Figura 05 - (A) Variação da velocidade de varredura (B) Influência da velocidade de varredura do potencial MBAF.....	108
Figura 06 - Voltamogramas cíclicos obtidos para os sistemas (—) EFAu, (—) EFAu/MB e (—) EFAu/MBAF na presença de 100 μmolL^{-1} de 5-FU	109
Figura 07 - Densidade de corrente (corrente/área) de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de 5-FU nos eletrodos EFAu, EFAu/MB e EFAu/MBAF	110
Figura 08 - Mecanismo de oxidação do 5-FU	111

Figura 09 - A) Voltamogramas de Onda Quadrada de EFAuMB; B) EFAu/MBAF na presença do 5-FU; C) curva analítica obtida para ambos os sistemas 112

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 01 – Número de patentes encontradas nas buscas realizadas nos bancos <i>Espacenet</i> , <i>USPTO</i> e <i>INPI</i> com as palavras-chave	52
Tabela 02 – Número de Patentes encontradas nas buscas realizadas nos bancos <i>Espacenet</i> , <i>USPTO</i> e <i>INPI</i> com as combinações	53
Tabela 03 - Número de artigos encontrados nas buscas realizadas nas bases de dados <i>Web of Science</i> e <i>Scopus</i>	54
Tabela 04 - Número de artigos encontrados nas buscas realizadas na base de dados <i>Scielo</i>	55
Tabela 05 - Número de artigos encontrados com combinações de palavras-chave nos bancos de dados <i>Web of Science</i> e <i>Scopus</i>	58

CAPÍTULO 3

Tabela 01 – Parâmetros utilizados na limpeza dos substratos via plasma.....	74
Tabela 02 - Reversibilidade do Sistema MB e MBAF.....	85

CAPÍTULO 4

Tabela 01 – Características das curvas de calibração do 5-FU em EFAu/MB e EFAu/MBAF.....	114
Tabela 02 - Comparativo dos LD e LQ dos sensores para determinação do 5-FU	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMAc	N,N Dimetilacetamida
DMSO	N,N Dimetilsufóxido
DRX	Difratometria de Raio X
DTG	Derivada Termogravimetrica
ECS	Eletrodo de Calomelano Saturado
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> ou Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
H₂SO₄	Ácido Sulfúrico
HCl	Ácido Clorídrico
ITO	Óxido de Estanho Dopado com Índio
SAM	<i>Self Assembly Monolayer</i> (Monocamada Automontada)
LIMAV	Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados
MB	Mesocarpo de Babaçu
MBAF	Mesocarpo de Babaçu modificado com Anidrido Ftálico
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
N₂	Gás Nitrogênio
NaOH	Hidróxido de Sódio
TG	Termogravimetria
VC	Voltametria Cíclica
VOQ	Voltametria de Onda Quadrada
VPD	Voltametria de Pulso Diferencial
5-FU	5-Fluorouracila
EFAu	Eletrodo Flexível de Ouro
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REFERÊNCIAS	14
CAPÍTULO 1- REFERENCIAL BIBLIOGRAFICO	17
1. BIOPOLÍMERO	18
1.2 Babaçu (<i>Orbignya phareolata</i>)	19
1.2.1 Mesocarpo de Babaçu (<i>Orbignya phareolata</i>)	21
2. SENSORES ELETROQUÍMICOS	23
3. FILMES FINOS	25
4. DROGAS ANTINEOPLÁSICAS	28
4.1 Fármaco 5-Fluorouracila	31
REFERÊNCIAS	33
CAPÍTULO 2 - ARTIGO DE PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA	46
RESUMO	47
1. INTRODUÇÃO	48
2. METODOLOGIA	51
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
3.1 Análise das Patentes Publicadas.....	52
3.2 Análise dos Artigos Publicados.....	54
4. CONCLUSÃO	59

REFERÊNCIAS.....	60
CAPÍTULO 3 - ARTIGO CIENTÍFICO: Biopolímero obtido a partir do coco babaçu (<i>Orbygnia phalerata</i>) quimicamente modificado: caracterização e desenvolvimento de um filme fino para aplicação em sensores	64
RESUMO	66
ABSTRACT	67
1. INTRODUÇÃO.....	68
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	71
2.1 Materiais.....	71
2.2 Métodos.....	71
2.2.1 Modificação do Mesocarpo de Babaçu com Anidrido Ftálico	71
2.2.2 Determinação do Grau de Substituição do MBAF.....	72
2.2.3 Difração de Raios X – DRX	73
2.2.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Forrier – FTIR	73
2.2.5 Análise Termogravimétrica – TG e DTG	73
2.2.6 Análise de Potencial Zeta	73
2.2.7 Limpeza do Substrato	74
2.2.8 Solução para Deposição dos Filmes SAMs	75
2.2.9 Adsorção dos Filmes pela Técnica SAMs	75
2.2.10 Voltametria Cíclica	76
2.2.11 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV.....	76
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	76

3.1 Caracterização do MB e MBAF.....	76
3.1.1 Grupos Ácidos do MBAF.....	76
3.1.2 Difractometria de Raios X - DRX.....	77
3.1.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Forrier – FTIR	78
3.1.4 Análise Termogravimétrica – TG e DTG	80
3.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura– MEV	82
3.1.6 Resultados do Potencial Zeta	83
3.2 Caracterização dos Filmes Monocamadas de MB e MBAF	83
3.2.1 Resultados de Voltametria Cíclica	83
4. CONCLUSÃO.....	87
AGRADECIMENTOS.....	88
REFERÊNCIAS.....	88
CAPÍTULO 4: ARTIGO CIENTÍFICO: Desenvolvimento de um Sensor Eletroquímico de Baixo Custo a base de Mesocarpo de Babaçu (<i>Orbignya phalerata</i>) e Eletrodo Flexível de Ouro Empregado na Quantificação do Quimioterápico 5- Fluourouracila	94
RESUMO	96
ABSTRACT	97
1. INTRODUÇÃO	98
2. MATERIAIS E MÉTODOS	101
2.1 Materiais	101
2.2 Métodos	101

2.2.1 Construção do Eletrodo Flexível de Ouro	101
2.2.2 Soluções Empregadas na Deposição dos Filmes EFAu/MB e EFAu/MBAF..	102
2.2.3 Imobilização dos Filmes pela Técnica <i>Casting</i>	103
2.2.4 Caracterização por Técnicas Voltamétricas	103
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	104
3.1 Comportamento Eletroquímico de EFAu e EFAu Modificado com MB e MBAF..	104
3.2. Estudo do Mecanismo Eletroquímico do Filme EFAu/MB e EFAu/MBAF.....	106
3.3 Determinação Eletroquímica do 5-FU	108
3.3.1 Variação da Concentração do Fármaco 5-FU	111
4. CONCLUSÃO	115
AGRADECIMENTOS	116
REFERENCIAS	116
CONSIDERAÇÕES FINAIS	123
ANEXOS	125

INTRODUÇÃO

Os polímeros naturais (biopolímeros) são notavelmente utilizados para vários fins devido algumas vantagens como economia, disponibilidade, não toxicidade e capacidade de modificação de sua estrutura química, potencial biodegradabilidade e, por vezes, biocompatibilidade, com poucas exceções (Braveja *et al*, 1988).

Dentre as várias aplicabilidades dos biopolímeros nas indústrias em geral, podemos destacar o uso destes aditivos visando o aumento de viscosidade em produtos alimentícios, agentes estabilizantes, solubilizantes, emulsificantes, de suspensão, formadores de gel, de bio/mucoadesivos e, finalmente como agentes ligantes em várias formulações (Chamarthy & Pinal, 2008; Alonso-Sande *et al*, 2009).

A matéria-prima principal para obtenção dos biopolímeros são as fontes de carbono renováveis, onde pode-se destacar os materiais lignocelulósicos, que são estruturas formadas pelos polissacarídeos celulose e hemicelulose, entremeados por lignina (Raquez, 2013; Lee, 1997).

O mesocarpo de babaçu (MB) é um material lignocelulósico derivado do coco do babaçu, fruto da palmeira babaçu (*Orbignya phareolata*), espécie largamente distribuída nas regiões norte e nordeste do Brasil (Lorenzi *et al*, 2010). O mesocarpo é encontrado entre o epicarpo e o endocarpo e caracteriza-se por ser um produto não-tóxico, renovável, biodegradável, passível de modificação devido sua capacidade de reagir com uma grande variedade de reagentes (Vieira *et al*, 2009; Liu *et al*, 2007).

No presente estudo, o MB devido à sua natureza hidrofóbica, foi submetido a uma modificação química com o anidrido ftálico (MBAF) a fim de torná-lo um produto mais solúvel, facilitando seu processamento na forma de filme, uma nova proposta, desenvolvida neste trabalho, para este material.

As imobilizações de diferentes materiais, na forma de um filme fino, sobre a superfície de um eletrodo resultam nos chamados eletrodos quimicamente modificados (EQMs) (Souza, 1997). Os EQMs têm sido amplamente utilizados como eletrodos de trabalho no desenvolvimento de sensores eletroquímicos,

uma vez que possibilitam um aumento na sensibilidade e/ou seletividade de eletrodos convencionais (Pereira *et al*, 2002; Stradiotto *et al*, 2003). No presente trabalho, foram utilizados filmes finos poliméricos de MB e MBAF para a modificação de eletrodos de vidro recobertos com óxido de estanho dopado com índio (ITO), um material transparente e condutor, ou ainda eletrodos flexíveis e de baixo custo de ouro (EFAu), visando a construção de EQMs para o uso em sensores eletroquímicos.

Os sensores eletroquímicos convertem reações de transferência de elétrons, entre o analito e o eletrodo, em um sinal analiticamente mensurável (Hulanicky *et al*, 1991). São largamente utilizados em análises analíticas por serem dispositivos simples e de baixo, altamente sensíveis e seletivos de rápida detecção, simplicidade e baixo custo, além da possibilidade de portabilidade (Wang *et al*, 2008).

Atualmente muitos sensores têm sido desenvolvidos para a detecção de medicamentos devido aos altos índices de contaminação aos profissionais de saúde e ao meio ambiente (Florea *et al*, 2015).

A exposição mesmo que pequena a fármacos antineoplásicos podem acarretar em contaminação aos profissionais de saúde que manipulam estes medicamentos, tendo como efeitos adversos náuseas, alopecia, reações alérgicas, abortos espontâneos, alterações genotóxicas e câncer (Valanis *et al*, 1993).

Dentre os fármacos antineoplásicos, o 5-fluorouracila (5-FU) é classificado como antimetabólito, medicamento de largo espectro utilizado no tratamento do câncer (principalmente os do trato gastrointestinal) (Cai *et al*, 2006; Fata *et al*, 2000). A exposição a este fármaco pode apresentar como efeitos adversos: leucopenia, náuseas, diarreia, alopecia, neurotoxicidade, toxicidade ocular e cardíaca (Stringer *et al*, 2009a; Savva-Bordalo *et al*, 2010).

Partindo do que foi exposto, o presente trabalho objetivou desenvolver um sensor para o fármaco antineoplásico 5-FU utilizando o mesocarpo de babaçu, uma matéria-prima regional, biodegradável e amplamente disponível na regional no nordeste do Brasil. A construção de um sensor a base de um polímero natural

e de um eletrodo de baixo custo (EFAu) pode trazer grandes vantagens no monitoramento deste fármaco no meio ambiente e nos profissionais que manipulam tais medicamentos, diminuindo os índices de contaminação.

REFERENCIAS

Braveja, S. K.; Rao, K. V.; Arora, J. Examination of natural gums and mucilages as sustaining materials in tablet dosage forms. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 2, p. 89–92, 1988.

Chamarthy, S. P; Pinal, R. Plasticizer concentration and the performance of a diffusion controlled polymeric drug delivery system. **Colloids Surf. A: Physiochemical and Engineering Aspects**, v. 331, p. 25–30, 2008.

Alonso-Sande, M.; Teijeiro, D.; Remunan-Lopez, C.; Alonso, M.J. Glucomannan, a promising polysaccharide for biopharmaceutical purposes. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics.**, v.72, n.2, p 453–462, 2009.

Raquez, J. M.; Habibi, Y.; Murariu, M.; Dubois, P. Polylactide (PLA) - based nanocomposites. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n.10, p.1504–1542, 2013.

Lee, J. Biological conversion of lignocellulosic biomass to ethanol. **Journal of Biotechnology**, v. 56, p. 1-24, 1997.

Lorenzi, H. **Flora brasileira Lorenzi: Arecaceae (palmeiras)**. 1 ed. São Paulo: Nova Odessa, 367p. 2010.

Vieira, A. P.; Santana, S. A. A.; Bezerra, C. W. B.; Silva, H. A. S.; Chaves, J. A. P.; Melo J.C.P.; Silva Filho, E.C. & Airoldi, C. Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp, **Journal Hazardous Materials**, v. 166, n. 2, p.1272–1278, 2009

Liu, C.F.; Sun, R.C.; Zhang, A.P.; Ren, J.L.; Wang, X.A.; Qin, M.H.; Chao, Z.N. & Luo, W. Homogeneous modification of sugarcane bagasse cellulose with succinic anhydride using a ionic liquid as reaction medium. **Carbohydrate Research**, v. 342, n. 7, p. 919–926, 2007.

Souza, M. F. B Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: uma breve abordagem. **Química Nova**, v.20, p. 191 – 195, 1997.

Pereira, A. C.; Santos, A. S.; Kubota, L. T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Química Nova**, v. 25, p. 1012–1021, 2002.

Stradiotto, N.R.; Yamanaka, H.; Zanoni, M.V.B Electrochemical sensors: A powerful tool in analytical chemistry. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.14, p.159-173, 2003.

Hulanicky, A.; Glan, S.; Ingman, F Chemical sensors definitions and classifications. **Pure and Applied Chemistry**, v. 63, p.1247-1250, 1991.

Wang, Y.; Xu, H.; Zhang, J.; Li, G. Electrochemical sensors for clinic analysis. **Sensors**, v. 8, p. 2043-2081, 2008.

Florea, A.; Guo, Z.; Cristea, C; Bessueille, F.; Vocanson, F.; Goutaland, F.; Dzyadevych, S.; Săndulescu, R.; Jaffrezic-Renault, N. Anticancer drug detection using a highly sensitive molecularly imprinted electrochemical sensor based on electropolymerized microporous metal organic framework. **Talanta**, v.138, p.71-76, 2015

Valanis, B. G., Vollmer, W. M., Labuhn, K. T., & Glass, A. G. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. **Cancer Nursing**, v.16, p. 288-295, 1993.

Cai, C.; Zhou, K.; Wu, Y.; Wu, L. Enhanced liver targeting of 5-fluorouracil using galactosylated human serum albumin as a carrier molecule **Journal of Drug Targeting**, v.14, p. 55–61, 2006.

Fata, F.; Ron, I. G.; Kemeny, N.; O'Reilly, E.; Klimstra, D.; Kelsen, D. P. 5-fluorouracil-induced small bowel toxicity in patients with colorectal carcinoma **Cancer**, v.86, p. 1129–1134, 2000.

Stringer, A. M.; Gibson, R. J.; Bower, J. M.; Keefe, D. M. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. **Current Drug Metabolism**, v.10, p.79-83, 2009a.

Savva-Bordalo, J.; Carvalho, J. R.; Pinheiro, M.; Costa, V. L.; Rodrigues, A.; Dias, P. C.; Veiga, I.; Machado, M.; Teixeira, M. R.; Henrique, R.; Jerónimo, C. Promoter methylation and large intragenic rearrangements of DPYD are not implicated in severe toxicity to 5-fluorouracil-based chemotherapy in gastrointestinal cancer patients. **BMC Cancer**, v.10(420), 2010.

CAPÍTULO 1

Referencial Bibliográfico

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

1. BIOPOLÍMERO

Nas últimas décadas, se tem percebido que uma das alternativas utilizadas na redução de resíduos, possibilitando ações mais sustentáveis ao meio ambiente, está no desenvolvimento de biopolímeros como substituintes de polímeros sintéticos (Bergo & Sobral, 2007; Ma *et al.*, 2012; MMA, 2013). Os biopolímeros podem ser definidos como polímeros sintetizados por organismos vivos, no interior das células por complexos processos metabólicos durante o ciclo de crescimento do indivíduo em questão (Rao *et al.*, 2014). Podem ser classificados como polissacarídeos, proteínas, poliésteres ou poliamidas, cujas estruturas sofrem degradação produzindo dióxido de carbono, água e biomassa, como resultado da ação de organismos vivos e /ou enzimas (Zhang, 2001).

Os biopolímeros tais como as proteínas (proteína do trigo, colágeno) e polissacarídeos (amido, celulose, quitosana, ácido hialurônico), provêm de fontes naturais e renováveis (Sobral *et al.*, 2001; Fontes *et al.*, 2011), de modo que uma das vantagens destes materiais é seu baixo custo como resultado da disponibilidade da matéria prima (Dumitry, 1996).

Estes materiais constituem uma importante fonte de materiais com grande versatilidade química e elevado potencial de aplicações. As suas propriedades podem ser facilmente alteradas por diferentes métodos químicos e físicos, permitindo a seleção de propriedades importantes (Plank, 2003), o que possibilita o uso dos biopolímeros nas mais diferenciadas áreas, que podem ir desde a tecnologia de alimentos, como também as áreas biomédicas e materiais.

Uma das fontes de obtenção dos biopolímeros são os compostos lignocelulósicos, que podem ser constituídos e produzidos pela combinação de um ou mais materiais lignocelulósicos, tais como madeira, bambu, resíduos agrícolas, e outras substâncias de plantas, unidas por um agente de ligação (Zhou *et al.*, 2013; Fernandes *et al.*, 2013).

Os materiais lignocelulósicos são estruturas rígidas e fibrosas compostas por três componentes majoritários: a celulose (50 %), as

hemiceluloses (25 %) e a lignina (25 %), onde celulose e hemicelulose, encontram-se entremeados por lignina, unidos por ligações covalentes e interações de hidrogênio (Lee, 1997; Bastos, 2007). As propriedades dos produtos baseados nestes polímeros são em grande parte determinadas pelas forças em suas interfaces (Osterberg & Valle-Delgado, 2017)

O Brasil tem um alto potencial para a produção de materiais lignocelulósicas, como exemplo, os derivados do coco babaçu (*Orbignya phalerata*).

1.2 Babaçu (*Orbignya phalerata*)

O nome do babaçu tem origem Tupi-Guarani sendo que *ba* significa fruto; enquanto *açu* significa grande. O babaçu (*Orbignya phalerata*) pertence a família *Acaraceae*, é uma palmeira brasileira monocaule de grande porte (até 20 m), de tronco cilíndrico medindo até 41 cm de diâmetro e copa em formato de taça, conforme ilustrado na Figura 1 (Henderson, 1995). Essa espécie apresenta-se sobre variados tipos de solos e climas com ampla variação de pluviosidade anual, que vão do tipo semiárido tropical ao tropical úmido com ligeiro déficit hídrico (Vivacqua Filho, 1968).



Figura 01- Palmeira Babaçu (*Orbignya phalerata*)

A palmeira do babaçu é encontrada em países como Bolívia, Suriname e Brasil. No Brasil esta espécie é encontrada na mata dos cocais, que são regiões definidas por apresentar uma alta densidade dessa palmeira, tendo um destaque para os Estados do Maranhão, Tocantins e Piauí (Lorenzi, 2010). Somente a região Nordeste possui uma área de cerca de 14 milhões de hectares com babaçu, sendo a maior parte (54,2%) concentrada no Estado do Maranhão (Batista *et al*, 2006).

No Piauí, o babaçu acompanha a margem do rio Parnaíba, de norte a sul, nos vales de seus principais afluentes, bem como áreas mais baixas, coincidindo com a área do Cerrado e com a região mais úmida ao norte. Outras manchas ocorrem em quase toda a zona de transição e em alguns trechos da caatinga (Cepro, 1996).

A época de frutificação do babaçu ocorre durante o ano todo, sendo que o pico da produção ocorre nos meses de agosto a janeiro e cada planta pode produzir até 6 cachos, sendo que cada cacho pode gerar número superior a cem frutos em seu habitat natural (Miranda, 2001). Os frutos apresentam formato oblongos-elipsóides lisos, com 11,3 x 6,3 cm de diâmetro, pesando de 90 a 280 g, de coloração marrom na maturidade (Teixeira *et al*, 2008).

O fruto apresenta quatro partes aproveitáveis conforme mostra a Figura 2: o epicarpo é a camada mais externa e bastante rija, vulgarmente chamado ouriço é um material fibroso, lignocelulósico, correspondente a 11% do fruto. O mesocarpo apresenta de 0,5 a 1,0 cm de comprimento, apresentando também estrutura lignocelulósica, sendo rico em amido e taninos, corresponde a 23% do fruto. O endocarpo é rijo, altamente resistente, tendo em sua composição: sílica, fósforo, ferro, magnésio e metais alcalinos, apresentando de 2 a 3 cm de comprimento, correspondendo a 59% do fruto. Por fim, a amêndoa apresenta de 2,5 a 6 cm de comprimento e 1 a 2 cm de largura, tendo na sua composição: 7,2% de proteína, 66,0 % de óleo, 18,0 % de carboidratos e 7,8% de materiais minerais, sendo que essa parte corresponde a 7% do fruto (Silva & Tassara, 1991; Henderson, 1995; Albieiro *et al*, 2007; Embrapa, 2007).

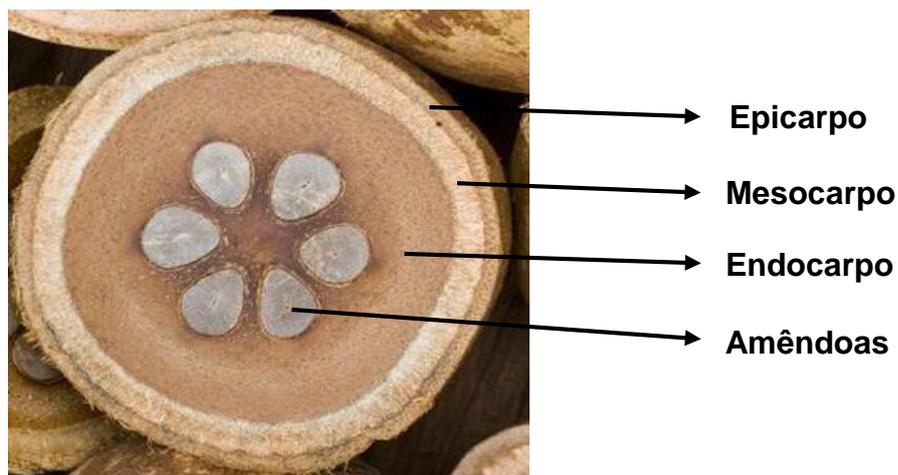


Figura 02- Composição Física do Coco Babaçu (Adaptado: Cecchi, 2003).

O uso mais comum para o epicarpo é a produção de carvão, devido à sua rigidez, na queima em fornos caseiros e comerciais (residências, padarias, pizzarias, etc.), na produção de adubo orgânico, e em embalagens em substituição ao isopor (Teixeira *et al*, 2008). O endocarpo é utilizado como combustível substituto da lenha, na indústria alimentícia, veterinária, farmacêutica, química, etc. e em artesanatos diversos (Freitas *et al*, 2009). A maior exploração da amêndoa de babaçu concentra-se na produção de óleo láurico, que pode ser usada para fins energéticos, como a produção de biodiesel, ou na culinária (Teixeira *et al*, 2008; Freitas *et al*, 2009).

1.2.1 Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya phareolata*)

O mesocarpo de babaçu (MB) encontra-se entre o epicarpo e o endocarpo do coco de babaçu e é constituído por compostos ricos em glicerina, ácido fosfórico e colina, sendo que a cor acastanhada do pó de mesocarpo é atribuída a presença de taninos (Almeida *et al*, 2011).

O MB caracteriza-se como um material não-tóxico, renovável, formado por materiais lignocelulósicos, que são constituídos de mistura de celulose, hemicelulose e lignina, e apresenta grande potencial para ser utilizado na área industrial (Vieira *et al*, 2009). Quando fresco, o mesocarpo apresenta cor creme clara e pode ser facilmente reduzido a pó. À medida que envelhece, vai adquirindo rigidez lenhosa e cor castanho-avermelhada. Quando seco, ao ser

embebido em água, apresenta textura semelhante ao látex, sendo dificilmente moído ou triturado (Almeida *et al*, 1975).

Assim como outros materiais lignocelulósicos, o mesocarpo de babaçu é capaz de reagir com uma variedade de substâncias devido à sua elevada reatividade em relação aos grupos hidroxilas disponíveis na superfície de polissacarídeos (celulose, lignina) (Liu *et al*, 2007), podendo ser modificado com a inserção de diversos grupos químicos em sua estrutura, com a finalidade de gerar novas características ao polímero, como por exemplo, o aumento de sua solubilidade em água.

No processo de modificação do mesocarpo, as hidroxilas presentes na composição do amido, da celulose e hemicelulose, podem ser utilizadas como centros químicos reativos, e convertidas em grupos carboxílicos utilizando reagentes como os anidridos succínico, ftálico ou malêico (Santana *et al*, 2010).

Vos e seus colaboradores (2006) assim como Santana e seus colaboradores (2010) relataram o uso do mesocarpo de babaçu como sequestrador de corantes em meio aquoso por meio do processo de adsorção física, apresentando bons resultados na remoção do corante têxtil verde de oliva. O uso do mesocarpo de babaçu como adsorvente natural alternativo ao carvão ativado se deve tanto ao aspecto econômico, como também ao ponto de vista ambiental (Bhattacharyya *et al*, 2005; Arami *et al*, 2006; Robinson *et al*, 2002).

A secagem e moagem do mesocarpo de babaçu resulta em uma farinha, que é um produto amplamente comercializado no Maranhão, bastante utilizado para substituir a farinha de mandioca, servindo como alimento para humanos e animais (Carneiro *et al*, 2009).

O pó do mesocarpo do babaçu apresenta algumas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas já comprovadas (Brito Filho *et al*, 2006; Azevedo *et al*, 2007), e na medicina popular, tem seu uso indicado nos tratamentos de dores menstruais, úlceras, tumores, reumatismo, leucemia, constipação intestinal, colite e obesidade (Silva *et al*, 2001; Singer *et al*, 2009).

Diante das diversas potencialidades relatadas do mesocarpo de babaçu, busca-se atualmente o uso deste biopolímero em novas áreas de aplicação,

visando o desenvolvimento de produtos resultantes de uma matéria prima renovável, que vem agregar valor a um recurso natural amplamente disponível no Estado do Piauí.

Uma nova aplicabilidade proposta para o mesocarpo de babaçu neste trabalho consiste em seu processamento na forma de filmes finos do tipo monocamadas immobilizados sobre substrato sólido e condutor, de forma a compor a camada ativa de um sensor eletroquímico.

2. SENSORES ELETROQUÍMICOS

Os sensores eletroquímicos são dispositivos que possuem características peculiares que os distinguem de métodos instrumentais de largo porte, por serem instrumentos precisos, sensíveis, seletivos e de baixo custo. Outras características vantajosas também inerentes ao uso de sensores químicos referem-se à portabilidade, facilidade de automação e possibilidade de miniaturização (Lowinsohn *et al.*, 2006).

Os sensores eletroquímicos contêm normalmente dois componentes básicos conectados em série: um sistema de reconhecimento químico (molecular) chamado de receptor, e um transdutor, que é a parte ativa do sensor e responsável pela conversão do sinal eletroquímico em outro mensurável (Cammann, 1977; Turner *et al.*, 1987).

A Figura 3 apresenta um esquema geral dos principais componentes de um sensor eletroquímico. A obtenção de informação analítica começa quando o receptor é posicionado na extremidade do dispositivo reconhece a espécie de interesse, de maneira seletiva, proporcionando a alteração de alguma propriedade química, como a transferência de elétrons, que por sua vez, é reconhecida e viabilizada em forma de algum sinal para o transdutor. Por fim, ocorre a amplificação e o processamento do sinal correspondente à concentração do analito na amostra (Lowinsohn *et al.*, 2006; Càmpos *et al.*, 2008).

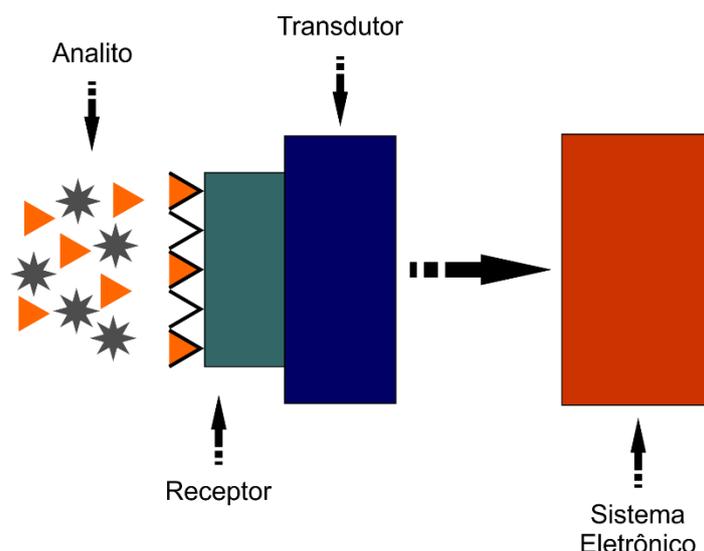


Figura 03. Esquema geral dos principais componentes de um sensor químico

O receptor é o elemento de reconhecimento, onde a obtenção da informação analítica depende essencialmente das características da sua superfície que está associada ao reconhecimento da espécie de interesse de forma seletiva. É o componente responsável pela seletividade/especificidade dos sensores, sendo capaz de reconhecer, reagir ou ligar-se ao analito, fornecendo uma resposta eletroquímica que poderá ser quantificada (Lowinsohn *et al*, 2006; Mello & Kubota, 2002).

O transdutor do sensor atua como interface, medindo a mudança química que ocorre na interação entre o analito e o receptor. O sinal gerado é então processado e amplificado pela unidade processadora de sinal e corresponde, proporcionalmente, a concentração do analito na amostra (Thevenot *et al*, 2001, Fatibello *et al*, 1992).

Os sensores eletroquímicos empregam o eletrodo como elemento de transdução (Wang, 2000). Nestes dispositivos ocorrem processos de transferência de carga do eletrodo para outra fase, que pode ser uma amostra sólida ou líquida. Durante este processo ocorrem alterações químicas nos eletrodos e a carga é conduzida através da maior parte da fase da amostra. Ambas as reações no eletrodo e/ou o transporte de carga pode ser

modulada quimicamente e servir como base no processo de detecção (Janata, 1989).

A superfície dos eletrodos nos sensores pode ser modificada ou imobilizada gerando os chamados eletrodos quimicamente modificados (EQMs). Esta modificação/imobilização pode ocorrer por diferentes métodos, dentre os quais podemos destacar os de adsorção, formação de ligação covalente, e a formação de filmes finos (Souza, 1997; Paterno, 2001; Pereira *et al*, 2002).

A modificação do eletrodo por um filme fino, tanto do tipo monocamada denominado SAM (do inglês *Self Assembly Monolayer*), quanto filmes multicamadas, como os chamados filmes LbL (do inglês *Layer-by-Layer*) permite um aumento na sensibilidade e/ou seletividade do sensor proposto. Um Eletrodo Quimicamente Modificado (EQM), modificado a partir do recobrimento com filme polimérico deve ser permeável ao eletrólito e a espécie (analito) de interesse (Pereira *et al*, 2002).

3. FILMES FINOS

Os filmes podem ser definidos como a matéria condensada imobilizada em uma superfície sólida conhecida como substrato, sendo que os filmes finos quanto a sua espessura, vão desde a escala nanométrica até a milimétrica. (Minassian-Saraga, 1994).

Normalmente as propriedades de um material na forma de filme diferem substancialmente daquelas encontradas em sua forma natural, devido à influência da superfície. Por outro lado, as propriedades finais dos filmes são altamente dependentes do processo de deposição empregado e das interações existentes entre os materiais conjugados na formação do filme, quando for o caso (Farias *et al*, 2014).

O desenvolvimento de filmes finos ainda vem impulsionando novos estudos uma vez que são extensivamente aplicados em diversos setores da indústria, como na fabricação de microcircuitos eletrônicos, dispositivos

fotovoltaicos, sensores, em processos de corrosão, dentre outros (Katz *et al*, 2009).

A preferência pelo uso de filmes finos se deve a simplicidade de processamento e de redução dos custos de fabricação, uma vez que pequenas quantidades dos materiais são utilizadas, mas também a possibilidade de controle e otimização de suas propriedades elétricas e ópticas, específicas para uma dada aplicação. Tais propriedades podem ser asseguradas com a variação, sobretudo, da espessura e da natureza dos materiais utilizados como eletrodos, estes parâmetros que influenciam diretamente na resposta elétrica do sistema, como é o caso da corrente elétrica, que pode ser amplificada mesmo sob aplicação de campos elétricos baixos ($< 10^3$ V/m) (Blythe *et al*, 2002).

As técnicas para a preparação de filmes finos são importantes na geração de materiais funcionais para diversas aplicações, dentre as diversas técnicas de deposição de filmes finos, podemos destacar: *Deposição Química e Física à Vapor* (Brinker, 1990), *Sol-gel* (Brinker, 1990) *Casting* (Ambrosi *et al*, 2008), *Dip Coating* (Brinker *et al*, 1990; Campbell, 1976), *Spin Coating* (Sahu *et al*, 2009), *Lagmuir* (Oliveira Jr, 1992).

A técnica *casting* utilizada neste trabalho e representada na Figura 4, é baseada no espalhamento da solução precursora da amostra sobre um substrato (geralmente uma placa de vidro). Em seguida essa solução é submetida à evaporação do solvente utilizado, após a evaporação o filme é formado sobre a superfície do substrato. Essa evaporação também pode ser acelerada com a utilização de aquecedores, tais como, estufas. A espessura do filme pode ser controlada ajustando-se a concentração da amostra na solução (Ambrosi *et al*, 2008).

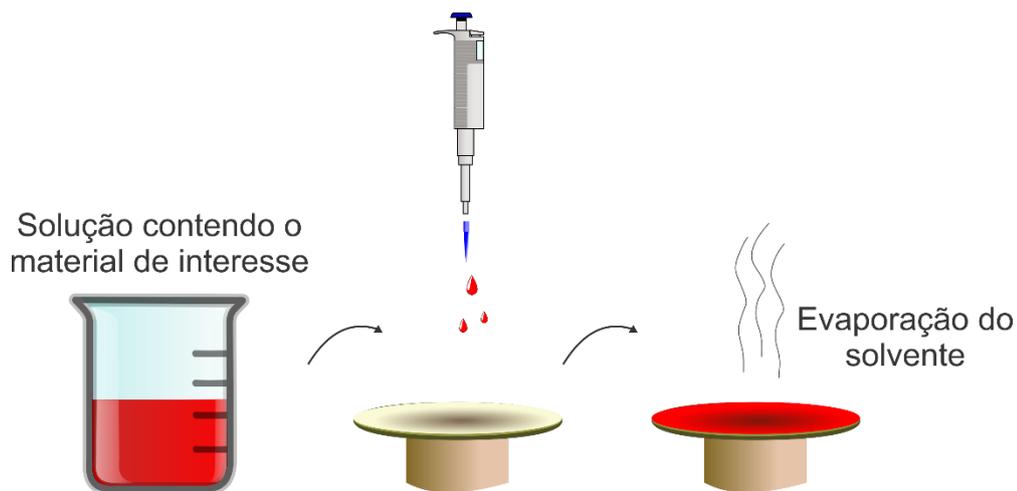


Figura 04 - Representação esquemática de obtenção de filmes utilizando a técnica “*Casting*”

Os filmes automontados são aqueles que permitem arranjar as moléculas individuais em estruturas organizadas e favorecem as propriedades finais desejadas, apresentando controle de espessura e propriedades em escala molecular (Decher *et al*, 1992). Dentre as técnicas automontadas mais utilizadas para deposição destes filmes, podemos destacar: *Langmuir-Blodgett (LB)* (Blodgett, 1934), *Layer-by-Layer (LbL)* (Netzer *et al*, 1983) e as *Self-Assembled Monolayers (SAMs)* (Freire *et al*, 2003).

As monocamadas automontadas (SAMs do inglês: *Self-Assembled Monolayers*), também utilizadas neste trabalho, são definidas como filmes de espessura monomolecular, constituídos por moléculas orgânicas que se organizam espontaneamente sobre uma superfície normalmente sólida (Ulman, 1996), não sendo adequada para montagem de filmes multicamadas (Ariga *et al*, 2006).

As SAMs exibem uma alta organização e são formadas espontaneamente como consequência da imersão de uma superfície sólida em solução constituída de moléculas anfóteras (Figura 5), em que a adsorção deste tipo de molécula é um resultado da afinidade de um grupo funcional do adsorvente que interage com a superfície do substrato (Mandler *et al*, 1996).

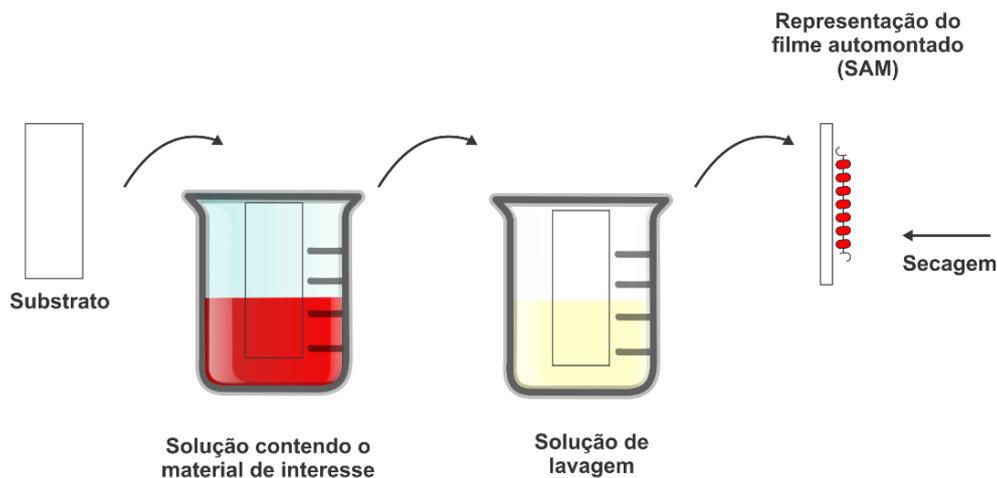


Figura 05. Esquema de construção de uma monocamada automontada (SAMs)

Os filmes SAMS apresentam inúmeras vantagens experimentais, que vão desde a facilidade de manuseio e preparação, baixo custo, acessibilidade e estabilidade (Chaki *et al*, 2002). Estando em contato íntimo com a superfície de suporte, as SAMs não sofrem dos problemas associados ao transporte de massa, dando a vantagem de uma resposta mais rápida e potencialmente mais intensa quando expostos a estímulos externos (Ferretti *et al*, 2000).

As SAMs apresentam algumas características que proporcionam seu uso em sensores eletroquímicos, onde podemos destacar que: a estrutura molecular ordenada, especificamente orientada, faz com que seja possível otimizar processos, por exemplo de transferência de elétrons, que são fundamentais no desenvolvimento de sensores eletroquímicos. A alta organização exibida pelas monocamadas assegura um comportamento homogêneo em toda a superfície do eletrodo, contribuindo para a obtenção de sensores com maior sensibilidade e reprodutibilidade (Ulman, 1996).

4. DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

Os fármacos antineoplásicos são usadas clinicamente para destruir ou controlar o crescimento ou propagação das células cancerígenas, curar o câncer ou causar a remissão da doença, e aliviar os sintomas como dor ou pressão de um tumor quando uma cura não é possível (Murad & Katz, 1996; Katzung, 2014).

A grande maioria destes fármacos apresentam propriedades citotóxicas, função farmacológica de inibir ou prevenir a multiplicação celular, sendo capazes de retardar a evolução do tumor, desempenhando sua ação sobre parte das células que se encontram em processo de divisão celular. No entanto, a sua ação não é específica para as células cancerígenas, sendo que células não cancerígenas podem ser danificadas (Shahrasbi *et al*, 2014).

A classe dos fármacos antineoplásicos é bastante heterogênea, sendo que este grupo de produtos químicos inclui agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalano, clorambucil), antimetabolitos (tioguanina, 5-fluorouracila, metotrexato), antibióticos (doxorubicina), fuso mitótico inibidores (vincristina), hormônios (dietilstilbestrol), geradores de radicais livres (bleomicina) e inibidores de topoisomerase (irinotecano, etoposido) (Sikic *et al*, 2004; Niosh, 2010).

Apesar dos seus efeitos terapêuticos e benéficos em doentes com câncer, efeitos adversos crônicos ou agudos, de curta duração ou a longo prazo estão associados com tratamento com drogas antineoplásicas (Villarini *et al*, 2012). Os trabalhadores da área da saúde que manipulam medicamentos antineoplásicos, tais como, farmacêuticos (durante a preparação), enfermeiros (na administração), e médicos e enfermeiros (em cuidado com os pacientes) estão em risco de sofrer os mesmos efeitos que seus pacientes sem colher qualquer um dos benefícios (Connor *et al*, 2010).

A exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos ocorre através da absorção da pele, ingestão, inalação ou injeção acidental, sendo que os trabalhadores da área da saúde podem estar expostos a drogas antineoplásicas durante a preparação, administração ou eliminação desses agentes tóxicos (Hedmer *et al*, 2005).

Profissionais da área de saúde mesmo em pequena exposição a tais drogas tóxicas podem apresentar efeitos adversos (Vioral & Kennihan, 2012). Estes efeitos incluem respostas agudas tais como erupções cutâneas, náuseas, perda de cabelo, dor abdominal, feridas nasais, reações alérgicas, lesões na pele ou nos olhos e tonturas (Valanis *et al*, 1993). Os efeitos crônicos ligados à exposição incluem dano reprodutivo, como o atraso na concepção (Fransman *et*

al, 2007), aborto espontâneo (Lawson *et al*, 2012), alterações genotóxicas (McDiarmid, *et al*, 2010; Rekhadevi *et al*, 2007, Villarini *et al*, 2011) e câncer (Skov *et al*, 1992).

Estudos publicados relatam a existência de metabólitos mutagênicos na urina de enfermeiros ocupacionalmente expostos a drogas antineoplásicas (Falck *et al*, 1979). Também foi relatado um aumento do risco de leucemia entre enfermeiros oncológicos e médicos ocupacionalmente expostos a drogas antineoplásicas, e um aumento do risco de câncer para os farmacêuticos a longo prazo (Skov *et al* 1994; Kiffmeyer *et al*, 2007)

A contaminação do ambiente também foi observada em estudo que constatou a presença de partículas dos quimioterápicos fluoracil e ciclofosfamida no ar, teto e chão e depositados nos filtros das máscaras utilizadas por enfermeiras que prepararam as drogas, e no filtro de câmaras de fluxo laminar (Sorsa *et al*, 2004).

Os riscos de tumores secundários para os doentes que receberam estes fármacos também foram confirmados por vários estudos (Deniz, *et al*, 2003; Josting *et al.*, 2003), sendo que para os pacientes com câncer, o benefício do tratamento supera o risco de uma malignidade secundária no futuro, no entanto, para os profissionais de saúde, o risco ocupacional é inaceitável.

Uma outra preocupação tem sido a contaminação do meio ambiente por medicamentos antineoplásicos, uma vez que a maioria destes medicamentos apresentam propriedades citostáticas, e a proporção que estes fármacos que são consumidos diariamente pelo público são excretados não metabolizados, podendo ser reativados, no sistema de tratamento de esgotos, causando danos ambientais. As estações de tratamento de esgoto muitas vezes não conseguem eliminar completamente estes compostos e, como resultado, estes são lançados nas águas superficiais (Jones *et al*, 2005).

Kümmerer e seus colaboradores (1996) avaliaram a biodegradabilidade do antineoplásico ifosfamida e sua ocorrência nos efluentes hospitalares e estações de tratamento municipais, encontrando as mesmas concentrações na entrada e na saída das estações, indicando que não ocorreu adsorção,

biodegradação ou outra forma de eliminação do composto, sendo este fato preocupante por se tratar de um agente cancerígeno, mutagênico, teratogênico e fetotóxico.

Rowney e seus colaboradores (2009) relataram que a concentração do antineoplásico 5-fluorouracila (5-FU) no efluente de esgoto não tratado pode ser 18 ng L^{-1} . Em outro estudo, Franquet-Griell e seus colaboradores (2015) relataram as concentrações ambientais previstas (PECs) de fármacos citostáticos incluindo a 5-FU, relatando um valor de $0,21 \text{ ngL}^{-1}$ nos efluentes de esgoto.

Diante do que foi relatado percebe-se a necessidade de monitoramento dos fármacos antineoplásicos, no sentido de minizar os efeitos secundários e tóxicos desses medicamentos. Várias técnicas têm sido utilizadas para a análise destas drogas, incluindo, fluorimetria (Liu *et al*, 2007), HPLC (Anderson *et al*, 2003), espectroscopia Raman (Loren *et al*, 2001) e espectrometria de massas (Bloom *et al*, 1992). Embora esses métodos tenham as vantagens de sensibilidade e precisão, seu alto custo e operação complicada limitam sua extensa aplicação, sendo os sensores eletroquímicos uma alternativa atraente devido à sua alta sensibilidade, baixo custo e curto tempo de análise (Florea *et al*, 2015).

4.1 Fármaco 5-Fluourouracila

O 5-fluorouracila (5-FU) é um agente antineoplásico classificado como antimetabólito, pertence a classe dos fármacos análogos da pirimidina (Figura 6), medicamento anticancerígenos de largo espectro utilizado no tratamento de neoplasias como o glioblastoma e o câncer (Cai *et al*, 2006; Cao *et al*, 2000; Hutchins *et al*, 2005). Este fármaco interfere na síntese do DNA, atuando principalmente como um inibidor da timidilato sintase e consequentemente afetando a produção do nucleotídeo timina (Longley *et al* 2005).

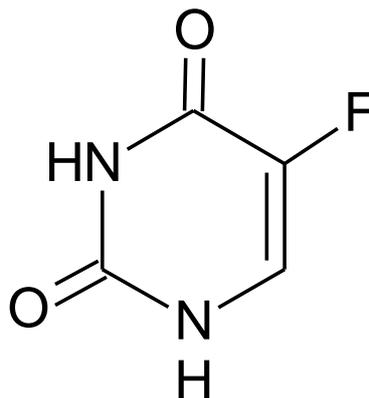


Figura 06. Estrutura Química do 5-Fluorouracila

O 5-FU é largamente utilizado no tratamento do câncer, incluindo câncer colorretais e da mama e do trato aerodigestivo, podendo também ser utilizado em outros tipos de tumores, sendo eles o câncer de pescoço, cabeça, ovário, bexiga, próstata, pâncreas e fígado (Katzung, 2007). O 5-FU pode ser usado isolado ou combinado com outros agentes antineoplásicos, sendo que quando combinado, percebe-se uma melhora nas taxas de resposta dos cânceres de mamas, cabeça, pescoço e coloretal (Longley *et al*, 2003).

Vários efeitos colaterais estão associados com o 5-FU e dependem da via de administração e da dose administrada. Os principais efeitos colaterais são mucosite, leucopenia, náuseas, diarreia, alopecia, neurotoxicidade, toxicidade ocular e cardíaca (Katzung, 2007; Stringer *et al*, 2009a; Savva-Bordalo *et al*, 2010).

A principal via de administração do 5-FU é a via intravenosa. Este quimioterápico não pode ser administrado por via oral uma vez que a mucosa intestinal apresenta elevados níveis da enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD), que degrada o 5-FU gerando o metabólito DHFU (diidrofluorouracil) que não apresenta nenhuma função específica, sendo excretado pelo organismo, não apresentando eficácia quanto a sua ação (Craig *et al*, 2005; Katzung, 2007).

REFERÊNCIAS

Albiero, D.; Maciel, A. J. S.; Lopes, A. C.; Mello, C. A.; Gamero, C. A. Proposal of harvest's babaçu machine (*Orbignya phalerata*) for the small farms. **Acta Amazonica**, n. 37(3), p. 337-346, 2007.

Almeida, E. P. de. et al. O amido de coco babaçu: nova agroindústria. **Informativo INT**, Rio de Janeiro: v. 8, n. 7, p. 2-7, 1975.

Almeida, R. R.; Almeida, R. R.; Lacerda, L. G.; Murakami, F. S. C.; Bannach, G.; Demiate, I. M.; Soccol, C. R.; Carvalho Filho, M. A. S., Schnitzler, E. Thermal analysis as a screening technique for the characterization of babassu flour and its solid fractions after acid and enzymatic hydrolysis, **Thermochimica Acta**, v. 519, p. 50-54, 2011.

Ambrosi, A.; Morrin, A.; Smyth, M. R.; Killard, A. J. The application of conducting polymer nanoparticle electrodes to the sensing of ascorbic acid. **Analytica Chimica Acta**. vol. 609, p. 37-43, 2008.

Anderson, A. B.; Ciriacks, C. M.; Fuller, K. M.; Arriaga, E. A. Distribution of zeptomole-abundant doxorubicin metabolites in subcellular fractions by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. **Analytical Chemistry**. n. 75, p 8-15, 2003.

Anonymous. Antineoplastic drugs: Hazardous, handle with care. ONA (Ontario Nurses Association) application in fried foods. **American Journal of Food Technology**, v. 6(7), p. 7-13, 2012.

Ariga, K.; Nakanishi, T.; Michinobu, T.; Immobilization of biomaterials to nanoassembled films (self-assembled monolayers, Langmuir-Blodgett films, and layer-by-layer assemblies) and their related functions. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v.6(8), p. 2278-2301, 2006

Azevedo, A. P. S.; Farias, J. C.; Costa, G. C.; Ferreira, S. C. P.; Aragão-Filho, W. C.; Sousa, P. R. A.; Pinheiro, M. Y.; Maciel, M. C. G.; Silva, L. A.; Lopes, A. S.; Barroqueiro, E. S. B.; Borges, M. O. R.; Guerra, R. N. M.; Nascimento, F. R. F., J. Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 111, p. 111, 155, 2007.

Bastos, V. D. **Etanol, Alcoolquímica e Biorrefinarias**. BNDES Setorial. Rio de Janeiro, n. 25, p. 5-38, 2007.

Batista, C. P.; Torres, O. J. M.; Matias, J. E. F.; Moreira, A. T. R.; Colman, D.; Lima, J. H. F.; Macri, M. M.; Rauen, J. R.; Ferreira, L. M.; Freitas, A. C. T. Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babacu) na cicatrização do estômago em camundongos: estudo morfológico e tensiométrico. **Acta Cirurgica Brasileira**. v. 3, p. 26-32, 2006.

Bergo, P.; Sobral, P. J. A. Effect of plasticizer on physical properties of pigskin gelatin films. **Food Hydrocolloids**., v. 21, p. 1285-1289, 2007.

Bhattacharyya, K.G.; Sharma, A.; Kinetics and thermodynamics of Methylene Blue adsorption on Neem (*Azadirachta indica*) leaf powder. **Dyes and Pigments**, n. 65(1), p. 51-59, 2005.

Blodgett, K. Films Built by Depositing Successive Monomolecular Layers on a Solid Surface. **Journal of The American Society**, v. 57, p. 1007-1022. 1934.

Bloom, J.; Lehman, P.; Israel, M.; Rosario, O.; Korfmacher, W.A. Mass Spectral Characterization of Three Anthracycline Antibiotics: A Comparison of Thermospray Mass Spectrometry to Particle Beam Mass Spectrometry. **Journal of Analytical Toxicology** v. 16(4), p. 223-227, 1992.

Blythe, T.; Bloor, D. In **Electrical properties of polymers**. 2nd Ed. Cambridge University press, 2002.

Brinker, C. J; Scherer, J. G. W. **Sol-gel Science: The physics and chemistry of sol-gel processing**, EUA, Academic Press Inc., ed. 1, 1990.

Brito Filho, S. B.; Matías, J. E. F.; Stahke Júnior, H. J.; Torres, O. J. M.; Timi, J. R. R.; Tenório, S. B.; Tâmbara, E. M.; Carstens, A. G.; Campos, R. V.; Myamoto. Análise da cicatrização na linha alba com uso de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. **Acta Cirurgica Brasileira**. v. 21(3), p. 76-88, 2006.

Cai, C.; Zhou, K.; Wu, Y.; Wu L. Enhanced liver targeting of 5-fluorouracil using galactosylated human serum albumin as a carrier molecule. **Journal Drug Targeting**, v. 14(2), p. 55–61, 2006.

Cammann, K. Bio-sensors based on ion-selective electrodes. **Fresenius Z. Analytical Chemistry** v. 287, p. 1-9, 1977.

Campàs, M.; Carpentier, R.; Rouillon, R. Plant tissue-and photosynthesis-based biosensors. **Biotechnology Advances**. v.26, p. 370 – 378, 2008.

Campbell, D. S.; **Thin Solid Films**. v. 32(3), 1976

Carneiro, A. P. M.; Pascoal, L. A. F.; Watanabe, P. H.; Santos, L. B.; Lopes, J. M.; Arruda, J.C.B. Babassu meal in finishing broiler feeder: performance, carcass yield and economical evaluation. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 1, p. 40-47, 2009.

Cecchi, H. M. **Fundamentos Teóricos e Práticos em Análise de Alimentos**. 2ª Ed. Ver. Editora da UNICAMP. Campinas, 2003.

CEPRO. **Fundação Centro de Pesquisas Econômicas do Piauí. Diagnóstico das Condições Ambientais do Estado do Piauí**. Teresina, p. 420, 1996.

Cao, S.; Rustum, Y. M. Synergistic antitumor activity of irinotecan in combination with 5-fluorouracil in rats bearing advanced colorectal cancer: role of drug sequence and dose. **Cancer Research**, v. 60, p. 3717–372, 2000.

Chaki, N. K.; Vijayamohanan, K. Self-assembled monolayers as a tunable platform for biosensor applications. **Biosensors Bioelectronics**. v. 17(1-2), p. 1-12, 2002.

Connor, T. H.; DeBord D. G.; Pretty J. R.; Oliver M. S.; Roth T. S.; Lees P. S.; McDiarmid M. A. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 52, p. 1019-1027, 2010.

Craig, Charles R.; Stitzel, Robert E. **Farmacologia Moderna com Aplicações clínicas**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Decher, G; Fuzzy Nanoassemblies: Toward Layered Polymeric Multicomposites. **Science**, v. 277, p. 1232-1237, 1997.

Deniz, K., O'Mahony, S., Ross, G.; Purushotham, A. Breast câncer in women after treatment for Hodgkin's disease. **The Lancet Oncology**, v. 4, p. 207-214, 2003.

Dumitri, S.; Vidal P.; Chornet E. **Hidrogels based on polysaccharides**. In: **Polysaccharides in medicinal applications**. Ed. Marcel Dekker, Inc: New York. p.125-194,1996

EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **Oleaginosas Potenciais do Nordeste para a produção de Biodiesel**. Campina Grande, p. 57. 2007.

Fata, F.; Ron, I.G.; Kemeny, N.; O'Reilly, E.; Klimstra, D.; Kelsen, D. P. 5-fluorouracil-induced small bowel toxicity in patients with colorectal carcinoma. **Cancer**, v. 86, p. 1129–1134, 2000.

Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti L. R. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic. drugs. **The Lancet.**; v. 1, p. 1250–1251, 1979.

Farias, E. A. O.; Dionisio, N. A.; Quelemes, P. V.; LEAL, S. H.; Matos, J. M. E.; Filho, E. C. S.; Bechtold, I. H.; Leite, J. R. S. A.; Eiras, C. Development and characterization of multilayer films of polyaniline, titanium dioxide and CTAB for potential antimicrobial applications. **Materials Science & Engineering. C, Biomimetic Materials. Sensors and Systems**, v. 35, p. 449-454, 2014.

Fatibello-Filho, O.; Capelato, M. D. Biossensores. **Química Nova**, v.15, p. 28-39, 1992.

Franquet-Griell, H.; Gómez-Canela, C.; Ventura, F.; S. Lacorte, S. Predicting concentrations of cytostatic drugs in sewage effluents and surface waters of Catalonia (NE Spain.) **Environmental Research.**, v.138, p. 161-172, 2015

Fransman, W., Peelen, S., Hilhorst, S., Roeleveld, N., Heederik, D.; Kromhout, H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. **The Annals of Occupational Hygiene**, v. 51, p. 231-239, 2007.

Freire, R. S.; Pessoa, C. A.; Kubota, L. T. Emprego de monocamadas auto-organizadas no desenvolvimento de sensores eletroquímicos. **Química Nova**, v. 26(3), p. 381-389, 2003.

Freitas, L.; Da Ró, P. C. M.; Santos, J. C.; Castro, H. F. An integrated approach to produce biodiesel and monoglycerides by enzymatic interestification of babassu oil (*Orbinya* sp). **Process Biochemistry**, v. 44, p. 1068-1074, 2009.

Fontes, L. C. B.; Ramos, K. K.; Sivi, T. C.; Queiroz, F. P. C Biodegradable edible films from renewable sources-potencial for their application in fried foods. **American Journal of Food Technology**, v. 6(7), p. 555-567, 2011.

Jones, O.A.H.; Voulvoulis, N.; Lester, J.N. Human Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Processes. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology** , v. 35, p.401-427, 2005.

Hedmer, M.; Georgiadi, A.; Bremberg, E. R.; Jansson, B.A.G.; Eksborg, S. Surface Contamination of Cyclophosphamide Packaging and Surface Contamination with Antineoplastic Drugs in a Hospital Pharmacy in Sweden. **Annals Occupational Hygiene**. vol. 49 (7), p.629-637, 2005.

Henderson, A. **The plants of the Amazon**. New York: Oxford University Press, p. 323, 1995.

Hutchins, L. F; Green, S. J; Ravdin, P.M et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, p. 8313–8321, 2005.

Janata, J. In: **Princípios de sensores químicos**. Hercules D., editor. Plenum Press; Nova Iorque: 1989. p. 81.

Josting, A., Wiedenmann, S., Franklin, J., May, M., Sieber, M., Wolf, J., German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 21, p. 3440-3446. 2003.

Karz, H. E.; Huang, J.; Thin-film organic devices. **Annual Reviews of Materials Research**, v.39(1), p.714-792, 2009.

Katzung, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10.ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

Kiffmeyer T, Hadtstein C. Handling of chemotherapeutic drugs in the OR: hazards and safety considerations. **Cancer Treatment and Research**, v.134, p. 275–90, 2007.

Kümmerer. K., Steger-Hartmann, T., Baranyai, A. e Bürhaus, I. Evaluation of the biological degradation of the antineoplastics cyclophosphamide and ifosfamide with the Closed Bottle Test (OECD 301 D). **Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin**, v.198(3), p. 215–225, 1996.

Lawson, C. C., Rocheleau, C. M., Whelan, E. A., Lividoti Hibert, E. N., Grajewski, B., Spiegelman, D.; Rich-Edwards, J. W. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 206(4), p. 1-8, 2012.

Lee, J. Biological conversion of lignocellulosic biomass to ethanol. **Journal of Biotechnology**, v. 56, p. 1-24, 1997

Liu, C. F.; Sun, R. C.; Zhang, A. P.; Ren, J. L.; Wang, X. A.; Qin, M. H.; Chao, Z. N.; Luo, W. Homogeneous modification of sugarcane bagasse cellulose with succinic anhydride using a ionic liquid as reaction medium. **Carbohydrate. Research**, v. 342(7), p.919–926, 2007.

Liu, Y.; Danielsson, B. Rapid high throughput assay for fluorimetric detection of doxorubicin-application of nucleic acid-dye bioprobe. **Analytica Chimica Acta**, v. 587(1), p. 45-51, 2007.

Longley, D. B.; Harkin, D. P.; Johnston, P. G. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. **Cancer**, v.3(5), p.330-338, 2003.

Loren, A.; Eliasson, C.; Josefson, M.; Murty, K, V.; Käll, M.; Abrahamsson, J.; Abrahamsson, K. Multivariate evaluation of doxorubicin surface-enhanced Raman spectra. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 57(9), p. 1907-1915, 2001.

Lorenzi, H. **Flora brasileira Lorenzi: Arecaceae (palmeiras)**. 1 ed. São Paulo: Nova Odessa, 367p. 2010.

Lowinsohn, D.; Bertotti, M. Sensores eletroquímicos: considerações sobre mecanismo de funcionamento e aplicações no monitoramento de espécies químicas em ambientes microscópicos. **Química Nova**, v. 6, p.1318 – 1325, 2006.

Ma, W.; Tang, C. H.; Yin, S. W.; Yang, X. Q.; Wang, Q.; Liu, F.; Wei, Z. H. Characterization of gelatin-based edible films incorporated with olive oil. **Food Research. International**, v. 49(1), p. 572-579, 2012.

Mandler, D.; Turyan, I.; Applications of self-assembled monolayers in electroanalytical chemistry. **Electroanalysis**, v. 8(3), p. 207-213, 1993.

McDiarmid, M. A., Oliver, M. S., Roth, T. S., Rogers, B.; Escalante, C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 52, p. 1028-1034, 2010.

Mello, L. D.; Kubota, L. T. Review of the use of biosensors as analytical tools in the food and drink industries. **Food Chemistry**. v. 77, p.237-256, 2002.

Minassian-Saraga, L.T. Thin films including layers: terminology in relation to their preparation and characterization (IUPAC Recommendations 1994) **Pure and Applied Chemistry**, v. 66(8), p. 1667-1738, 1994.

Miranda, I. P. A. et al. **Frutos de Palmeiras da Amazônia**. IMPA – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia Manaus, p. 104-105, 2001.

Murad, A.M.; Katz, A.; **Oncologia Bases Clínicas do Tratamento**; Guanabara; Rio de Janeiro, p. 41, 1996.

MMA. Ministério do Meio Ambiente do Governo Federal. **Plano nacional residuos-solidos** > Acesso em: 08/01/2017.

Netzer, L. I.; Sagiv, J.A New approach to construction of artificial monolayer assemblies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105(3), p. 674-676, 1983.

NIOSH. **List of Antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Cincinnati (OH): National Institute for Occupational Safety and Health**; 2010.

Oliveira Jr, O. N. Langmuir-Blodgett Films - Properties and Possible Applications **Journal Physics.**, v. 22, p. 60-63, 1992.

Osterberg, M; Valle-Delgado, J. J. Surface forces in lignocellulosic systems. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**. v. 27, p.33-42, 2017.

Paterno, L. G.; Mattoso, L. H. C.; De Oliveira Jr, O. N. Filmes poliméricos ultrafinos produzidos pela técnica de automontagem: preparação, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 24(2), p. 238-235, 2001.

Pereira, A. C.; Santos, A. S.; Kubota, L. T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Química Nova**, v. 25, p. 1012-1021, 2002.

Plank, J. **Applications of biopolymers in construction engineering**. In: Steinbüchel A (ed) *Biopolymers*, v. 10. Wiley-VCH, Weinheim, p. 29-95, 2003.

Rao, M. G.; Bharathi, P.; Akila, R.M. A Comprehensive Review On Biopolymers. **Scientific Reviews Chemical Communications**, v. 4(2), p. 61-68, 2014.

Robinson, T.; Chandran, B.; Nigan, P.; Removal of dyes from an artificial textile dye effluent by two agricultural waste residues, corncob and barley husk. **Environment International**, v. 28(1-2), p. 29-33, 2002.

Rowney, N. C.; Johnson, A.; Williams, R. J. Cytotoxic drugs in drinking water: a prediction and risk assessment exercise for the Thames catchment in the United Kingdom. **Environmental Toxicology Chemistry**, v. 28 (12), p. 2733-2743, 2009

Sahu, N.; Parija, B.; Panigrahi, S.; Parija, B. Fundamental understanding and modeling of spin coating process: A review. **Indian Journal of Physics**, v. 83, p 493-502, 2009

Santana, S. A. A.; Vieira, A. P.; Silva Filho, E. C.; Melo, J. C. P.; Airoidi, C. Immobilization of ethylenesulfide on babassu coconut epicarp and mesocarp for divalent cation sorption. **Journal Hazardous Materials**, v. 174(1-3), p. 714–719, 2010.

Savva-Bordalo, J.; Carvalho, J. R.; Pinheiro, M.; Costa, V. L.; Rodrigues, A.; Dias, P. C.; Veiga, I.; Machado, M.; Teixeira, M. R.; Henrique, R.; Jerónimo, C. Promoter methylation and large intragenic rearrangements of DPYD are not

implicated in severe toxicity to 5-fluorouracil-based chemotherapy in gastrointestinal cancer patients. **BMC Cancer**, v.10(420), 2010.

Shahrasbi, A. A., Afshar, M., Shokraneh, F., Monji, F., Noroozi, M., Ebrahimi-Khojin, M., Madani, S. F., Ahadi-Barzoki, M., Rajabi, M. Risks to health professionals from hazardous drugs in Iran: A pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxics. **Experimental Clinical Science International Online J. Adv. Sciences.**, v.13, p. 491–501, 2014.

Sikic B. I. **Antineoplastic agents**. In: **Craig CR, Stitzell RE, editors. Modern pharmacology with clinical applications**. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams, and Wilkins, p.638–656, 2004.

Silva, B. P.; Parente, P. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. **Fitoterapia**, v. 72, p.887-893, 2001.

Silva, S.; Tassara, H. **Frutas no Brasil**. Sao Paulo: Empresa das Artes, p. 230, 1991.

Singer, A. J; Clark, R. A. F. Cutaneous wound healing. **New England J Med**. v. 341(10), p. 338-746, 1999.

Skov, T., Maarup, B., Olsen, J., Rorth, M., Winthereik, H., Lynge, E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. **British Journal of Industrial Medicine**, v. 49, p. 855-861, 1992.

Sobral, P. J. A., Menegalli, F.C.; Hubinguer, M. D.; Roques, M. A. Mechanical, water vapor barrier and thermal properties of gelatin based edible films. **Food Hydrocolloids**. v. 15(4-6), p. 423-432, 2001.

Souza, M. F. B. Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, p.191-195, 1997.

Stringer, Andrea M. et al. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. **Current Drug Metabolism**, v.10, p.79-83. 2009a.

Teixeira, M. A. Babassu – A new approach for an ancient Brazilian biomass. **Biomass and Bioenergy**, v. 32(9), p. 857-864, 2008.

Thevenot, D.R., Coulet, P.R., Sternberg, R., Laurent, J., Gautheron, D.C. Enzyme collagen membrane for electrochemical determination of glucose. **Analytical Chemistry**. v. 51, p. 96-100, 1979.

Turner, A. P. F., Karube, I., Wilson, G.S. (Eds.). **Biosensors, Fundamentals and Applications**. Oxford University Press, Oxford, 1987

Ulman, A. Formation and Structure of Self-Assembled Monolayers, **Chemical Reviews**., v. 96 (4), p. 1533–1554, 1996.

Valanis, B. G., Vollmer, W. M., Labuhn, K. T., Glass, A. G. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. **Cancer Nursing**, v. 16, p.288-295, 1993.

Vieira, A. P.; Santana, S. A. A.; Bezerra, C. W. B.; Silva, H. A. S.; Chaves, J. A. P.; Melo J.C.P.; Silva Filho, E.C.; Airoidi, C. Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp, **Journal Hazardous Materials**, v. 166(2-3), p.1272–1278, 2009.

Villarini, M., Dominici, L., Fatigoni, C., Muzi, G., Monarca, S., Moretti, M. Biological effect monitoring in peripheral blood lymphocytes from subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: Assessment of micronuclei frequency. **Journal of Occupational Health**, v. 54 (9), p. 405–415, 2012.

Villarini, M., Dominici, L., Piccinini, R., Fatigoni, C., Ambrogi, M., Curti, G., Moretti, M. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage

in hospital personnel handling antineoplastic drugs. **Mutagenesis**, v. 26, p. 359-369, 2011.

Vioral, A. N.; Kennihan, H. K. Implementation of the American society of clinical oncology and oncology nursing society chemotherapy safety standards. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.16, p. 226-230, 2012.

Vivacqua Filho, A. **Babaçu: Aspectos Sócio-Econômicos e Tecnológicos**. Brasília, D. F.: Universidade de Brasília, 1968.

Vos, R. Defining biomass: Which types of biomass will count as renewable energy sources? **Refocus**, v. 7(5), p. 58–59, 2006.

Wang, J.; **Analytical Electrochemistry**, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2000.

Zhang, J.; Mungara, P.; Jane, J. Mechanical and thermal properties of extruded soy protein sheets. **Polymer**, v. 42(6), p 2569-2578, 2001.

Zhou, X.; Zheng, F.; LV, C.; Tang, L.; Wei, K.; Liu, X.; Du, G.; Yong, Q.; Xue, G. Properties of formaldehyde-free environmentally friendly lignocellulosic composites made from poplar fibres and oxygen-plasmatreated enzymatic hydrolysis lignin. **Composites Part B: Engineering**, v. 53, p. 369-375, 2013.

CAPÍTULO 2

Uso do Biopolímero Eletroativo extraído do Mesocarpo de Babaçu (Orbignya phalerata) com Vistas a Construção de um Sensor para Detecção de Neurotransmissores: Um Estudo Prospectivo

Artigo publicado na revista

GEINTEC: Gestão, Inovação e Tecnologias

Uso do Biopolímero Eletroativo extraído do Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya phalerata*) com Vistas a Construção de um Sensor para Detecção de Neurotransmissores: Um Estudo Prospectivo

Paulo Ronaldo Sousa Teixeira¹, Edson Cavalcanti da Silva Filho¹
e Carla Eiras^{1, *}

1 - Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados – LIMAV – CT, UFPI,
Campus Ministro Petrônio Portela, Teresina – PI, 64049-550, Brasil.

RESUMO

Atualmente, os materiais de origem natural têm sido empregados como agente formador de filmes finos para o desenvolvimento de diferentes dispositivos, dentre eles os sensores e biossensores eletroquímicos. Os biopolímeros vêm despertando a atenção devido a fatores como sua biodisponibilidade e baixo custo, associados a outras propriedades tais como a biodegradabilidade e biocompatibilidade, dentre outras. Os biopolímeros podem ser uma alternativa aos polímeros condutores, desde que apresentem eletroatividade, como é o caso do biopolímero extraído do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata*) (MB). Desta forma, o uso do MB na formação de filmes finos e eletroativos surge como oportunidade para agregar valor a um recurso natural disponível na região Norte-Nordeste do Brasil, pela possibilidade de empregá-lo na formação de sensores e biossensores eletroquímicos para detecção de diferentes analitos, como por exemplo, os neurotransmissores. Para este estudo de prospecção, foram realizadas buscas de periódicos nas bases *Web of Science*, *Scopus* e *Scielo*, e nos bancos de patentes do Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI, Escritório Europeu de Patentes - *Espacenet* e Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos – *USPTO*, para artigos e patentes publicados nos últimos 10 anos, ou seja, de 2006 a maio de 2016. A partir dos artigos e patentes analisados, constatou-se que a maioria dos estudos relacionados ao uso do MB faz referência ao seu uso como suplemento alimentício. Por outro lado, ao que se refere ao uso do MB na formação de filmes finos do tipo *LbL* (do inglês *Layer-by-Layer*) para o desenvolvimento de um sensor eletroquímico para a detecção de neurotransmissores, mostrou-se inovadora, visto que não foi encontrado nada na literatura com abordagem semelhante.

Palavras-chave: biopolímero, mesocarpo de babaçu, filme fino, sensor, neurotransmissor.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos materiais para instrumentação que sejam sensíveis à detecção de substâncias químicas do tipo neurotransmissores, tais como, dopamina, atropina e norepinefrina, são justificados em função de sua importância nas áreas da química, biomedicina e neuroquímica, mas também para a pesquisa de diagnósticos patológicos, visto que em várias patologias neurológicas estes neurotransmissores encontram-se relacionados à desregulação nos níveis dessas substâncias explicando a grande necessidade da existência de técnicas que sejam efetivas na detecção destes compostos.

Sensores químicos são dispositivos de grande uso no campo da instrumentação analítica devido ao fato de possuírem características peculiares que os distinguem de métodos instrumentais de largo porte. Além disso, os sensores eletroquímicos são dispositivos simples, que dispensam equipamentos de medidas sofisticados (Tuner *et al*, 1987) os quais veem se destacando por serem precisos, sensíveis e seletivos, além de permitirem a obtenção de informações *in situ* e em tempo real. Outras características vantajosas ao uso de sensores eletroquímicos referem-se à sua portabilidade, facilidade de automação, possibilidade de miniaturização e baixo custo (Lowinsohn *et al*, 2006).

O processamento de diferentes materiais na forma de filmes finos tem possibilitado o desenvolvimento de diferentes dispositivos cada vez mais versáteis, como por exemplo, o sensor eletroquímico a base de peptídeo antimicrobiano e o polissacarídeo extraído da goma do cajueiro empregado na detecção do protozoário causador da Leishmaniose (Bittencourt *et al*, 2016).

Dentre os diferentes métodos de processamento de filmes finos, a técnica de automontagem camada por camada ou *LbL* (do inglês *Layer-by-Layer*) destaca-se por sua versatilidade, uma vez que permite o processamento dos mais diversos tipos de materiais, com grande simplicidade experimental e baixo custo, além de permitir o controle da arquitetura do filme como: espessura e ordenamento molecular (Decher, 1997; Cunha *et al*, 2009).

A literatura descreve uma gama de materiais empregados na fabricação de filmes *LbL*, sejam eles conjugados em camadas alternadas originando os chamados nanocompósitos (Ashis *et al*, 2012; Mantha *et al*, 2010) ou ainda imobilizados individualmente (Egawa *et al*, 2011) atuando como camada ativa em sensores específicos (Wu *et al*, 2010; James *et al*, 2012). Dentre os materiais atualmente empregados podemos citar os polímeros (Volodkin *et al* 2012; Pavlukhina *et al* 2011), azopolímeros (Fernández *et al*, 2014; Wang *et al*, 2013), polissacarídeos (Teixeira *et al*, 2015) e os compostos de coordenação (Ejima *et al*, 2013). No entanto, estudos recentes apontam o crescente uso de materiais obtidos de fontes naturais na formação de filmes finos, tendo como destaque os biopolímeros, também conhecidos como polímeros naturais, que podem ser definidos como polímeros formados a partir de organismos vivos, no interior das células por complexos processos metabólicos durante o ciclo de crescimento do referido organismo (Rao *et al* 2014).

Uma fonte para a produção de biopolímeros são os materiais lignocelulósicos, formados pelos polissacarídeos celulose, hemicelulose e lignina (Lee, 1997). Dentre os materiais lignocelulósicos a serem utilizados na produção de biopolímeros, destaca-se o mesocarpo do coco babaçu (*Orbignya phalerata*) (MB). O babaçu (*Orbignya phalerata*) é uma palmeira abundante, Figura 1A, na região do país conhecida como mata dos cocais, especialmente nos Estado do Maranhão, Tocantins e Piauí (Lorenzi, 2010). A palmeira do babaçu é uma árvore de grande porte, com tronco cilíndrico e uma coroa contendo frutos em forma elipsoidal. Cada fruta é constituída de epicarpo, mesocarpo, endocarpo e amêndoa com 11%, 23%, 59% e 7% de massa respectivamente, Figura 1B (Albieiro *et al*, 2007).



Figura 01 – A) Visão geral da palmeira do babaçu (*Orbygnia phalerata*). B) Composição do coco babaçu: a - epicarpo, b – mesocarpo, c - endocarpo e d – amêndoa.

O mesocarpo do coco de babaçu (MB) é um subproduto agrícola com grande quantidade de materiais lignocelulósicos. É um material não-tóxico, renovável e passível de modificação com grande potencial a ser utilizado na área industrial como suplemento alimentar e excipiente para medicamentos (Vieira *et al*, 2009). Quanto a sua estrutura química, as hidroxilas do composto podem ser utilizadas como centros químicos reativos, e convertidas em grupos carboxílicos a partir do uso de anidridos succínico, ftálico ou maleico em sua modificação. A grande vantagem na introdução de alguns grupos funcionais na estrutura do biopolímero está relacionada com o aumento da capacidade de adsorção de cátions, o que contrasta com uma capacidade muito baixa antes do processo de modificação química (Santana *et al*, 2010).

Diante do que foi exposto, e levando em conta a grande disponibilidade dos subprodutos do babaçu (*Orbignya phalerata*) no Estado do Piauí, tais como o pó do mesocarpo, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma prospecção científica e tecnológica quanto a utilização do MB, *in natura* e modificado, na formação de filmes finos, do tipo *LbL*, desenvolvidos para a detecção de diferentes analitos, especialmente os neurotransmissores.

Serão analisadas a evolução das competências tecnológicas traduzidas no número de patentes, com busca nas bases de dados do Instituto Nacional de

Propriedade Industrial - INPI, Escritório Europeu de Patentes - Espacenet e Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos – USPTO e artigos científicos extraídos da base *Scopus*, *Web of Science* e *Scielo*.

2. METODOLOGIA

Este estudo prospectivo foi realizado com base na pesquisa de patentes e artigos científicos. Para a busca de patentes, foram utilizadas as bases gratuitas *INPI*, *EPO* e *USPTO*. Para a busca de artigos, foram utilizadas as bases de periódicos *Web of Science*, *Scopus* e *Scielo*.

Inicialmente, realizou-se a pesquisa com as palavras-chave em inglês: “*Biopolymer*” (biopolímero), “*Babassu Mesocarp*” (Mesocarpo de Babaçu), “*Thin Film*” (Filme fino), “*Sensor*” (Sensor) e “*Neurotransmitter*” (neurotransmissor). Em seguida, foram analisados as patentes e artigos obtidos com diferentes combinações destas palavras tais como: “*Biopolymer*” AND “*Babassu Mesocarp*”, “*Biopolymer*” AND “*Sensor*”, “*Biopolymer*” AND “*Neurotransmitter*”, “*Babassu Mesocarp*” AND “*Sensor*”, “*Babassu Mesocarp*” AND “*Neurotransmitter*”, “*Sensor*” AND “*Neurotransmitter*” “*Thin film*” AND “*Biopolymer*”, “*Thin film*” AND “*Babassu Mesocarp*”, “*Thin Film*” AND “*Sensor*”, “*Thin Film*” AND “*Neurotransmitter*”, “*Thin Film*” AND “*Biopolymer*” AND “*Babassu Mesocarp*”, “*Thin Film*” AND “*Sensor*” AND “*Babassu Mesocarp*”, “*Thin Film*” AND “*Neurotransmitter*” AND “*Babassu Mesocarp*”, “*Biopolymer* AND “*Babassu Mesocarp*” AND “*Sensor*” e “*Babassu Mesocarp*” AND “*Sensor* AND “*Neurotransmitter*” para que as buscas fossem refinadas de acordo com o trabalho realizado. Em todos os casos as pesquisas foram delimitadas aos campos “título, resumo e palavras-chave”.

Para pesquisas dos periódicos no banco de dados *Scielo*, tanto as palavras chaves, quanto as combinações foram utilizadas usando além do idioma inglês, o português e o espanhol, visto que esta base abrange muito países latinos americanos.

Na base de periódicos *Scopus*, *Web of Since* e *Scielo*, foram analisadas a quantidade de documentos por ano, os países com maiores números de

documentos e as principais áreas de aplicações para a palavra-chave “Mesocarpo de Babaçu”. A pesquisa por artigos científicos foi realizada fazendo o levantamento dos artigos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, do ano de 2006 a maio de 2015.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise Das Patentes Publicadas

Analisando o número de patentes encontradas nas bases europeia (EPO) e americana (USPTO) relacionadas às palavras chaves (Tabela 1) e as combinações utilizadas na pesquisa (Tabela 2), constatou-se que em geral, foi encontrado um número considerável de patentes, embora não tenha sido encontrada nenhuma patente relacionando a palavra “mesocarpo de babaçu”, nem suas combinações, o que demonstra que as pesquisas com o mesocarpo do babaçu ainda são pouco difundidas fora do Brasil.

Tabela 01 – Número Patentes encontradas nas buscas realizadas nos bancos Espacenet, USPTO e INPI com as palavras-chave.

Palavras-chave	Espacenet	USPTO	INPI
“Biopolymer”	4.399	607	86
“Sensor”	>10.000	161.298	6.860
“Thin Film”	>10.000	5.459	94
“Neurotransmitter”	1.778	306	19
“Babassu Mesocarp”	0	0	2

Tabela 02 – Número Patentes encontradas nas buscas realizadas nos bancos Espacenet, USPTO e INPI combinando as palavras-chave.

Palavras-chave	Espacenet	USPTO	INPI
“Biopolymer” AND “Babassu Mesocarp”	0	0	0
“Biopolymer” AND “Thin Film”	31	0	0
“Biopolymer” AND “Sensor”	23	5	0
“Biopolymer” AND “Neurotransmitter”	0	0	0
“Thin Film” AND “Babassu Mesocarp”	0	0	0
“Thin Film” AND “Neurotransmitter”	2	0	0
“Thin Film” AND “Sensor”	10.000	267	64
“Babassu Mesocarp” AND “Sensor”	0	0	0
“Babassu Mesocarp” AND “Neurotransmitter”	0	0	0
“Sensor” AND “Neurotransmitter”	18	5	1
“Biopolymer” AND “Babassu Mesocarp” AND “Sensor”	0	0	0
“Babassu Mesocarp” AND “Sensor” AND “Neurotransmitter”	0	0	0

Os dados levantados comprovam o que foi relatado por Bandeira e colaboradores (1986), que afirmam que também os estudos de caracterização do mesocarpo do babaçu são escassos, o que evidencia a necessidade e importância de estudos dessa natureza para um melhor aproveitamento da planta.

Já no banco de patentes Nacional (INPI), o número de patentes encontradas no geral foi menor que o encontrado nos bancos citados

anteriormente, em compensação, foram localizadas duas patentes utilizando a palavra-chave “mesocarpo de babaçu”. A primeira patente trata de um processo de preparação do mesocarpo do coco de babaçu para remoção de íons metálicos em soluções hidroetanólicas (PI 1004478-7 A2), e a segunda patente, trata de um processo de produção de barra nutritiva utilizando mandioca, mel, mesocarpo de babaçu e pedúnculo de castanha de caju (BR 10 2012 004990-2 A2).

Estes dados demonstram que o Brasil tem sido pioneiro em pesquisas com esta planta, o que pode ser justificado por esta ser uma espécie característica do País, sendo encontrada em abundância em determinados Estados da região Nordeste do País.

3.2 Análise dos Artigos Publicados

De acordo com as Tabela 3 e 4, constatou-se que já existem um grande número de artigos publicados, nos três bancos de dados pesquisados, relacionados as palavras “biopolímero”, “sensor” e “neurotransmissor”. No entanto, um número relativamente pequeno de artigos foram encontrados, quando pesquisada a palavra “mesocarpo de babaçu”, corroborando com o resultado encontrado no levantamento das patentes, mostrando que as pesquisas envolvendo esse biopolímero ainda são pouco difundidas.

Tabela 03 – Número de artigos encontrados nas buscas realizadas nas bases de dados *Web of Science* e *Scopus* com as palavras-chave.

Palavras-chave	Web of Science	Scopus
“Thin Film”	224.703	149.620
“Biopolymer”	6.243	8.269
“Sensor”	210.513	244.251
“Neurotransmitter”	18.752	22.500

“Babassu Mesocarp”	39	46
---------------------------	----	----

Tabela 04 – Número de artigos encontrados nas buscas realizadas na base de dados *Scielo* com as palavras-chave.

Palavras-chave	Scielo
“Biopolímero”	47
“Biopolymer”	103
“Filme Fino”	12
“Thin Film”	193
“Película Delgada”	27
“Sensor”	903
“Neurotransmissor”	16
“Neurotransmitter”	89
“Neurotransmisores”	65
“Mesocarpo de babaçu”	22
“Babassu Mesocarp”	29
“Mesorcarpio Babasú”	0

Fazendo uma análise prospectiva mais profunda nos artigos encontrados com a palavra-chave “mesocarpo de babaçu” nos três idiomas, fazendo exclusão dos artigos repetidos, refinou-se um total de 46 artigos publicados com esse termo nos últimos 10 anos, onde pode-se verificar que os anos de 2006 e 2015

foram os anos com maior número de publicações conforme ilustrado na Figura 2.

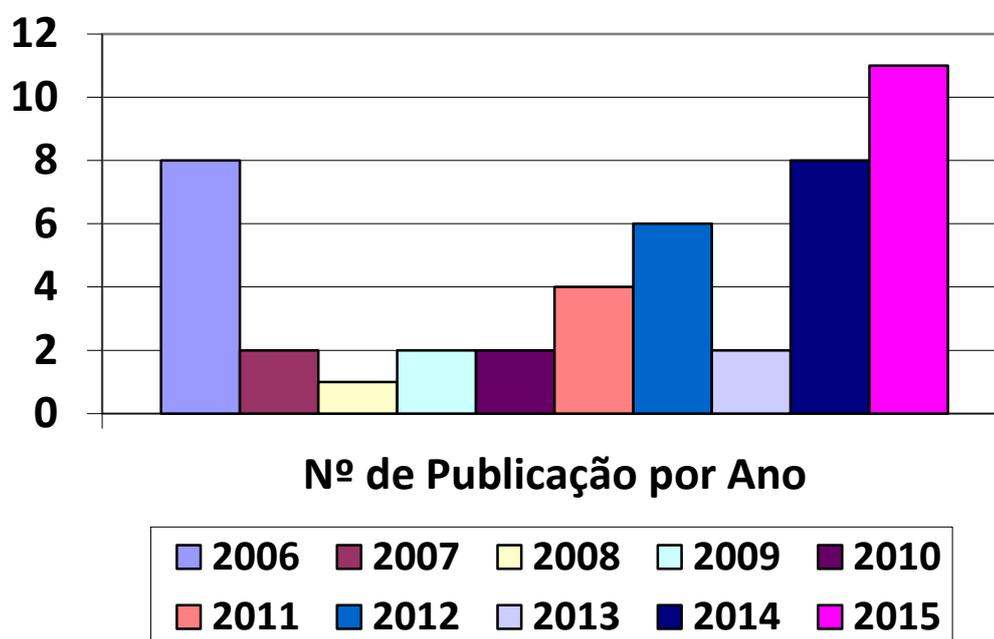


Figura 02 - Artigos publicados nos últimos 10 anos para a palavra “Mesocarpo de Babaçu”.

Desses 46 artigos publicados com a palavra Mesocarpo de Babaçu, todos tiveram origem no Brasil, o que também confirma os dados levantados na pesquisa das patentes, indicando que o Brasil tem se destacado e tem sido pioneiro em pesquisas com esta planta.

Dentre as principais áreas de publicação dos artigos com a palavra Mesocarpo de Babaçu conforme ilustrado na Figura 3, constatou-se que 25 artigos se enquadraram nas áreas de Ciências Agrárias e Biológicas, uma vez que este material é bastante utilizado na produção de rações de um modo geral, 8 artigos foram encontrados na área de Medicina, 7 na área de química, 5 na área de Farmacologia, toxicologia e Farmacêutica, outros 5 na área de Veterinária, 3 na área de Ciência Ambiental, 3 na área de Bioquímica, Genética e Biologia Molecular, 2 na área Multidisciplinar, 1 na área de Engenharia Química, 1 na área de Ciências Sociais e finalmente, 1 na área de Engenharia.

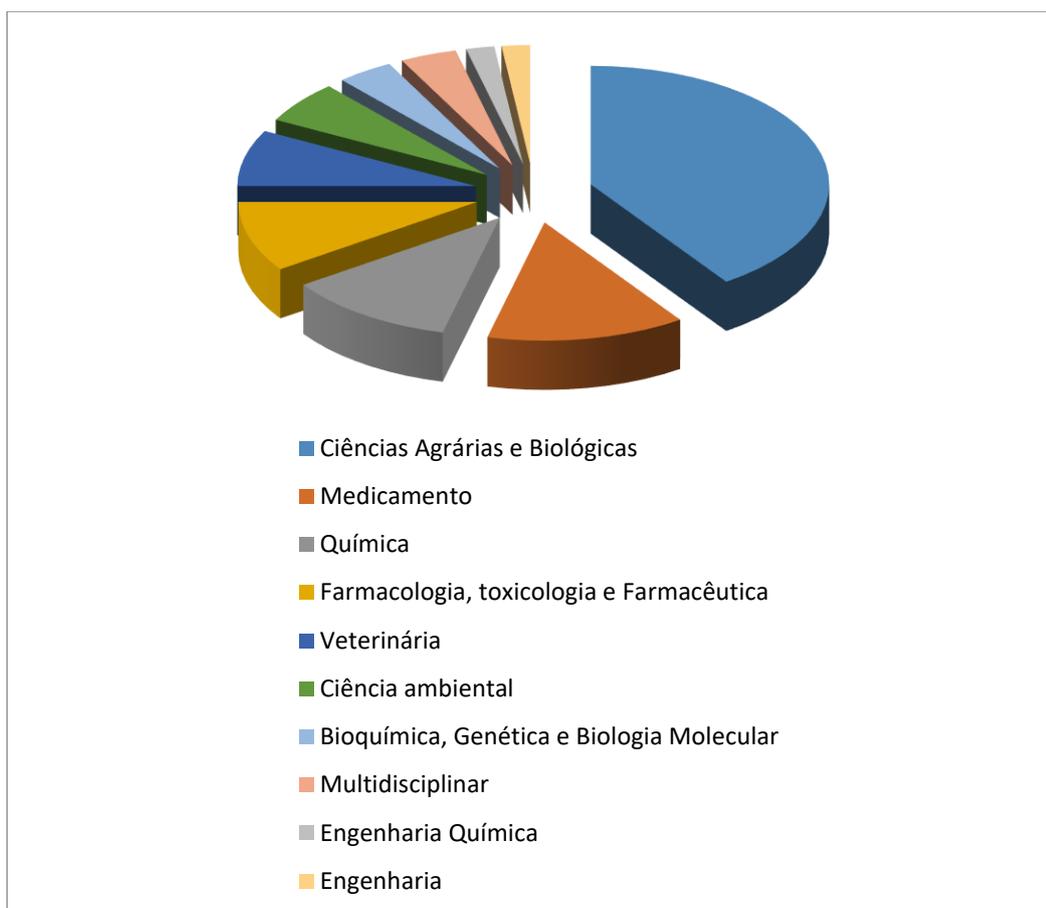


Figura 03 – Principais áreas de publicação dos artigos com a palavra “Mesocarpo de Babaçu”

Na pesquisa utilizando as combinações nas bases *Web of Science* e *Scopus*, conforme demonstrado na Tabela 5, verificou-se uma diminuição na quantidade de artigos publicados, sendo que as combinações contendo as palavras “mesocarpo de babaçu” apresentaram os menores números de artigos, ou ainda nenhum artigo publicado, indicando que as pesquisas utilizando este biopolímero como sensor e associado a neurotransmissores são escassas.

Tabela 05 – Número de artigos encontrados com combinações de palavras-chave nos bancos de dados *Web of Science* e *Scopus*.

Palavras-chave	Web of Science	Scopus
Thin Film AND Biopolymer	213	168
“Thin Film” AND “Babassu Mesocarp”	0	0
“Thin Film” AND “Sensor”	15.251	8.721
“Thin Film” AND “Neurotransmitter”	45	34
“Sensor” AND “Neurotransmitter”	631	485
“Biopolymer” AND “Sensor”	149	201
“Biopolymer” AND “Neurotransmitter”	9	6
“Biopolymer” AND “Babassu Mesocarp”	1	2
Babassu Mesocarp AND Sensor	0	0
“Babassu Mesocarp” AND “Neurotransmitter”	0	0
“Biopolymer” AND “Babassu Mesocarp” AND “Sensor”	0	0
“Babassu Mesocarp” AND “Sensor” AND “Neurotransmitter”	0	0

Com relação as buscas realizadas na base de dados *Scielo* em que as combinações das palavras chaves foram empregadas nos três idiomas citados anteriormente, não foram encontrados nenhum artigo publicado, o que demonstra que pesquisas utilizando o mesocarpo de babaçu como sensor para identificação

de neurotransmissores, pode ser um sistema bastante inovador nas áreas química e ciências biomédicas.

Analisando mais detalhadamente os artigos encontrados com a combinação “Biopolymer AND Babassu Mesocarp”, e fazendo a exclusão dos artigos repetidos, refinou-se um total de 4 artigos, onde todos estão compreendidos na área de ciências ambientais e ecologia. Desses quatro artigos, o primeiro de autoria de Vieira *et al* 2009 estudou a cinética e termodinâmica da adsorção de corante têxtil em soluções aquosas usando o biopolímero a base de mesocarpo de babaçu.

No segundo trabalho de Vieira *et al*. 2010, utilizou o mesocarpo de babaçu quimicamente modificado com anidrido succínico, anidrido maleíco e anidrido ftálico, para formarem biopolímeros modificados a serem utilizados na sorção de cobre a partir de soluções aquosas e aguardentes de cana.

No terceiro artigo, Santana *et al* 2010 propôs uma nova rota sintética para a formação de um biopolímero quimicamente modificado, reagindo o mesocarpo e o epicarpo de babaçu com etilenosulfeto para a utilização na sorção de cátions divalentes.

No quarto e último artigo encontrados com a combinação “Biopolymer” AND “Babassu Mesocarp”, (Vieira *et al* 2011) utilizou o biopolímero a partir do mesocarpo e o epicarpo de babaçu como novos biossorventes alternativos para a remoção do corante têxtil ftalocianina de cobre de soluções aquosas.

4. CONCLUSÃO

Os dados encontrados a partir da prospecção realizada neste estudo mostraram a inexistência de estudos que façam uso do biopolímero à base do mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata*), no desenvolvimento de filmes finos aplicados a sensores eletroquímicos para detecção de neurotransmissores. Desta forma, a linha de pesquisa proposta aqui é inovadora e inédita até o presente momento visto que não foram encontradas patentes, nem artigos

científicos com as combinações “*Biopolymer*” AND “*Babassu Mesocarp*” AND “*Sensor*” e “*Babassu Mesocarp*” AND “*Sensor*” AND “*Neurotransmitter*”.

Acredita-se que embora o Brasil seja o país pioneiro em quantidade de artigos publicados sobre o mesocarpo do babaçu, sejam necessárias mais pesquisas em relação a este produto de grande potencial farmacêutico, químico e alimentício.

REFERÊNCIAS

Tuner, A.; Karube, M. I.; Wilson, G. S. **Biosensors: Fundamentals and Applications**. Oxford University Press p.770, 1987.

Lowinsohn, D.; Bertotti, M. Electrochemical sensors: fundamentals and applications in microenvironments. **Química Nova**, v. 29, n. 6 p.1318-1325, 2006

Bittencourt, C. R.; Farias, E. A. O.; Bezerra, K. C.; Vêras, L. M. C.; Silva, V. C.; Costa, C. H N.; Bemquerer, M. P.; Silva, L. P.; Leite, J. R.S. A.; Eiras, C. Immobilization of cationic antimicrobial peptides and natural cashew gum in nanosheet systems for the investigation of anti-leishmanial activity. **Materials Science and Engineering C Materials for Biological Applications**, v. 59, p. 549-555, 2016.

Decher, G. Fuzzy Nanoassemblies: toward layered polymeric multicomposites. **Science**, v. 277, n. 30, p. 1232-1237, 1997.

Cunha, P. R. L.; Paula, R. C. M.; Feitosa, J. P. A. Polysaccharides from Brazilian biodiversity: an opportunity to change knowledge into economic value. **Química Nova**, v.32, p.649-660, 2009.

Sarker, A. K.; Hong, J. Layer-by-Layer Self-Assembled Multilayer Films Composed of Graphene/Polyaniline Bilayers: High-Energy Electrode Materials for Supercapacitors. **Langmuir**, v.28, n.34, p. 12637–12646, 2012.

Mantha, S.; Pedrosa, V. A.; Olsen, E. V.; Davis, V. A.; Simonian, A. L. Renewable Nanocomposite Layer-by-Layer Assembled Catalytic Interfaces for Biosensing Applications. **Langmuir**, v. 26, n. 24, p. 19114–19119, 2010.

Egawa, Y.; Seki, T.; Takahashi, S.; Anzai, J. Electrochemical and optical sugar sensors based on phenylboronic acid and its derivatives. **Materials Science and Engineering: C**, v. 31, n. 31 p. 1257-1264, 2011.

Wu, X.; Xu, B.; Tong, H.; Wang, L. Functionalized Polyfluorene Film Sensors for Sensitive Detection of Iron(III) in both Organic and Aqueous Media. **Macromolecules**, v. 43, n.21, p. 8917–8923, 2010

James, J. Z.; Lucas, D.; Koshland, C. P. Gold Nanoparticle Films as Sensitive and Reusable Elemental Mercury. *Sensors Environmental. Science. Technology*, v. 46, n. 17, p. 9557–9562, 2012.

Volodkin, D.; Skirtach, A.; Möhwald H. Bioapplications of light-sensitive polymer films and capsules assembled using the layer-by-layer technique **Polymer International**, v. 61, p. 673–679, 2012.

Pavlukhina, S.; Sukhishvili, S. Polymer assemblies for controlled delivery of bioactive molecules from surfaces. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, p. 822–836, 2011.

Fernández, R.; Ocando, C.; Fernandes, S. C. M.; Eceiza, A.; Tercjak, A. Optically Active Multilayer Films Based on Chitosan and an Azopolymer. **Biomacromolecules**, v. 15, n. 4, p. 1399–1407, 2014.

Wang, D.; Wang, X. Amphiphilic azo polymers: Molecular engineering, self-assembly and photoresponsive properties. **Progress in Polymer Science**, v. 38, p. 271–301, 2013.

Teixeira, P. R. S.; Marreiro, A. S. N.; Fariais, E. A. O.; Dionisio, N. A.; Silva Filho, E. C.; Eiras, C. Layer-by-layer hybrid films of phosphate cellulose and electroactive polymer as chromium (VI) sensors. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 19, p. 2129-2139, 2015.

Ejima, H.; Richardson, J. J.; Liang, K.; Best, J. P.; Koeverden, M. P.V.; Such, G.K.; Cui, J.; Caruso, F. One-Step Assembly of Coordination Complexes for Versatile Film and Particle Engineering. **Science**, v.341, p. 154-157, 2013.

Rao, M. G.; Bharathi, P.; Akila, R. M. A Comprehensive Review On Biopolymers. **Science Reviews Chemical Commun**, v. 4, n. 2, p.61-68, 2014.

Lee, J. Biological conversion of lignocellulosic biomass to ethanol. **Journal of Biotechnology**, v. 56, p. 1-24, 1997.

Lorenzi, H. **Flora brasileira Lorenzi: Arecaceae (palmeiras)**. 1 ed. São Paulo: Nova Odessa, 2010, 367p.

Albiero, D.; Maciel, A. J. S.; Lopes, A. C.; Mello, C. A.; Gamero, C. A. Proposal of harvest's babaçu machine (*Orbignya phalerata Mart.*) for the small farms. **Acta Amazonica**, v. 37, p. 337-346, 2007.

Vieira, A.P.; Santana, S. S.; Bezerra, C. W. B.; Silva, H. A.S.; Chaves, J. A. P.; Melo, J.C.P.; Silva Filho, E. C.; Airoidi, C. Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp. **Journal of Hazardous Materials**, v.166, p.1272–1278, 2009.

Santana, S. A. A.; Vieira, A. P.; Silva Filho, E. C.; Melo, J. C. P.; Airoidi, C. Immobilization of ethylenesulfide on babassu coconut epicarp and mesocarp for divalent cation sorption, **Journal of Hazardous Materials**, v. 174, p. 714–719, 2010.

Bandeira, M. A. M.; Matos, M.E.O.; Matos, F.J.A.; Maia, M.B.S. Contribuição ao estudo químico do coco babaçu. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 27-28, 1986.

Vieira, A. P.; Santana, S. A. A.; Bezerra, C. W. B.; Silva, H. A. S.; Melo, J. C. P.; Da Silva Filho, E. C.; Airoidi, C. Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babassu coconut (*Orbygnia phalerata Marteciosa*) mesocarp. **Chemical Engineering Journal**, v.161, p. 99–105, 2010.

Vieira, A. P.; Santana, S. A. A.; Bezerra, C. W. B.; Silva, H. A. S.; Chaves, J. A. P.; Melo, J. C. P.; Da Silva Filho, E. C.; Airoidi, C. Epicarp and mesocarp of babassu (*Orbygnia phalerata Marteciosa*): characterization and application in copper phtalocyanine dye removal. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 1, p. 21-29, 2011.

CAPÍTULO 3

Biopolímero obtido a partir do coco babaçu (*Orbygnia Phalerata*) quimicamente modificado: caracterização e desenvolvimento de um filme fino para aplicação em sensores

Biopolímero obtido a partir do babaçu (*Orbygnia phalerata*) quimicamente modificado: caracterização e desenvolvimento de um filme fino para aplicação em sensores

Paulo Ronaldo Sousa Teixeira^{1,2}, Ana Siqueira do Nascimento Marreiro Teixeira^{1,2}, Emanuel Airton de Oliveira Farias³, Durcilene Alves da Silva^{1,3}, Lívio César Cunha Nunes⁴, Edson Cavalcanti da Silva Filho¹ e Carla Eiras^{1,3*}

1-Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados - LIMAV, CT, UFPI, *Campus* Ministro Petrônio Portela, Teresina-PI, 64049-550, Brasil.

2-Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Piauí - IFPI, Teresina – PI, 64018-900, Brasil.

3-Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia, BIOTEC, *Campus* de Parnaíba, UFPI, Parnaíba, PI, 64202-020, Brasil.

4- Núcleo de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 64049-550, Brasil.

RESUMO

Neste estudo, o mesocarpo de babassu (*Orbignya phalerata*) (MB) foi modificado quimicamente com anidrido ftálico (MBAF) para aumentar sua solubilidade em meio aquoso e assim facilitar seu processamento na forma de filmes finos. Os filmes finos monocamadas de MB (não modificado) e MBAF foram produzidos pela técnica de monocamada automontada (SAM), e adsorvidas em substratos de vidro condutor (óxido de índio dopado com estanho, ITO). As propriedades eletroativas dos filmes finos foram avaliadas através da técnica de voltametria cíclica (CV) onde observou-se no MB um processo de oxidação em +0,57 V vs ECS, e de redução em + 0,19 V vs ECS. No MBAF os processos de oxidação e redução foram observados respectivamente em +0,37 V e 0,24 V vs ECS, comprovando que tanto o MB quanto o MBAF são materiais eletroativos, que podem ser utilizados na construção de plataformas de sensores, sem a necessidade de serem conjugados com outros materiais eletroativos, tais como polímeros condutores, ftalocianinas metálicas ou corantes. Além disso, nas condições experimentais utilizadas, o MBAF quimicamente modificado apresentou um processo redox mais reversível, onde a diferença dos potenciais $E_{Ox}-E_{Red}$ foi de 140 mV, e a razão entre as correntes de I_{Ox}/I_{Red} foi de 0,93, o que pode ter contribuído para que este filme apresentasse uma maior estabilidade eletroquímica quando comparado ao MB.

Palavras-chave: mesocarpo de babaçu, anidrido ftálico, filmes monocamada, eletroatividade.

ABSTRACT

In this study, babassu mesocarp (*Orbignya phalerata*) (BM) was chemically modified with phthalic anhydride (PAMB) to increase its solubility in an aqueous medium, and thus facilitate its processing in the form of thin films. The thin monolayer films of BM (non-modified) and PAMB were produced by the self-assembly monolayer (SAM) technique, and adsorbed onto conductive glass substrates (tin-doped indium oxide, ITO). The electroactive properties of the thin films were evaluated by means of the cyclic voltammetry (CV) technique in which an oxidation process in +0.57 V vs ECS was observed in the BM and a reduction of + 0.19 V vs ECS. In the PAMB the oxidation and reduction processes were respectively observed at +0.37 V and 0.24 V vs ECS, proving that both BM and PAMB are naturally electroactive materials that can be used in the construction of sensor platforms, without the necessity of being conjugated with other electroactive materials, such as conductive polymers, metal phthalocyanines, or dyes. In addition, in the experimental conditions used, the chemically modified PAMB presented a more reversible redox process, where the $E_{Ox}-E_{Red}$ potential difference was 140 mV, and the ratio of the I_{Ox} / I_{Red} currents was 0.93, which may have contributed for this film to present a greater electrochemical stability when compared to BM.

Keywords: Babassu mesocarp, Phthalic anhydride, SAM films, Electroactivity

1. INTRODUÇÃO

Os biopolímeros ou polímeros naturais são definidos como polímeros sintetizados por organismos vivos, no interior das células por complexos processos metabólicos durante o ciclo de crescimento do indivíduo em questão (Rao *et al*, 2014). Estruturalmente, os biopolímeros podem ser classificados como polissacarídeos, poliésteres ou poliamidas, cujas estruturas sofrem degradação gerando o dióxido de carbono, água e biomassa, como resultado da ação de organismos vivos e /ou enzimas (Zhang, 2000).

Recentemente, estes polímeros têm recebido atenção especial da comunidade científica e das indústrias alimentícias, de medicamentos e de petróleo (Rao *et al*, 2014), visto que oferecem propriedades específicas e importantes, tais como, biodegradabilidade e biocompatibilidade (Yates *et al*, 2013), que não estão disponíveis na maioria dos polímeros sintéticos conhecidos atualmente (Finkenstad, 2005; Prabakaran, 2008). Os biopolímeros também podem ser utilizados como matriz para aplicações em dispositivos de liberação controlada, como é o caso da quitosana (Prabakaran, 2008; Prabakaran *et al*, 2005; Thanou *et al*, 2001) e membranas ambientalmente sensíveis, como a celulose (Carpenter *et al*, 2015).

A matéria-prima principal para obtenção dos biopolímeros são as fontes de carbono renováveis, geralmente os materiais derivados de plantios comerciais de larga escala como: cana-de-açúcar, milho, batata, trigo, beterraba e girassol, dentre outros (Raquez, 2013). Outras fontes de obtenção dos biopolímeros são os materiais lignocelulósicos, que são formados por estruturas rígidas e fibrosas compostas majoritariamente pelos polissacarídeos celulose e hemicelulose, entremeados por lignina, onde estes se encontram unidos por ligações covalentes e interações de hidrogênio (Lee, 1997).

Dentre os biopolímeros a base de materiais lignocelulósicos, destaca-se o MB, que é extraído do coco encontrado na palmeira do babaçu (*Orbygnia phalerata*), Fig. 1A. A palmeira do babaçu é encontrada em países como Bolívia, Suriname e Brasil, onde a região de alta densidade dessa palmeira é conhecida como “mata dos cocais”, sendo encontrada especialmente nos Estados do Maranhão, Tocantins e Piauí (Lorenzi, 2010). Essa palmeira possui grande porte

e um tronco cilíndrico com uma coroa contendo frutos e cocos, os quais possuem forma elipsoidal. Cada fruto, Fig. 1B, é constituído de epicarpo, mesocarpo, endocarpo e amêndoa compondo cerca de 11%, 23%, 59% e 7% de massa do fruto, respectivamente (Albiero *et al*, 2007).



Fig. 01 – A) Visão geral da palmeira do babaçu, "Região dos Cocais" (*Orbygnia phalerata*). B) Corte do coco babaçu: A - epicarpo, B – mesocarpo, C - endocarpo e D – amêndoa.

O MB caracteriza-se como um material não-tóxico, renovável e com grande potencial para ser utilizado na área industrial como suplemento alimentar e excipiente para medicamentos (Vieira *et al*, 2009). Assim como outros materiais lignocelulósicos, são capazes de reagir com uma grande variedade de reagentes devido à sua elevada reatividade em relação aos grupos hidroxilas disponíveis na superfície de polissacarídeos (Liu *et al*, 2007). O MB também pode ser modificado com a inserção de diversos grupos químicos em sua estrutura, com a finalidade de gerar novas características ao polímero.

A grande vantagem na inserção de grupos funcionais na estrutura do MB está relacionada com o aumento de sua capacidade de adsorção de cátions após o processo de modificação química (Santana *et al*, 2010). No processo de modificação do MB, as hidroxilas presentes na composição do amido, da celulose e hemicelulose, podem ser utilizadas como centros químicos reativos, e convertidas em grupos carboxílicos utilizando reagentes como os anidridos succínico, ftálico ou maleico (Santana *et al*, 2010).

Uma nova aplicabilidade para o MB surge ao processá-lo na forma de filmes finos, imobilizados sobre substrato sólido e condutor, de forma a compor a camada ativa de um sensor eletroquímico. Chama-se “filme” a matéria condensada disposta em camadas imobilizadas em uma superfície sólida, conhecida como substrato (Teixeira *et al*, 2015). De acordo com Alves *et al* (2002), quanto a sua espessura os chamados “filmes finos” podem ser classificados em nanométricos, micrométricos e milimétricos referindo-se as faixas de 0,1 – 100 nm, 0,1 – 100 μ m e 0,1 – 100 mm, respectivamente.

Os filmes nanoestruturados são filmes que apresentam organização molecular e dimensões na escala nanométrica (10^{-9} m). O nível organizacional do sistema dependerá de diversos parâmetros a serem considerados e dentre eles podemos citar a natureza do material de estudo e a técnica de processamento empregada e os respectivos parâmetros experimentais (Ulman, 1991).

Dentre as diferentes técnicas de preparação de filmes finos a técnica de monocamada automontada (*Self assembled monolayer-SAM*), caracteriza-se por ser uma monocamada automontada num substrato, podendo ser preparada no laboratório facilmente por imersão do substrato numa solução diluída de uma molécula orgânica durante um período de tempo específico, seguido de lavagem e secagem sob um fluxo de gás nitrogênio (Samanta *et al*, 2011).

O interesse nos filmes produzidos pela técnica SAM na construção de sensores se deve ao fato de que a alta organização exibida pelas monocamadas assegura um comportamento homogêneo em toda a superfície do eletrodo, contribuindo para a obtenção de sensores com maior sensibilidade e reprodutibilidade. Além disso, a dimensão da monocamada, que se situa em escala molecular, evita uma difusão lenta das espécies eletroativas para a superfície, principalmente quando comparada com a cinética apresentada pelos eletrodos modificados com filmes poliméricos finos ou por compósitos (Freire *et al*, 2013).

Diante do que foi exposto, e levando em conta a grande disponibilidade de subprodutos do babaçu (*Orbygnia phalerata*) no estado do Piauí, o presente trabalho objetivou a utilização do MB não modificado, e modificado com anidrido

ftálico MBAF, na formação de filmes finos, do tipo SAMs, para futuras aplicações em sensores ou biossensores eletroquímicos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

O mesocarpo do coco de babaçu *in natura* (MB) foi adquirido no Departamento de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí (Brasil) na forma de pó, e em seguida foi realizada a granulometria por peneiramento para a seleção do tamanho do grão, que foi de aproximadamente 0,074 mm. O Anidrido ftálico (AF) (Aldrich) e a dimetilacetamida (DMAc) (Aldrich) utilizados na modificação do mesocarpo foram adquiridos comercialmente, sendo ambos de padrão analítico, e não necessitando de purificação prévia. Na solução estoque utilizada na deposição dos filmes, foi utilizado o Dimetilsulfóxido – DMSO (Aldrich) e o ácido Sulfúrico (Aldrich), ambos apresentando padrão analítico e não necessitando de purificação prévia.

2.2 Métodos

2.2.1 Modificação do Mesocarpo do Babaçu com Anidrido Ftálico

A modificação do MB com o anidrido ftálico (MBAF) foi realizada no estado sólido, resultando em derivados lignocelulósicos contendo grupos carboxílicos livres (Melo *et al*, 2009). A reação foi realizada a partir do aquecimento, em banho de óleo, tanto do MB quanto do anidrido ftálico (AF), na proporção 1:5 (m/m), respectivamente, até a temperatura de aproximadamente 131 °C, temperatura de fusão do anidrido ftálico (AF). Após a fusão, a mistura foi mantida em agitação durante 20 minutos e, ao final deste período a reação foi finalizada pela adição de dimetilacetamida (DMAc) ao meio reacional (Vieira *et al*, 2010). Após seu resfriamento à temperatura ambiente, o produto da reação, obtido no estado sólido, foi separado por centrifugação, e lavado sequencialmente com acetona e água ultrapura (Sistema milli-Q) para a remoção do excesso de anidrido ftálico. O produto final foi seco, em estufa, a 60 °C durante 12 horas. Este processo resultou na preparação do biopolímero do mesocarpo do babaçu

quimicamente modificado com anidrido ftálico (MBAF), conforme o esquema das reações mostrado na Fig. 2:

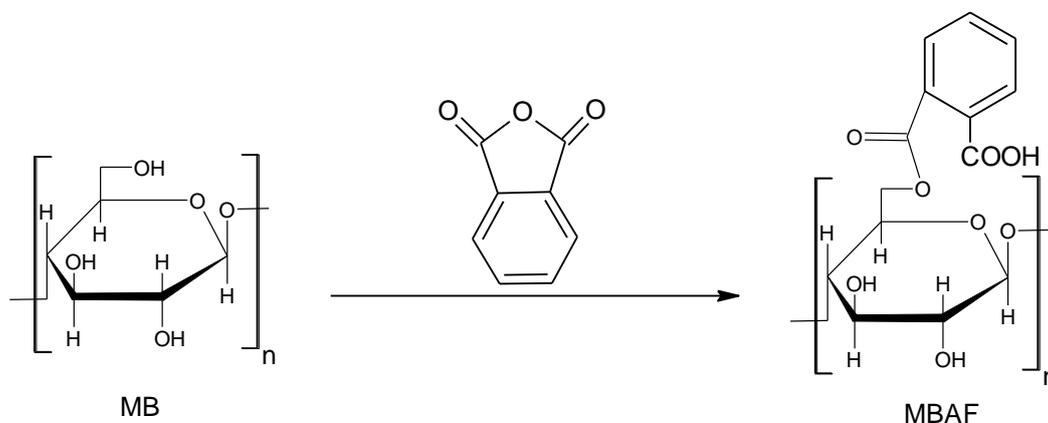


Figura 02 – Modificação do MB com o Anidrido Ftálico (Vieira *et al.*, 2010).

2.2.2 Determinação de Grupos Ácidos do MBAF

O grau de substituição do MBAF foi determinado a partir da quantidade de grupos carboxílicos anexados a superfície do MB empregando-se a técnica de retro-titulação. Para isso foram utilizadas uma quantidade de 0,1 g do MBAF tratadas com 100 mL de uma solução aquosa padronizada de NaOH (400 mg/dm³, num erlenmeyer de 250 mL durante 1 h sob agitação magnética constante. Logo em seguida, o material foi separado por filtração simples, e três alíquotas de 20 mL da solução foram tituladas com HCl (365 mg/dm³) padronizado. A concentração dos grupos carboxílicos foi calculada usando a Equação 01 (Vieira *et al.*, 2010; Zhou *et al.*, 2015).

$$C = \frac{(C_{NaOH} \times V_{NaOH}) - (5 \times C_{HCl} \times V_{HCl})}{mbio}$$

Eq. 01

Onde C_{NaOH} é a concentração de uma solução de NaOH (400,0 mg/dm³), C_{HCl} é a concentração da solução de HCl (365,0 mg/dm³), V_{NaOH} é o volume da solução de NaOH (dm³), V_{HCl} é o volume de HCl gasto na titulação de excesso base não-reagido (dm³) e M_{bio} é a massa do MBAF (g).

2.2.3 Difração de Raios X – DRX

Os Difractogramas de Raios X foram obtidos utilizando um equipamento Shimadzu, modelo D600-XR A, com 2θ no intervalo de 5-75°. A velocidade de varredura foi de $8,33 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, utilizando a fonte de radiação $\text{CuK}\alpha$ com comprimento de onda de 1,54 Å.

2.2.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Forrier - FTIR

Com o objetivo de caracterizar a presença de grupos químicos específicos no MBAF e compará-los com aqueles encontrados no MB, foram realizadas análises de FTIR em pastilha de KBr. Os espectros foram obtidos em um equipamento Paragon 1000, Perkin-Elmer, USA, na faixa de comprimento de onda de 4000 a 400 cm^{-1} durante 64 varreduras, com resolução de 2 cm^{-1} .

2.2.5 Análise Termogravimétrica – TG e DTG

As TG/DTG foram realizadas utilizando um instrumento Q600 V20.9 Build TA, sob atmosfera de nitrogênio a uma taxa de fluxo de 100 mL min^{-1} , razão de aquecimento de $10 \text{ C}^\circ \text{ min}^{-1}$ e faixa de temperatura de 25 a $800 \text{ }^\circ\text{C}$.

2.2.6 Análise de Potencial Zeta

As medidas de potencial zeta das soluções de MB e MBAF foram determinadas utilizando-se um equipamento Malvern 3000 Zetasizer NanoZS, (Malverne Instruments, UK). Para as análises do potencial zeta, as soluções de MB e MBAF foram preparadas em Dimetilsulfóxido (DMSO), em seguida foi adicionado ácido sulfúrico (H_2SO_4) $0,05 \text{ mol L}^{-1}$, com posterior diluição na proporção 1:100 (v/v).

2.2.7 Limpeza do Substrato

As lâminas dos substratos, empregados na deposição dos filmes, foram submetidas a duas etapas de limpeza, sendo a primeira com água e detergente e a segunda por um tratamento com plasma. Para as medidas de voltametria cíclica, foram utilizadas lâminas de vidro recobertas com ITO.

Na primeira etapa de limpeza, as lâminas foram inicialmente imersas em uma solução contendo detergente neutro e água ultrapura (Milli-Q). Essa solução foi aquecida até a temperatura de 70 °C, e posteriormente, as lâminas foram retiradas e lavadas com água Milli-Q para a retirada do excesso de detergente. Posteriormente, as lâminas foram imersas em água ultrapura e colocadas em banho ultrassônico durante 10 minutos. Após essa etapa as lâminas foram então imersas em acetona P.A, e aquecidas por 5 minutos para facilitar a remoção da matéria orgânica presente na superfície desses substratos, e então foram secas e organizadas em uma placa de Petri para a próxima etapa de limpeza.

Na segunda etapa de limpeza, as lâminas foram submetidas a um tratamento por Plasma, necessário para remoção de impurezas remanescentes no substrato após as etapas iniciais de limpeza. Além disso, a limpeza por plasma torna a superfície das lâminas mais hidrofílica, melhorando a interação do substrato com o material de interesse (Finson *et al*, 1995; Petasch *et al*, 1997). Os parâmetros para a limpeza do substrato via plasma estão descritos na Tabela 1.

Tabela 01 - Parâmetros utilizados na limpeza dos substratos via plasma.

Parâmetros			
Tempo de Plasma	2 minutos	Frequência	50 kHz
Gás	Nitrogênio	Pressão	200 mTorr
Nível de Gás	~12,5 cm ³ /min	Estabilização do Gás	1 minuto

2.2.8 Solução para deposição dos Filmes SAMs

As soluções de MB (1,0 mg/mL) e MBAF (1,0 mg/mL) empregadas na deposição dos filmes SAMs foram preparadas no momento de sua utilização em Dimetilsulfóxido (DMSO), em seguida foi adicionado ácido sulfúrico (H_2SO_4) 0,05 mol L^{-1} , na proporção 1:6 (v/v) respectivamente. Ambas as soluções formadas foram levadas a banho ultrassônico a temperatura de 25 °C durante 10 min, em seguida o pH das soluções foram ajustados para 2,85 e então, as soluções foram estocadas em temperatura ambiente até o momento de sua utilização.

2.2.9 Adsorção dos Filmes pela Técnica SAMs

O procedimento de adsorção constituiu-se em mergulhar o substrato previamente limpo na solução contendo MB ou MBAF, durante 5 minutos (Fig. 03). Em seguida o substrato foi retirado e imerso em uma solução de lavagem com água de Mili-Q para a retirada do excesso do biopolímero que não foi adsorvido na superfície do substrato. Depois da etapa de lavagem, secou-se o filme com leve fluxo de N_2 , obtendo-se assim um filme monocamada de MB ou MBAF, o processo foi repetido cinco vezes, obtendo um filme com cinco monocamadas.

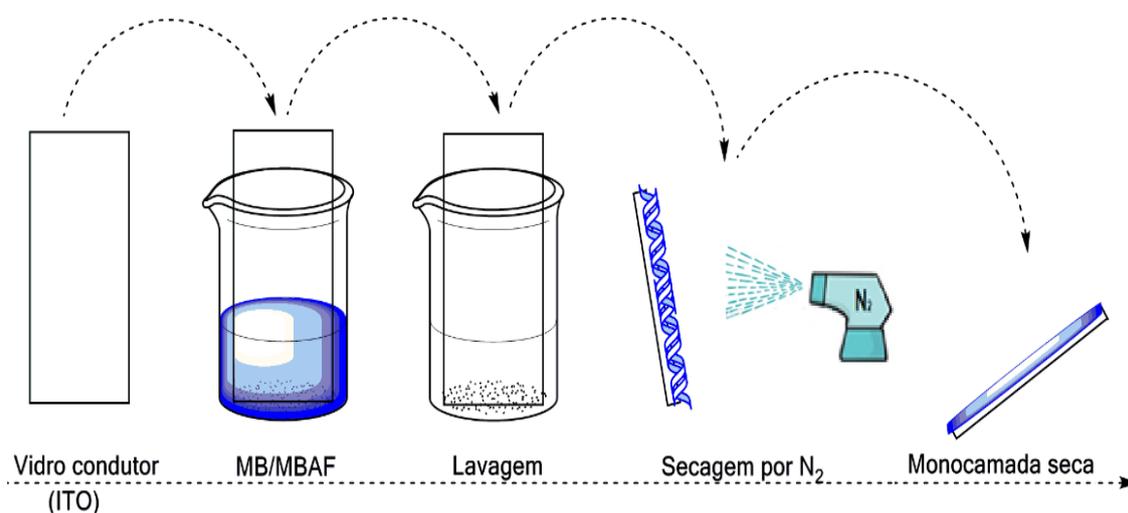


Figura 03 Representação esquemática da produção de um filme SAM

2.2.10 Voltametria Cíclica

Os filmes SAMs depositados sobre ITO foram caracterizados eletroquimicamente empregando-se a técnica de Voltametria Cíclica com o auxílio do equipamento Dropsens μ Stat 400 BiPotentiostat/Galvanostat da METROHM, e uma célula eletroquímica com encaixe para três eletrodos. O Eletrodo de Calomelano Saturado (ECS) foi empregado como eletrodo de referência, como contra-eletrodo utilizou-se um espiral de platina ($A= 2,0 \text{ cm}^2$), e como eletrodo de trabalho o ITO modificado com o filme monocamada de MB ou MBAF. Como eletrólito de suporte foi utilizado H_2SO_4 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$.

2.2.11 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV

As morfologias dos filmes obtidos foram avaliadas empregando-se a técnica de Microscopia Eletrônica de Varredura (JSM 6360LV, JEOL/Noran). As imagens foram obtidas utilizando tensão de aceleração de 15 e 30 kV. Antes do exame, as amostras foram cobertas com fina camada de ouro por aspersion usando baixa taxa de deposição, refrigeradas e colocadas à máxima distância do alvo a fim de evitar danos às mesmas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização do MB e MBAF

3.1.1 Grupos Ácidos do MBAF

Os grupos ácidos do MB e do MBAF foi determinada por retro titulação, onde o MB apresentou um valor de $43,3 \pm 0,82 \text{ mg g}^{-1}$, após a reação de ftalação, o MBAF apresentou um valor de $154,67 \pm 0,77 \text{ mg g}^{-1}$. Este aumento na capacidade de substituição do MB, após a ftalação, ocorre devido ao aumento do número de sítios ativos do MB com a incorporação dos grupos presentes no anidrido ftálico (Bezerra *et al.* 2014; Rungrodnimitchai, 2014).

3.1.2 Difractometria de Raios X - DRX

Os picos de DRX para as amostras de AF, MB e MBAF estão apresentados na Fig. 4. A partir do DRX do AF pode-se constatar que se trata de uma substância cristalina com picos de difração definidos em $2\theta = 12,9^\circ$, $15,6^\circ$, $16,3^\circ$, $16,9^\circ$, $18,7^\circ$, $19,9^\circ$, $21,4^\circ$, $22,5^\circ$, $27,1^\circ$, $28,1^\circ$, $30,6^\circ$, $34,9^\circ$, $37,6^\circ$. O padrão de DRX do MB se apresenta de forma micro cristalina, com picos de difração definidos em $2\theta = 15,6^\circ$, $17,2^\circ$ e $23,1^\circ$. A estrutura cristalográfica do MBAF apresentou picos de difração característicos tanto do MB quanto do AF, apresentando picos em $2\theta = 15,6^\circ$, $17,2^\circ$, $18,7^\circ$, $21,4^\circ$, $22,5^\circ$, $27,1^\circ$, $30,6^\circ$, e $37,6^\circ$.

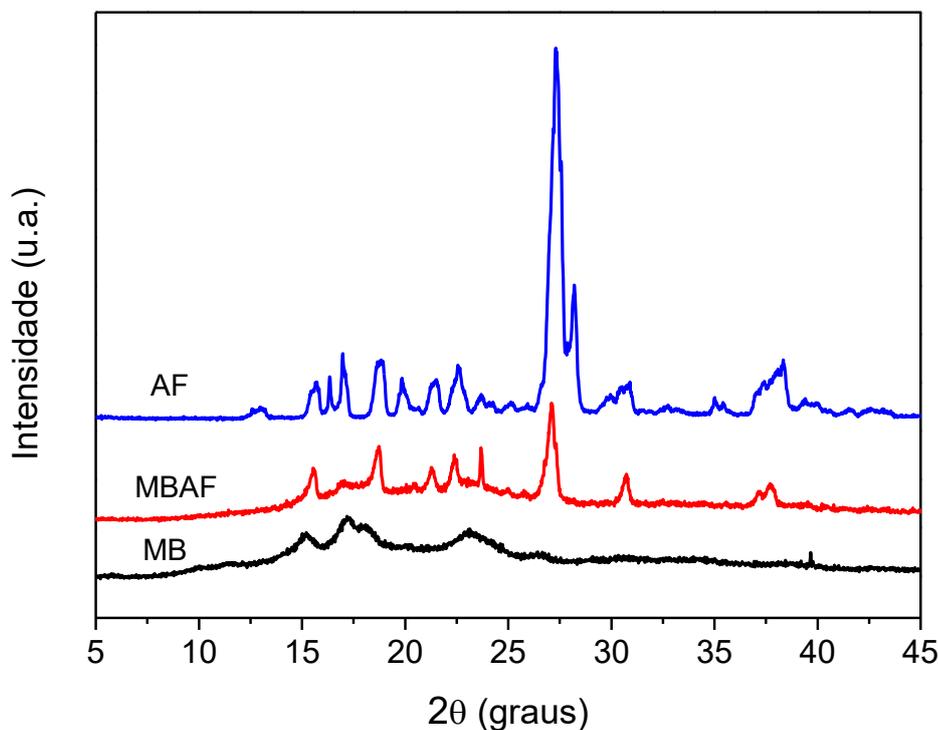


Figura 04 - Padrões de DRX para o MB e MBAF.

Os picos de difração no MB em $2\theta = 23,1^\circ$ é característico da celulose do tipo cristalina (Tserki *et al*, 2005), já os dois picos em $2\theta = 15,1^\circ$ e $17,2^\circ$ no MB são observados nesta região quando o teor de celulose é alto, mas quando

o material contém um aumento da quantidade de componentes amorfos, tais como lignina, hemicelulose e celulose amorfa (Vieira *et al*, 2011).

O aumento da cristalinidade do MBAF em relação ao MB já era esperado, uma vez que, durante o processo de modificação do MB com o AF, ocorre a remoção de parte dos compostos (lignina e hemiceluloses) responsáveis pela porção amorfa do MB (Ass *et al*, 2006; Fung *et al*, 2003).

O difratograma de Raios-X para o MBAF mostrou que após a etapa de modificação da superfície ocorreu mudança no perfil cristalino, onde além dos picos de difração característicos da estrutura do MB, pode-se observar também os picos de difração característicos do AF, o que confirma a eficiência da reação de modificação. Percebe-se ainda com relação ao DRX do MBAF, que após o processo de modificação com o AF, há uma perda da linha de base do DRX do AF.

Espera-se que as modificações ocorram em primeiro lugar nos grupos hidroxilos disponíveis na região paracristalina, localizados sobre a superfície polimérica. Após o rearranjo da superfície surge o aparecimento de novos padrões cristalográficos devido as interações aromáticos-aromático evidenciadas no AF (Melo *et al*, 2010).

3.1.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier - FTIR

Os espectros de FTIR para o AF, MB e o MBAF são apresentados na Fig. 5.

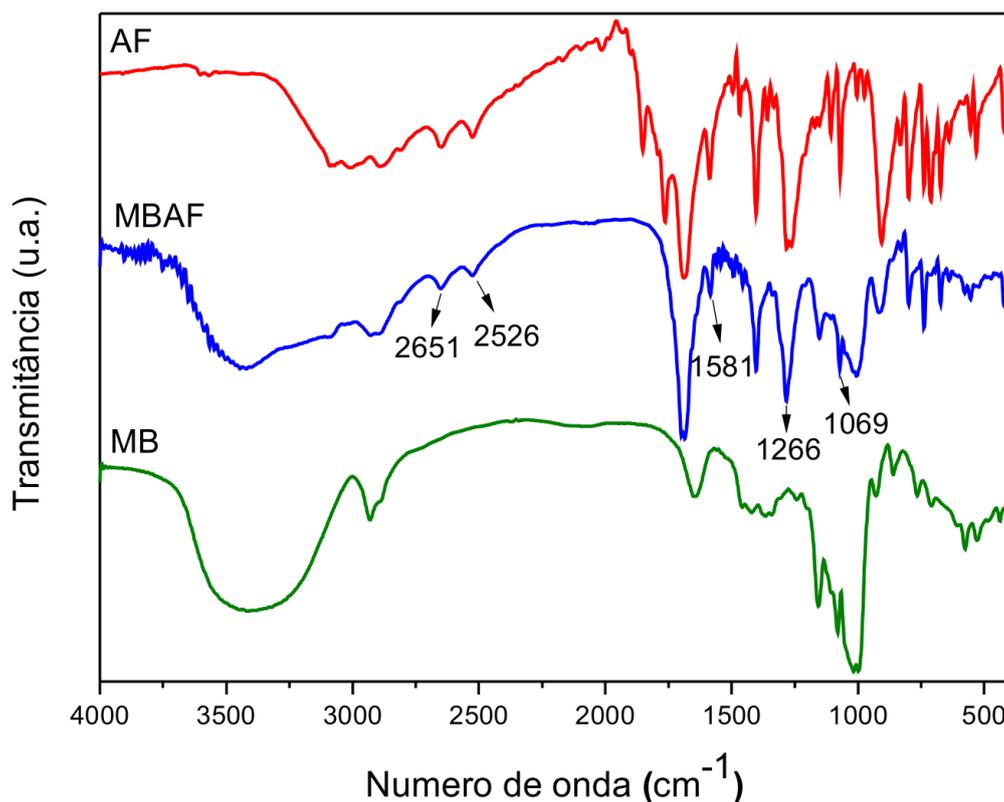


Figura 05 - Espectros de FTIR do AF, MB e MBAF.

A banda observada no MB na região de aproximadamente 3420 cm^{-1} está relacionada com o estiramento (O-H) presente no álcool e nos grupos hidroxilas dos ácidos. Já a vibração relacionada ao grupo (C-H) no MB aparece na região em torno de aproximadamente 2922 cm^{-1} , e a deformação axial, também correspondente a este grupo, foi observada em 1415 e 1372 cm^{-1} (Qiu *et al*, 2010; Tang *et al*, 2012).

Para Abreu e Oertel (1999) a banda em 1330 cm^{-1} no MB refere-se a vibrações do anel guaiacil-siringílico. A banda em 1012 cm^{-1} no MB surge a partir da vibração do grupo (C-O-C) do anel de piranose do monômero da celulose. As bandas observadas abaixo de 1000 cm^{-1} são, geralmente, associadas à absorção de grupos hidroxílicos do monômero da celulose (Ass *et al*, 2006).

Após o processo de modificação do MB com o AF, houve o aparecimento de bandas características de tal processo. A banda a 2897 cm^{-1} no MBAF surge a partir da ligação entre o hidrogênio intramolecular do grupo ácido e o grupo carbonila presente no éster da molécula. As bandas em 2651 e 2526 cm^{-1} , no

MBAF estão relacionadas com os dímeros dos ácidos carboxílicos aromáticos presentes no AF (Melo *et al*, 2010).

As bandas em 1581 e 1470 e 1411 cm^{-1} , que aparecem no espectro do MBAF estão relacionadas às vibrações do anel aromático das ligninas e são específicas de anéis do tipo guaiacílicos, relacionando-se com plano (C-H) do *orto*-benzeno dissubstituído do AF (Jorgensen *et al*, 1990; Liu *et al*, 2007). A banda centrada a 1266 cm^{-1} corresponde às vibrações relacionadas ao grupo (C-O) para o éster aromático (Melo *et al*, 2010).

A modificação na superfície do MBAF provoca também o aparecimento de uma banda em 1069 cm^{-1} , relacionada ao estiramento do grupo C-O do monômero da celulose, da hemicelulose e da lignina. Esta banda em 1069 cm^{-1} sugere a participação efetiva das ligações glicosídicas $\beta(1\rightarrow4)$ presentes no MBAF, com as interações π - π aromático-aromático do anidrido ftálico (Yang *et al*, 1996; Liu *et al*, 2006).

O espectro do MBAF demonstra que o processo de ftalação no MB foi realizado, mostrando a presença de bandas comuns no MBAF e AF. Estas bandas podem indicar que as moléculas de anidrido foram incorporadas na estrutura do MBAF com sucesso.

3.1.4 Análise Termogravimétrica – TG e DTG

As curvas de TG fornecem informações a respeito da estabilidade térmica de decomposição das amostras, conforme ilustrado na Fig. 6.

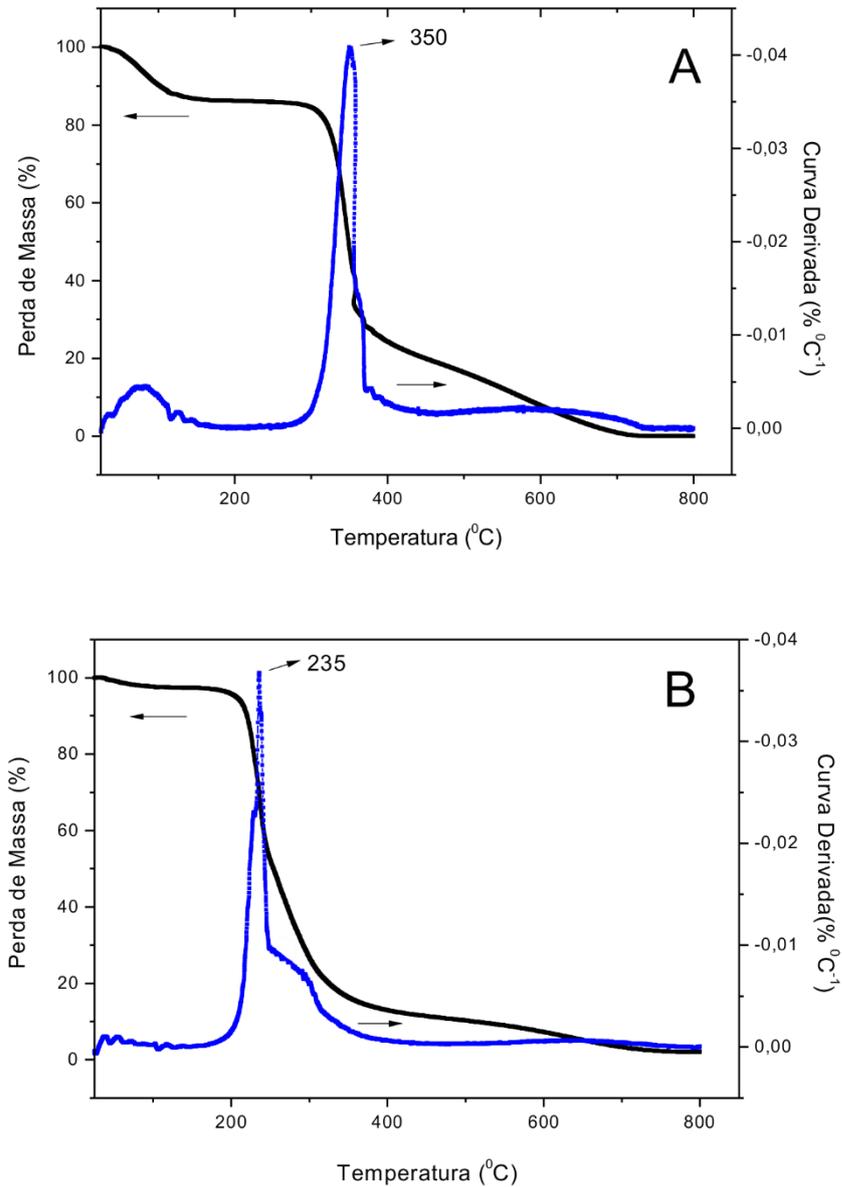


Figura 06- Curvas de TG e DTG para o MB (A) e MBAF (B)

Segundo Mulinari e seus colaboradores (2010), na curva TG do mesocarpo de babaçu são observados três estágios. O primeiro estágio ocorrendo na faixa de 25 a 140 °C, com perda de massa de 14%, é atribuído à eliminação de compostos voláteis e da água fissiosorvida no biopolímero (Szczesniak *et al*, 2008). O segundo estágio está relacionado ao início da degradação térmica correspondente a decomposição da hemicelulose, seguida da celulose e lignina (Antich *et al*, 2006; Yang *et al*, 2007), acontecendo na faixa de temperatura de 140 a 370°C, com perda de massa de 57%. O terceiro estágio

e último estágio ocorre a uma temperatura a partir de 370 °C a 800 °C, com perda de massa de 29% com degradação final da estrutura do MB.

A decomposição da matéria no MBAF aconteceu em quatro etapas. A primeira etapa da decomposição pode ser atribuída à liberação de água fisicamente adsorvida na superfície do material. Essa decomposição ocorre na faixa de temperatura de 25 a 108 °C e corresponde a uma perda de massa de 4%. A segunda etapa de decomposição acontece a uma faixa de temperatura de 108 a 235°C, onde ocorre a degradação do grupo modificado, gerando uma variedade de processos oxidativos e insaturações, com perda de massa de 30%. O terceiro estágio está relacionado à degradação térmica envolvendo as ligações da lignina e a degradação parcial do MBAF, acontecendo em uma faixa de temperatura de 235 a 409°C, com perda de massa de 55%. O quarto e último estágio ocorre a uma faixa de temperatura de 409 a 800 °C, com perda de massa de 11% e está associada a degradação final da estrutura do MBAF. A partir da DTG dos biopolímeros MB e MBAF (Figs 6A e 6B) pode-se visualizar as temperaturas de degradações máximas, onde MB ocorre em torno de 350 °C e MBAF em torno de 235 °C.

3.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV

A Fig. 7 mostra as micrografias do MB (A) e do MBAF (B). Na micrografia do MB, Fig. 7A, observa-se a presença de grânulos de formato poligonal ovalado, sem danos estruturais e de diferentes tamanhos. Também observa-se que estes grânulos encontram-se formando aglomerados, possivelmente devido à presença de lignina e celulose na estrutura do MB. Já a micrografia do MBAF, Fig. 7B, observa-se formações cristalinas na superfície dos grânulos, sugerindo que a superfície do MB foi modificada pelo anidrido ftálico.

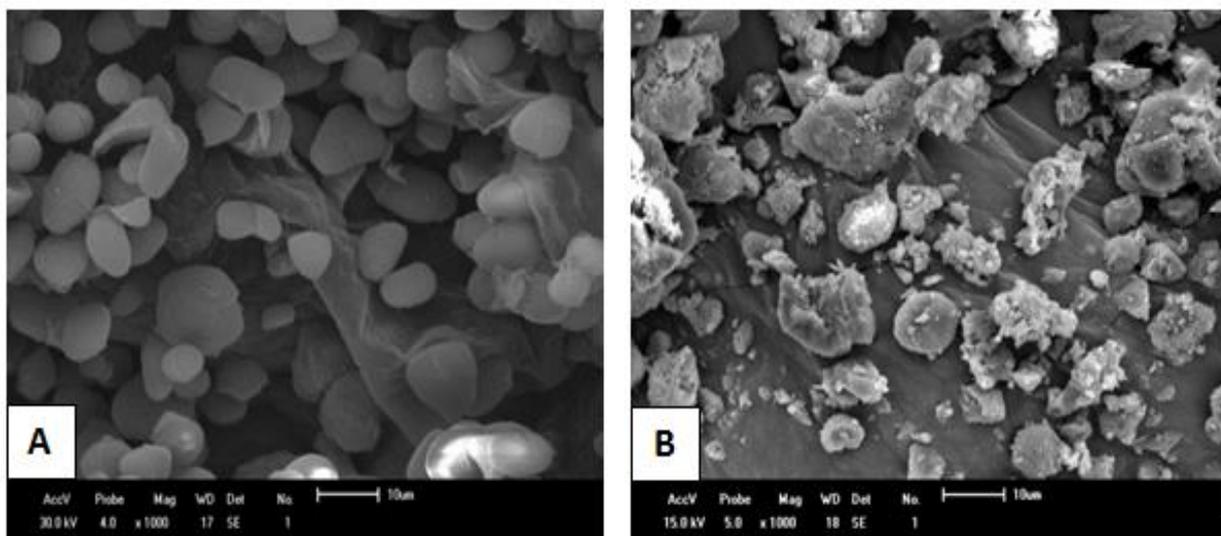


Figura 07 – Micrografia Eletrônica de Varredura do MB (A) e do MBAF (B)

3.1.6 Resultados do Potencial Zeta

As soluções de MB e MBAF, preparadas em mistura de Dimetilsulfóxido (DMSO) e ácido sulfúrico (H_2SO_4 , $0,05 \text{ mol L}^{-1}$), empregadas nas mesmas condições para formação dos filmes finos, foram caracterizadas com medidas do potencial zeta, a fim de verificar as cargas destas soluções.

Os resultados do potencial zeta mostraram um valor médio de $-6,55 \text{ mV}$ para o MB e $-20,50 \text{ mV}$ para MBAF. O valor dessa carga superficial é negativo devido as hidroxilas dos grupos álcool no MB e à esterificação das hidroxilas no MBAF, as quais são aniônicas (Mirhosseini *et al*, 2008).

3.2 Caracterização dos filmes monocamadas de MB e MBAF

3.2.1 Resultados de Voltametria Cíclica

A Fig. 8A apresenta os voltamogramas cíclicos obtidos para os filmes com cinco monocamada do ITO/MB e ITO/MBAF. Para fins de comparação, a resposta do substrato (ITO) não modificado, também foi considerada nas mesmas condições experimentais, e neste caso, nenhum comportamento eletroativo foi observado.

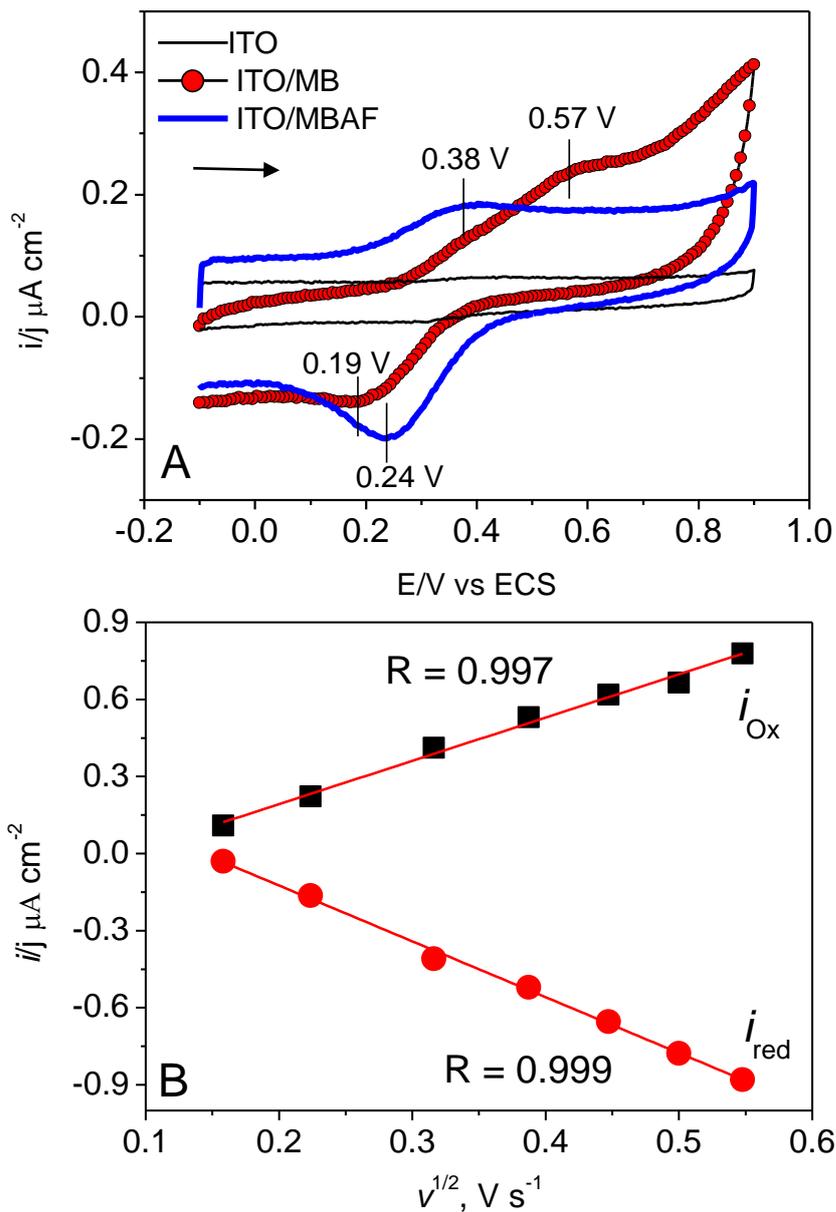


Figura 8 - A) Voltamogramas cíclicos comparando a influência da modificação do mesocarpo do babaçu com anidrido ftálico na resposta eletroquímica do filme monocamada depositado sobre ITO. B) Dependência da corrente de pico anódica e catódica pela raiz quadrada da velocidade de varredura para o filme monocamada do MBAF. Todos os voltamogramas foram obtidos em H_2SO_4 0,05 mol L^{-1} , $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$.

Os voltamogramas cíclicos obtidos para os filmes monocamada de MB e MBAF, depositados sobre eletrodo de ITO, Fig. 8A, mostraram um comportamento eletroativo em eletrólito suporte de H_2SO_4 0,05 mol L^{-1} . O filme

de MB apresentou um processo de oxidação em +0,57 V vs ECS, enquanto que o processo de redução foi observado em +0,19 V vs ECS. Apesar de ambos MB e MBAF apresentarem eletroatividade, a modificação realizada no biopolímero resultou em uma maior definição e reversibilidade dos processos redox do mesmo, conforme pode ser observado na Fig. 8A. Ou seja, o potencial de oxidação do filme de MB antes observado em +0,57 V vs ECS passa a ser observado em + 0,37 V vs ECS, ao passo em que o potencial de redução desloca-se de 0,19 V vs ECS para 0,24 V vs ECS após modificação do polímero, Fig. 8A. Resumidamente, observou-se que a modificação com o anidrido ftálico melhora a eletroatividade do biopolímero além de facilitar seu processo de oxidação em meio ácido (H_2SO_4 0,05 mol L⁻¹), o que possibilita o emprego deste novo material como camada ativa na construção de sensores eletroquímicos.

Seguindo essa perspectiva, investigou-se o mecanismo de resposta eletroquímica do MBAF nas condições empregadas (Fig. 8B). A Fig. 8B mostra a dependência das correntes de pico anódica (i_{ox}) e catódica (i_{red}) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura para o filme de MBAF. Este comportamento indica que para o filme monocamada de MBAF o processo de transferência de massa é controlado por difusão (Bard e Faulkner 2001).

Na Tabela 02 são apresentados os dados de reversibilidade eletroquímica para os filmes monocamadas de MB e MBAF depositados sobre eletrodo de ITO. Numa reação reversível, a corrente de pico deve variar linearmente com a raiz quadrada da velocidade de varredura, ou a razão da corrente de pico anódica e catódica deve ser igual a um (Wang, 2000; Scholz, 2010). O que significa dizer que quanto menor for a diferença entre os potenciais E_{Ox} e E_{Red} , e quanto mais próximo de 1 for a razão entre a corrente anódica (I_{Ox}) e a catódica (I_{Red}), mais reversível é o processo estudado (Bard e Faulkner, 2001). Desta forma, os resultados mostrados na Tabela 02, confirmam que a modificação do MB com o anidrido ftálico melhorou bastante a reversibilidade do sistema.

Tabela 02 – Reversibilidade do Sistema MB e MBAF

Biopolímero	$E_{Ox} - E_{Red}$ (mV)	I_{Ox} / I_{Red}
MB	330	1,78
MBAF	140	0,93

Nas Fig. 9A e 9B é apresentado os resultados do estudo da estabilidade eletroquímica para os filmes monocamadas de MB e MBAF, respectivamente. De forma geral, observou-se que o filme ITO/MBAF apresentou melhor estabilidade do que o filme ITO/MB. Este evento pode estar associado com a melhoria na reversibilidade do processo redox do polímero após sua modificação.

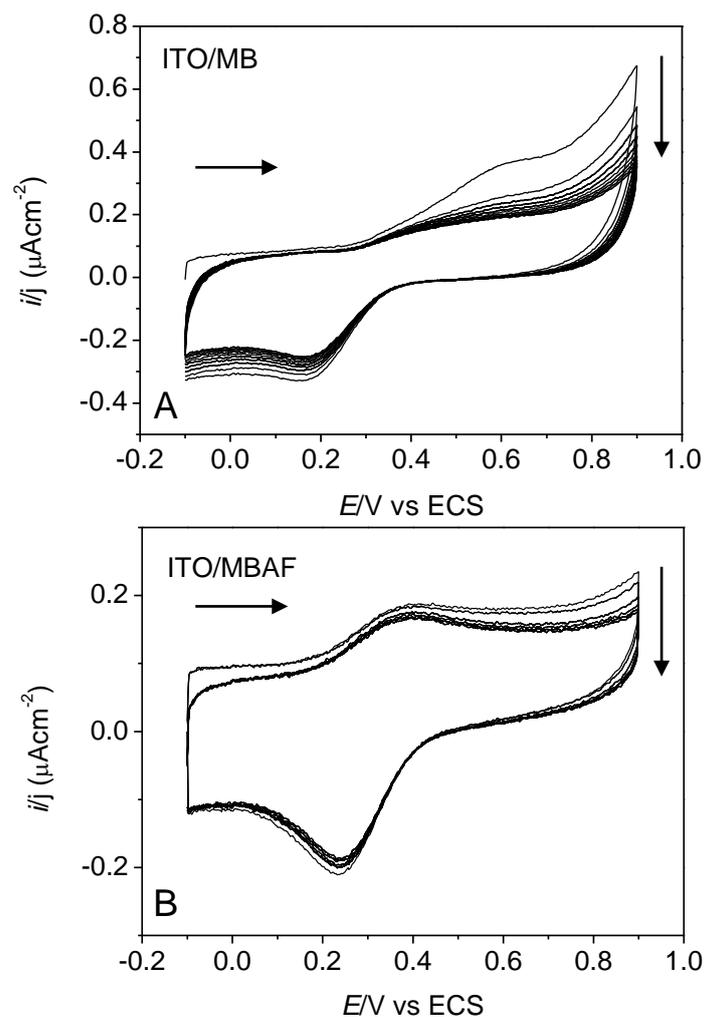


Figura 09 - Voltamogramas cíclicos consecutivos (20 ciclos) comparando a estabilidade eletroquímica dos filmes monocamadas de (A) MB e (B) MBAF. Todos os voltamogramas foram obtidos em H_2SO_4 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$, $\nu = 50 \text{ mV s}^{-1}$.

Na Fig. 9A observa-se que no voltamograma do MB após os primeiros ciclos acontece uma queda acentuada da densidade de corrente do processo de oxidação, definido em $+0,57\text{V}$ vs ECS, seguida de um total desaparecimento

deste processo após a 3ª varredura consecutiva. Além disso, não houve uma estabilização da corrente, ou seja, é inviável a utilização do MB não modificado para aplicação em sensores eletroquímicos. Por outro lado, na Fig. 9B nota-se que o voltamograma do MBAF logo após o 3º ciclo, tendeu a uma estabilização mais rápida da corrente, além de preservar ambos seus processos de oxidação e redução por mais de 20 ciclos sucessivos. Constata-se com esse evento que apesar do processo redox do MBAF não ser totalmente reversível, este mostrou-se mais estável dentro das condições experimentais empregadas, quando comparado ao MB, o que justifica a possibilidade de utilização deste sistema como sensor eletroquímico em trabalhos futuros.

4. CONCLUSÃO

O presente estudo descreveu a síntese e caracterização do biopolímero eletroativo obtido a partir do mesocarpo do babaçu (*Orbygnia phalerata*) modificado com anidrido fólico (MBAF). O processo de modificação foi confirmado através das análises de FTIR, DRX, TG/DTG e MEV.

Nas análises de voltametria cíclica, tanto o MB quanto o MBAF apresentaram eletroatividade no meio ácido avaliado, no entanto, a resposta do polímero modificado apresentou melhor definição dos processos redox, e maior reversibilidade e estabilidade eletroquímica. Nas análises de estabilidade, constatou-se que a modificação do MB aumenta a estabilidade do sistema dentro das condições experimentais empregadas, o que justifica a possibilidade de utilização do filme de MBAF como sensor eletroquímico.

De acordo com a técnica de voltametria cíclica os biopolímeros MB e MBAF apresentam eletroatividade, sendo que o MBAF na forma de filme monocamada exibiu propriedades eletroquímicas adequadas para a utilização na construção de sensores eletroquímicos.

AGRADECIMENTOS

Aos autores, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Piauí (FAPEPI) pelo apoio financeiro. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e o Instituto Federal do Piauí (IFPI), por proporcionar condições de pesquisa e trabalho.

REFERÊNCIAS

Abreu, H. S.; Oertel, A. C. Estudo químico da lignina de *Paullinia rubiginosa*. **Cerne**, v. 5(1), p. 52-60, 1999.

Albiero, D.; Maciel, A. J. S.; Lopes, A. C.; Mello, C. A.; Gamero, C. A. Proposal of harvest's babaçu machine (*Orbignya phalerata* Mart.) for the small farms **Acta Amazonica**, v. 37(3), p. 337-346, 2007.

Alves, O. L.; Ronconi, C. M.; Galembeck, A. Decomposição de precursores metalorgânicos: uma técnica química de obtenção de filmes finos. **Química Nova**, v. 25(1), p. 69-77, 2002.

Antich, P.; Vázquez, A.; Mondragon, I.; Bernal, C. Mechanical behavior of high impact polystyrene reinforced with short sisal fibers. **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, v. 37(1), p. 139-150, 2006.

Ass, B. A. P.; Ciacco, G. T.; Frollini, E. Cellulose acetates from linters and sisal: correlation between synthesis conditions in DMAc/LiCl and product properties. **Bioresource Technology**, v. 97(14), p. 1696-1702, 2006.

Bard, A. J.; Faulkner, L. R. **Electrochemical methods fundamentals and applications**. New York: John Wiley & Sons, 2001.

Carpenter, A. L.; Lannoy, C. F.; Wiesner, M. R. Cellulose Nanomaterials in Water Treatment Technologies. **Environmental Science Technology**, v. 49(9), p. 5277–5287, 2015

Finkenstadt, Victoria L. Natural polysaccharides as electroactive polymers. **Applie Microbiology and Biotechnology**, v. 67(6), p. 735-745, 2005.

Finson, E.; Kaplan, S. L.; Wood, L. Plasma Treatment of Webs and Films, Society of Vacuum Coaters, **38th Annual Technical Conference Proceedings**, 1995.

Freire, R. S.; Pessoa, C. A.; Kubota, L. T. Emprego de monocamadas auto-organizadas no desenvolvimento de sensores eletroquímicos. **Química Nova**, v. 26(3), p. 381-389, 2003.

Hergert, H. L. **Lignins: occurrence, formation, structure and reations**. New York: J. Wiley. 1971

Jayakumar, R.; Prabakaran, M.; Reis, R.L.; Mano, J. F. Graft copolymerized chitosan present status and applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 62(2), p.142–158, 2005.

Jorgensen, W. L.; Severance, D. L. Aromatic–aromatic interactions: free energy profiles for the benzene dimer in water, chloroform and liquid benzene. **Journal American Chemical Society**, v.112(12), p. 4768–4774, 1990.

Lee, J. Biological conversion of lignocellulosic biomass to ethanol. **Journal of Biotechnology**, v. 56(1), p. 1-24, 1997.

Liu, C. F.; Sun, R. C.; Ye, J. Structural and thermal characterization of sugarcane bagasse phthalates prepared with ultrasound irradiation. **Polymer Degradation and Stability**, v. 91(2), p. 280-288, 2006.

Liu, C.F.; Sun, R.C.; Zhang, A.P.; Ren, J.L.; Wang, X.A.; Qin, M.H.; Chao, Z.N. & Luo, W. Homogeneous modification of sugarcane bagasse cellulose with succinic anhydride using a ionic liquid as reaction medium. **Carbohydrate Research**, v. 342(7), p. 919–926, 2007.

Lorenzi, H. **Flora brasileira Lorenzi: Arecaceae (palmeiras)**. 1 ed. São Paulo: Nova Odessa, 367p. 2010.

Melo, J. C. P.; Silva Filho, E. C.; Santana, S. A. A.; Airoldi, C. Maleic anhydride incorporated onto cellulose and thermodynamics of cation-exchange process at the solid/liquid interface. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 346(1-3), p.138–145, 2009.

Mirhosseini, H.; Tan, C.P.; Hamid, N. S. A.; Yusof, S. Effect of Arabic gum, xanthan gum and orange oil contents on zeta-potential, conductivity, stability, size index and pH of orange beverage emulsion. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 315(1-3), p. 47- 56, 2008.

Mulinari, D. R.; Cruz, T. G.; Cioffi, H. O. M.; Voorwald, H. J. C.; Da Silva, M. L. C. P.; Rocha, G. J. M. Image analysis of modified cellulose fibers from sugarcane bagasse by zirconium oxychloride. **Carbohydrate Research** v. 345(13), p.1865–1871, 2010.

Paterno, L. G.; Mattoso, L. H. C.; Oliveira Jr, O. N. Filmes poliméricos ultrafinos produzidos pela técnica de automontagem: preparação, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 24(2), p. 228-235, 2001.

Petasch, W.; Kegel, B.; Schmid, H.; Lendenmann, K.; Keller, H.U. Low-pressure plasma cleaning: a process for precision cleaning applications. **Surface and Coatings Technology**, v. 97(1-3), p. 176-181, 1997.

Prabaharan, M. Review Paper: Chitosan Derivatives as Promising Materials for Controlled Drug Delivery. **Journal Biomaterials Applications**, v. 23(1), p. 5-36, 2008.

Rao, M. G.; Bharathi, P.; Akila, R.M. A Comprehensive Review On Biopolymers. **Scientific Reviews Chemical Communications**, v. 4(2), p. 61-68, 2014.

Raquez, J. M.; Habibi, Y.; Murariu, M.; Dubois, P. Polylactide (PLA)-based nanocomposites. **Progress in Polymer Science**, v. 38(10-11), p. 1504– 1542, 2013.

Salmon, S.; Hudson, S. M. Crystal morphology, biosynthesis, and physical assembly of cellulose, chitin, and chitosan. **Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews**, v. 37(2), p. 199-276, 1997.

Santana, S. A. A.; Vieira, A. P.; Silva Filho, E. C.; Melo, J. C. P.; Airoidi, C. Immobilization of ethylenesulfide on babassu coconut epicarp and mesocarp for divalent cation sorption. **Journal Hazardous Materials**, v. 174(1-3), p.714–719, 2010.

Scholz, F. **Electroanalytical Methods Guide to Experiments and Applications**, Berlin: Springer Verlag, 2010.

Szczesniak. L.; Rachocki, A.; Tritt-Goc, J. Glass transition temperature and thermal decomposition of cellulose powder. **Cellulose**, v. 15(3), p. 445-451, 2008.

Thanou, M.; Nihot, M. T.; Jansen, M.; Verhoef, J. C.; Junginger, H. E. Mono-N-carboxymethyl chitosan (MCC), a polyampholytic chitosan derivative, enhances the intestinal absorption of low molecular weight heparin across intestinal epithelia in vitro and in vivo. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90(1), p. 38-46, 2001.

Ulman, A. Thermal-stability of langmuir-blodgett and self-assembled films a possible scenario for order-disorder transitions. **Advanced Materials**, v. 3(6), p. 298-303, 1991.

Vieira, A. P.; Santana, S. A. A.; Bezerra, C. W. B., Silva, H. A. S.; Melo, J. C. P.; Silva Filho, E. C.; Airoidi, C. Copper sorption from aqueous solutions and sugar cane spirits by chemically modified babassu coconut (*Orbygnia phalerata Marteciosa*) mesocarp. **Chemical Engineering Journal**, v. 161(1-2), p. 99–105, 2010.

Vieira, A. P.; Santana, S. A. A.; Bezerra, C. W. B.; Silva, H. A. S.; Chaves, J. A. P.; Melo J.C.P.; Silva Filho, E.C.; Airoidi, C. Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp, **Journal Hazardous Materials**, v. 166(2-3), p. 1272–1278, 2009.

Wang, J. **Analytical Electrochemistry**. (2th. ed.). New Jersey: Wiley-VCH, 2000.

Yang, C. Q.; Wang, X. Formation of cyclic anhydride intermediates and esterification of cotton cellulose by multifunctional carboxylic acids: An infrared spectroscopy study. **Textile Research Journal**, v. 66(9), p. 595–603, 1996.

Yang, H.; Yan, R.; Chen, H.; Lee, D. H.; Zheng, C. Characteristics of hemicellulose, cellulose and lignina pyrolysis. **Fuel**, v. 86(12-13), p. 1781-1788, 2007.

Yates, Madeleine R.; Barlow, Claire Y. Life cycle assessments of biodegradable, commercial biopolymers-A critical review. **Resources Conservation and Recycling**, v. 78, p. 54-66, 2013.

Zhang, G. **Nanoscale Surface Modification for Enhanced Biosensing: A Journey Toward Better Glucose Monitoring**, Springer. 2015.

Zhang, J.; Mungara, P.; Jane, J. Mechanical and thermal properties of extruded soy protein sheets. **Polymer**, v. 42(6), p. 2569-2578, 2001.

Zhou, Y.; Min, Y.; Qiao, H.; Huang, Q.; Wang, E.; Ma, T. Improved removal of malachite green from aqueous solution using chemically modified cellulose by

anhydride. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 74, p. 271-277, 2015.

CAPÍTULO 4

Desenvolvimento de um sensor eletroquímico de baixo custo a base de Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya phalerata*) e Eletrodo Flexível de Ouro empregado na quantificação do Quimioterápico 5- Fluourouracila

Desenvolvimento de um sensor eletroquímico de baixo custo a base de Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya phalerata*) e Eletrodo Flexível de Ouro empregado na quantificação do Quimioterápico 5- Fluourouracila

Paulo Ronaldo Sousa Teixeira^{1,2}, Ana Siqueira do Nascimento Marreiro Teixeira^{1,2}, Emanuel Airton de Oliveira Farias³, Edson Cavalcanti da Silva Filho¹, Helder Nunes da Cunha¹, José Ribeiro dos Santos Júnior¹, Lívio César Cunha Nunes^{1,4}, Handerson Rodrigues Silva Lima^{1,4} e Carla Eiras^{1,3*}

1-Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados - LIMAV, CT, UFPI, *Campus* Ministro Petrônio Portela, Teresina-PI, 64049-550, Brasil.

2-Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Piauí - IFPI, Teresina – PI, 64018-900, Brasil.

3-Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia, BIOTEC, *Campus* de Parnaíba, UFPI, Parnaíba, PI, 64202-020, Brasil.

4- Núcleo de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 64049-550, Brasil.

RESUMO

Diante da crescente preocupação com os riscos advindos da contaminação de manipuladores de medicamentos antineoplásicos promovidos pela exposição ocupacional, o presente trabalho propõe o uso de um sensor eletroquímico desenvolvido à base de um biopolímero extraído do coco de babaçu (*Orbignya phalerata*) para a determinação do fármaco antineoplásico 5-fluorouracila, como alternativa ao monitoramento destas drogas. No intuito de tornar ainda mais acessível o custo deste sensor, o mesmo foi proposto e construído a partir de um eletrodo flexível de ouro (EFAu) desenvolvido por esta mesma equipe. A modificação da superfície do EFAu ocorreu com a deposição de um filme *casting* do biopolímero extraído do mesocarpo de babaçu (MB) e posteriormente, do mesocarpo de babaçu modificado com anidrido ftálico (MBAF). A atividade eletroquímica do eletrodo modificado foi caracterizada pelas técnicas de voltametria cíclica (VC) e voltametria de onda quadrada (VOQ). O sensor desenvolvido com o MBAF apresentou maior sensibilidade ($8,8\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$) e menor limite de detecção ($3,4 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$) ao fármaco 5-fluorouracila quando comparado ao MB não modificado. Os sensores eletroquímicos desenvolvidos a partir do mesocarpo de babaçu podem ser uma alternativa viável para o monitoramento do fármaco antineoplásico 5-fluorouracila, visto que além de serem sensíveis a este medicamento, são construídos à base de um polímero natural, renovável e largamente encontrado no estado do Piauí. Além disso, os eletrodos flexíveis de ouro mostraram-se promissores para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos, apresentando amplo intervalo de potencial e baixo custo de produção.

Palavras-chave: mesocarpo de babaçu, eletrodo de ouro, sensor, fluorouracila

ABSTRACT

Given the growing concern about the risks arising from the contamination of manipulators of antineoplastic drugs promoted by occupational exposure, the present work proposes the use of an electrochemical sensor based on a biopolymer extracted from the babassu coconut (*Orbignya phalerata*) for the determination of the drug antineoplastic 5-fluorouracil, as an alternative to the monitoring of these drugs. In order to make the cost of this sensor even more accessible, it was proposed and constructed from a flexible gold electrode (EFAu) developed by this same team. The surface modification of EFAu occurred with the deposition of a casting film of the biopolymer extracted from the babassu mesocarp (MB) and subsequently from the modified babassu mesocarp with phthalic anhydride (MBAF). The electrochemical activity of the modified electrode was characterized by the techniques of cyclic voltammetry (VC) and square wave voltammetry (VOQ). The sensor developed with the MBAF showed a higher sensitivity ($8.8\mu\text{A} / \mu\text{mol L}^{-1}$) and a lower limit of detection ($3.4 \times 10^{-7} \text{ mol / L}$) for the 5-fluorouracil drug when compared to unmodified MB. Electrochemical sensors developed from the babassu mesocarp may be a viable alternative for the monitoring of the antineoplastic 5-fluorouracil drug, since in addition to being sensitive to this drug, they are constructed of a natural polymer, renewable and widely found in the state of Piauí. In addition, flexible gold electrodes were promising for the development of electrochemical sensors, with a wide range of potential and low production costs.

Key words: babassu mesocarp, gold electrode, sensor, fluorouacila

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos antineoplásicos são substâncias químicas capazes de inibir o crescimento e/ou os processos vitais das células tumorais com uma toxicidade tolerável sobre as células normais (Minoia & Perbellini, 2000). No entanto, efeitos potencialmente indesejáveis foram relatados com relação a saúde dos profissionais que são expostos a estes medicamentos mesmo que em pequeno intervalo de tempo (Connor *et al.*, 2010).

Estes efeitos incluem respostas agudas, tais como, erupções cutâneas, náuseas, perda de cabelo, dor abdominal, úlceras nasais, reações alérgicas, tonturas (Valanis *et al.*, 1993), ou ainda efeitos crônicos relacionados a exposição ocupacional, que podem levar a danos no DNA (Rombaldi *et al.*, 2009), alterações genotóxicas (McDiarmid *et al.*, 2010), aborto espontâneo (Lawson *et al.*, 2012), aumento da incidência de anomalias congênitas na prole (McDiarmid *et al.*, 2010), danos reprodutivos, como tempo de atraso para a concepção (Fransman *et al.*, 2007), e aumento dos casos de câncer (Skov *et al.*, 1992; Ratner *et al.*, 2010).

A partir da possibilidade de contato com esses fármacos, não há conhecimento de um nível de exposição que seja considerado seguro, ao qual não se evidenciem efeitos tóxicos, sendo, portanto, necessário que essa exposição seja mantida dentro dos níveis mais baixos possíveis (Martins & Rosa, 2004).

A contaminação pelos fármacos antineoplásicos pode ocorrer diretamente, através da pele, membranas, mucosas e inalação ou indiretamente, por meio de fluidos corporais e excretas de pacientes que receberam a medicação nas últimas 72 horas (Clark & McGee, 1997).

Dentre os antineoplásicos, o 5-fluorouracila (5-FU) (Figura 1) apresenta-se como um dos fármacos mais consumidos mundialmente, tratando-se de um antimetabólito pertencente à classe dos análogos da pirimidina (Cai *et al.*, 2006; Straub, 2010). É um medicamento de amplo espectro utilizado no tratamento de neoplasias como o glioblastoma e vários outros tipos de câncer, incluindo câncer

de cabeça e pescoço, câncer do trato gastrointestinal e câncer de mama (Cao *et al*, 2000; Hutchins *et al*, 2005; Gu *et al*, 2010).

A contaminação por 5-FU pode resultar em efeitos colaterais, tais como, mucosite, leucopenia, náuseas, diarreia, alopecia, neurotoxicidade, toxicidade ocular e cardíaca (Katzung, 2007; Stringer *et al*, 2009a; Savva-Bordalo *et al*, 2010).

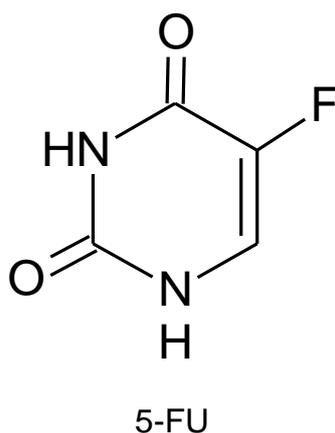


Figura 01. Estrutura molecular do antineoplásico 5-FU.

Atualmente, existem várias técnicas analíticas para a determinação de 5-FU, tais como espectroscopia Raman (Amer *et al*, 1998), eletroforese capilar (Stuart *et al*, 2005), cromatografia líquida de alta resolução (Procházková *et al*, 2001), cromatografia gasosa (Chen *et al*, 2012) e espectrometria de massa (Yamada *et al*, 2003). No entanto, estes métodos são usualmente complexos, demandam muito tempo para análise, utilizam solventes de padrão analítico, requerem dispositivos caros e alta manutenção.

Assim, os sensores eletroquímicos apresentam-se como uma alternativa aos métodos citados para a determinação do 5-FU, que vem chamando atenção por se tratar de uma metodologia simples, de baixo custo, precisa, sensível e seletiva (Lowinsohn *et al*, 2006).

Bukkitgar & Shetti (2016) desenvolveram um sensor eletroquímico para a determinação do 5-FU, utilizando a deposição eletroquímica do corante azul de metileno sobre a superfície do eletrodo de pasta de carbono. Pattar &

Nandibewoor (2015) utilizaram um eletrodo de carbono vítreo modificado com uma película compósita de óxido de grafeno e quitosana quimicamente reduzida na construção de um sensor eletroquímico para a determinação do 5-FU em amostras farmacêuticas bem como em amostras biológicas humanas. Satyanarayana e seus colaboradores (2015) propuseram um sensor eletroquímico para a determinação do 5-FU utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com quitosana estabilizada em nanopartículas de ouro e nanotubos de carbono.

O uso de eletrodos metálicos, tais como o de ouro, para o uso em sensores eletroquímicos, possibilitam efetuar trabalhos em um vasto intervalo de potencial, permitindo ainda a modificação da sua superfície de trabalho, resultando nos chamados eletrodos quimicamente modificados ou EQMs (Janata *et al*, 1994; Janata *et al*, 2010). O eletrodo flexível de ouro (EFAu) utilizado neste trabalho foi confeccionado pelos autores, a partir de uma folha de poliéster metalizada com ouro, apresentando baixo custo de fabricação.

A possibilidade de modificação da superfície do eletrodo de trabalho promove um aumento na taxa de transferência eletrônica, amplificando os sinais de corrente obtidos para o sistema e/ou aumentando a seletividade do sensor (Wang, 2000; Shaidavora & Budnikov, 2008). Dentre os materiais empregados na modificação destes eletrodos podemos citar os filmes poliméricos, onde o presente estudo traz como prosposta o biopolímero mesocarpo de babaçu.

O mesocarpo de babaçu caracteriza-se como um material não-tóxico, renovável, rico em materiais lignocelulósicos, com grande potencial para ser utilizado na área industrial (Vieira *et al*, 2009). Esse produto encontra-se entre o epicarpo e o endocarpo do coco de babaçu e é quimicamente constituído por compostos ricos em glicerina, ácido fosfórico e colina (Almeida *et al*, 2011). A elevada reatividade do MB deve-se a presença de grupos hidroxilas disponíveis na superfície desses polissacarídeos (Liu *et al*, 2007).

Tendo-se em vista a necessidade de monitoramento dos fármacos antineoplásicos, o presente trabalho objetivou o desenvolvimento de um sensor eletroquímico a ser empregado na determinação do 5-FU, constituído por um eletrodo flexível de ouro (EFAu), o qual teve sua superfície modificada por um

filme *casting* do biopolímero natural mesocarpo de babaçu, sem modificação (MB) ou modificado com anidrido ftálico (MBAF).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

O mesocarpo do coco de babaçu *in natura* (MB) foi adquirido no Departamento de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí (Brasil) na forma de pó com tamanho de grão de aproximadamente 0,074 mm. Para a seleção do tamanho de grão o pó do MB passou por um conjunto de peneiras de 50 a 200 mesh. Na solução estoque empregada na deposição dos filmes, foi utilizado o dimetilsulfóxido – DMSO (Aldrich), ácido sulfúrico (Aldrich) e álcool isopropílico (Aldrich), ambos apresentando padrão analítico e não necessitando de purificação prévia. Para os testes de detecção foi empregado o antineoplásico 5-Fluorouracil (Libbs) preparado a $1 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ em H_2SO_4 $0,05 \text{ molL}^{-1}$, sendo esta mesma solução empregada como solução estoque a ser utilizada nas análises posteriores.

2.2 Métodos

2.2.1 Construção do Eletrodo Flexível de Ouro (EFAu)

A deposição de uma fina camada de ouro foi realizada em uma metalizadora a vácuo (Edwards auto 306) a partir do processo de evaporação térmica, utilizando um fio de ouro (99,9% de pureza) em alto vácuo (10^{-6} torr) e, subsequente condensação em uma folha de poliéster.

As folhas metalizadas foram previamente limpas em água e detergente, secas com fluxo de ar e, posteriormente submetidas ao processo de limpeza por plasma. O plasma foi utilizado, com objetivo de remover as impurezas presentes na superfície do substrato tornando-a mais hidrofílica, e conseqüentemente melhorando a interação entre esta superfície e as soluções empregadas no processo de deposição dos filmes.

A folha metalizada com ouro, com espessura da camada metálica de aproximadamente 97 nm foi empregada na confecção dos eletrodos flexíveis de área geométrica de 0,0314 cm². O contato elétrico foi garantido por um fio de cobre (0,25 mm), conforme representado na Figura 02.

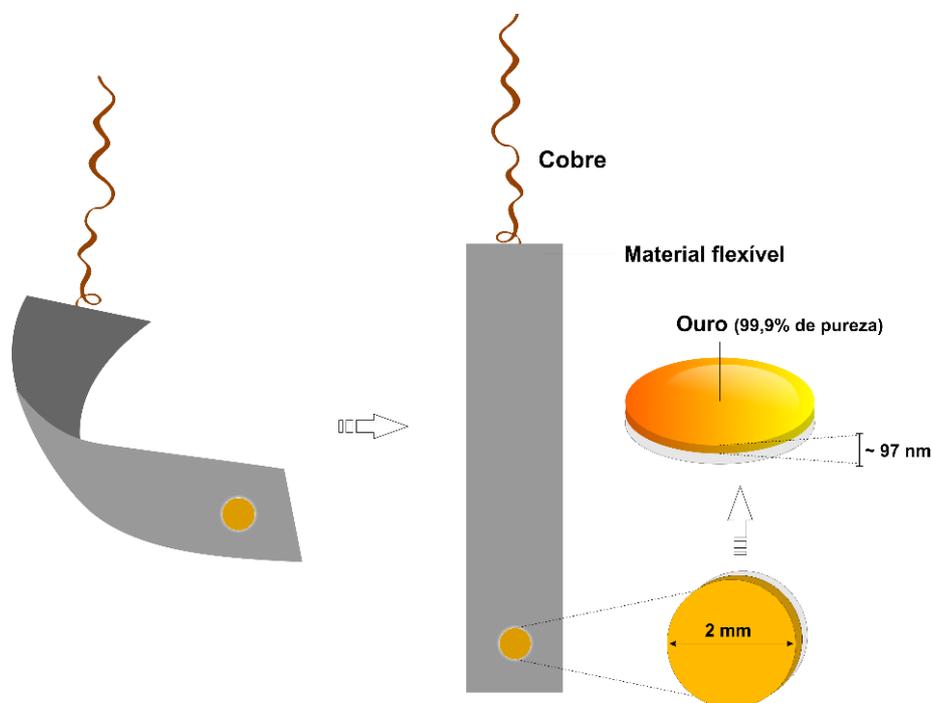


Figura 02. Esquema ilustrativo do Eletrodo Flexível de Ouro (EFAu) empregado neste estudo.

A limpeza eletroquímica do EFAu foi realizada submetendo este eletrodo a varreduras sucessivas, no intervalo de potencial de 0,3 a 1,5 V vs ECS, a velocidade de 100 mV/s, aplicando-se a técnica de voltametria cíclica em meio ácido H₂SO₄ 0,5 molL⁻¹ até se obter processos redox estáveis (Melo *et al*, 2015). Posteriormente, o eletrodo foi lavado com água ultrapura (sistema Milli-Q), seco com um jato suave de N₂ e imediatamente modificado com filme *casting* de MB ou MBAF.

2.2.2 Soluções Empregadas na Deposição dos Filmes

As soluções de MB (1,0 mg/mL) e MBAF (1,0 mg/mL) empregadas na deposição dos filmes foram preparadas no momento de sua utilização, empregando-se Dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, seguido pela adição de

H₂SO₄ (0,05 molL⁻¹) na proporção 1:6 (v/v), respectivamente. As soluções de MB ou MBAF foram levadas a banho ultrassônico a temperatura de 25 °C durante 10 min, e em seguida, estocadas em temperatura ambiente até o momento de sua utilização.

2.2.3 Imobilização dos Filmes EFAu/MB e EFAu/MBAF pela Técnica *Casting*

O procedimento de adsorção do filme constituiu-se em gotejar uma micro gota da solução contendo MB ou MBAF no substrato EFAu previamente limpo. Em seguida, o substrato contendo a solução de MB ou MBAF foi deixado sobre uma superfície plana a temperatura de 25 °C em sala climatizada, até sua secagem completa, o que ocorreu após um período de 4 horas. A fim de evitar possíveis contaminações do filme com o meio externo e, o sistema foi protegido com uma placa de petri durante o processo de secagem. Ao final do processo de secagem obteve-se o eletrodo de ouro quimicamente modificado com filme *casting* de MB ou MBAF.

2.2.4 Caracterização por Técnicas Voltamétricas

Os filmes depositados sobre EFAu foram caracterizados eletroquimicamente empregando-se as técnicas de Voltametria Cíclica (VC) e Voltametria de Onda Quadrada (VOQ) com o auxílio do equipamento Dropsens μ Stat 400 BiPotentiostato/Galvanostato da METROHM, e uma célula eletroquímica com encaixe para três eletrodos: o Eletrodo de Calomelano Saturado (ECS) foi empregado como eletrodo de referência, como contra eletrodo utilizou-se um eletrodo de platina ($A= 2,0 \text{ cm}^2$), e como eletrodo de trabalho o EFAu modificado com o filme *casting* de MB ou MBAF. Como eletrólito de suporte foi utilizado H₂SO₄ 0,05 molL⁻¹. Para voltametria de onda quadrada (VOQ) foram adotados os seguintes parâmetros: tempo de equilíbrio 10s, amplitude de 50 mV, frequência 20 Hz.

Em uma etapa posterior o eletrodo de EFAu modificado com MB ou MBAF foi empregado no teste de detecção do antineoplásico 5- Fluourouracila

(5-FU) empregando-se uma solução de $1 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ em H_2SO_4 $0,05 \text{ molL}^{-1}$. Para calcular o limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) do eletrodo frente ao fármaco, foram utilizadas as seguintes equações para ambos os filmes (Anvisa, 2003):

$$\text{LD} = 3 \times \text{DP}/b \quad \text{Eq. 01}$$

$$\text{LQ} = 10 \times \text{DP}/b \quad \text{Eq. 02}$$

Onde:

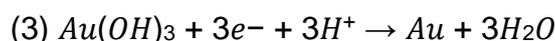
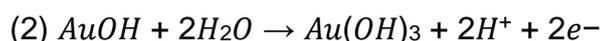
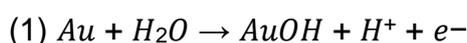
DP - Desvio Padrão

b - Inclinação da curva analítica

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Comportamento Eletroquímico de EFAu e EFAu Modificado com MB e MBAF

O voltamograma cíclico obtido do EFAu (Figura 04) mostra o comportamento eletroquímico característico para o metal ouro, nas condições empregadas, apresentando um processo de oxidação na região de $+ 1,2 \text{ V vs ECS}$ e um processo de redução bem definido em $+ 0,7 \text{ V vs ECS}$. Esses processos ocorrem devido à formação do óxido áurico (Au_2O_3) durante a varredura no sentido anódico. Estes óxidos permanecem adsorvidos na superfície do eletrodo, e são posteriormente reduzidos durante a varredura catódica. Estas reações podem ser demonstradas através das seguintes equações:



onde (1) e (2) referem-se aos processos de oxidação e a etapa (3) ao processo de redução. O produto formado na etapa (2), $\text{Au}(\text{OH})_3$, pode também ser representado na forma $\text{Au}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, correspondendo ao óxido áurico hidratado

(Burke & Nugent, 1997). É importante ressaltar que todo o processo é restrito à superfície do eletrodo, de modo que as moléculas de água que participam das reações estão adsorvidas à superfície do metal (Burke & Nugent, 1997; Wang *et al.*, 2013).

Na Figura 03, os voltamogramas apresentaram processos de oxidação diferente do EFAu não modificado, onde para o sistema EFAu/MB esse processo ocorreu na região de + 1,34 V vs ECS e para o sistema EFAu/MBAF na região de + 1,32 V vs ECS. Na varredura catódica, os processos de redução são característicos do ouro, porém mostram um deslocamento de potencial de + 0,7 V para + 0,80 V para o sistema EFAu/MB e para + 0,81 V para o sistema EFAu/MBAF. Além disso, em ambos os sistemas houve um aumento dos valores de corrente, quando comparado ao eletrodo de EFAu não modificado comprovando assim a modificação do EFAu.

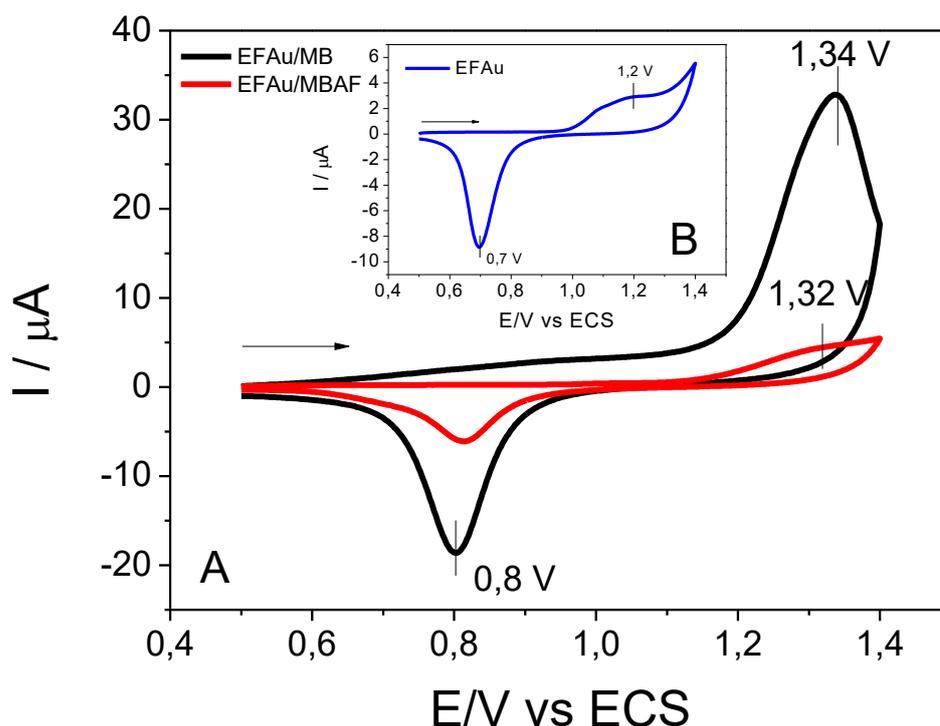


Figura 03. Voltamogramas cíclicos obtidos para os sistemas: *Inset* (— EFAu) e sistema MB (— EFAu/MB) e sistema MBAF (— EFAu/MBAF). Medidas realizadas em ácido sulfúrico $0,05 \text{ molL}^{-1}$, $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$.

3.2. Estudo do Mecanismo Eletroquímico do Filme EFAu/MB e EFAu/MBAF

Para se determinar a natureza do transporte de massa envolvido nos dois sistemas propostos EFAu/MB e EFAu/MBAF foi realizado um estudo de variação da velocidade de varredura, por meio de voltametria cíclica, onde as medidas foram realizadas variando-se a velocidade no intervalo de 25 a 250 mV s^{-1} , utilizando como eletrólito de suporte H_2SO_4 $0,05 \text{ molL}^{-1}$, cujos resultados estão apresentados nas Figuras 4A e 4B.

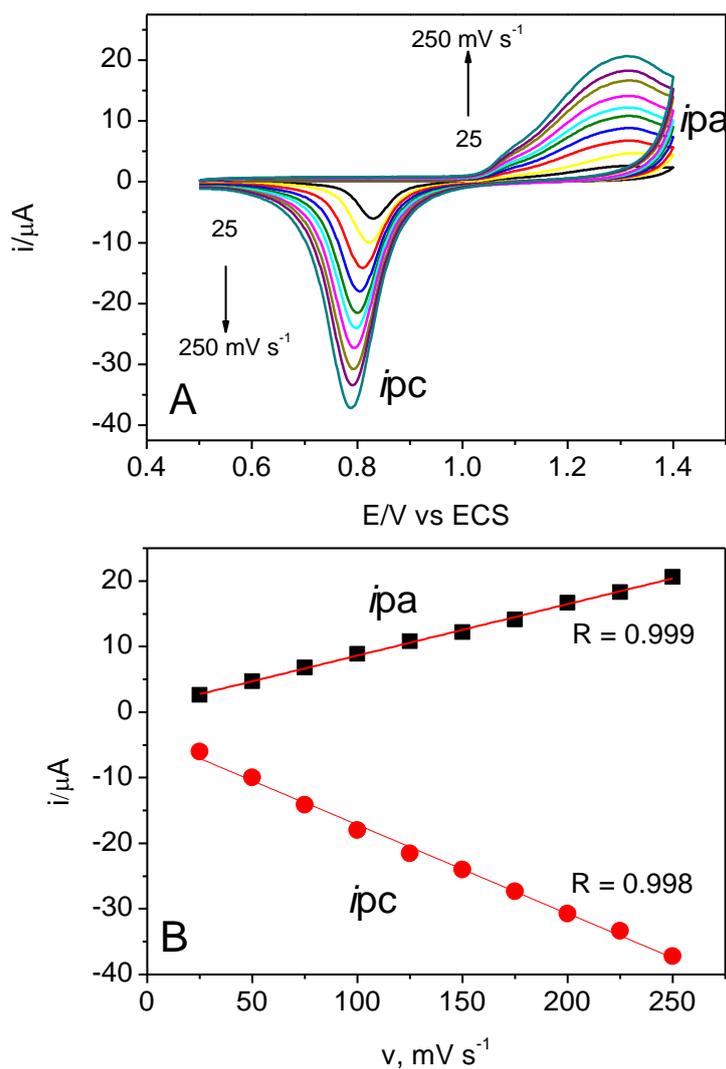


Figura 04. (A) Variação da velocidade de varredura de 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 e 250 mV s^{-1} . (B) Influência da velocidade de varredura nos valores de corrente de pico para os processos i) anódico, definido na região de +1,34 V vs ECS e, ii) catódico, definido em aproximadamente +0,80 V vs ECS para o

sistema EFAu/MB. Todos os voltamogramas foram registrados em H_2SO_4 $0,05 \text{ molL}^{-1}$.

Na Figura 4A são mostrados os voltamogramas para o sistema EFAu/MB em função da velocidade de varredura, onde foram observados processos anódicos na região de $+1,34 \text{ V vs ECS}$ e catódicos definido em aproximadamente $+0,80 \text{ V vs ECS}$. A partir destes resultados, pode-se construir o gráfico apresentado na Figura 4B onde é observada uma dependência linear para os valores de corrente registrados tanto na varredura anódica quanto catódica, obtendo-se os índices de correlação linear (R) de $R=0,999$ e $R=0,998$ respectivamente. Os valores de R confirmam que o mecanismo eletroquímico que governa a resposta do sistema EFAu/MB é puramente adsortivo (Xie *et al*, 2008) e indicam ainda que o filme *casting* de MB está fortemente aderido a superfície do EFAu (Bard & Faulkner, 2001).

Os voltamogramas registrados para as variações de velocidade de varredura no sistema EFAu/MBAF são apresentados na Figura 5 (A) onde foram observados os processos anódico em $+1,32 \text{ V}$ e catódico $+0,81 \text{ V vs ECS}$. Na Figura 5 (B), também foi observada uma dependência linear dos valores de corrente de pico em função do aumento da velocidade de varredura e neste caso, os índices de correlação linear obtidos foram de $R=0,997$ para $R=0,997$, respectivamente. Estes dados, assim como no sistema EFAu/MB, comprovam que o processo de modificação do EFAu com o biopolímero MBAF, apresenta a mesma dependência linear entre a corrente de pico em função da velocidade de varredura, confirmando que o mecanismo eletroquímico que governa a resposta do sistema EFAu/MBAF também é do tipo adsortivo.

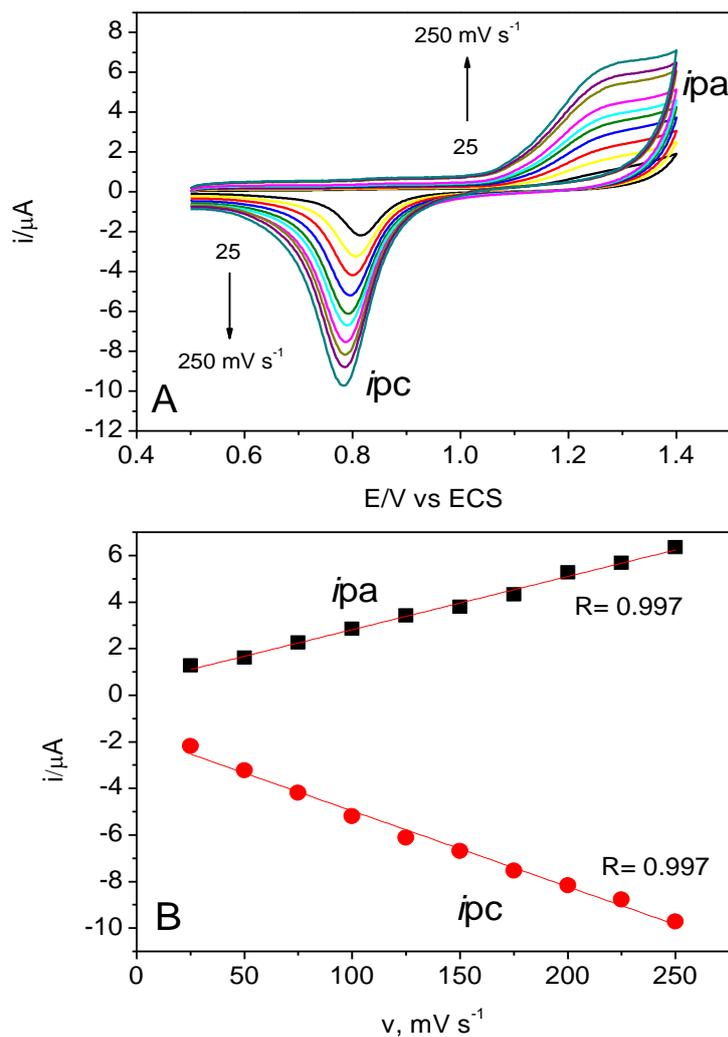


Figura 05. (A) Variação da velocidade de varredura de 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 e 250 mV s^{-1} . (B) Influência da velocidade de varredura nos valores de corrente de pico para os processos i) anódico, definido na região de +1,32 V vs ECS e, ii) catódico, definido em aproximadamente +0,81 V vs ECS para o sistema EFAu/MBAF. Todos os voltamogramas foram registrados em H_2SO_4 0,05 mol L^{-1} .

3.3 Determinação Eletroquímica do 5-FU

Os eletrodos flexíveis de ouro e os modificados com MB e MBAF, desenvolvidos para este estudo, foram empregados na detecção do atineoplásico 5-Fluorouracila (5-FU) na concentração de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$. No entanto, previamente a isso, fez-se necessário um estudo da resposta eletroquímica do 5-FU sobre a superfície do eletrodo de EFAu não modificado

(Figura 06), sendo empregadas as mesmas condições empregadas para aqueles modificados (EFAu/MB e EFAu/MBAF), ou seja, em meio ácido H_2SO_4 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ e a velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} .

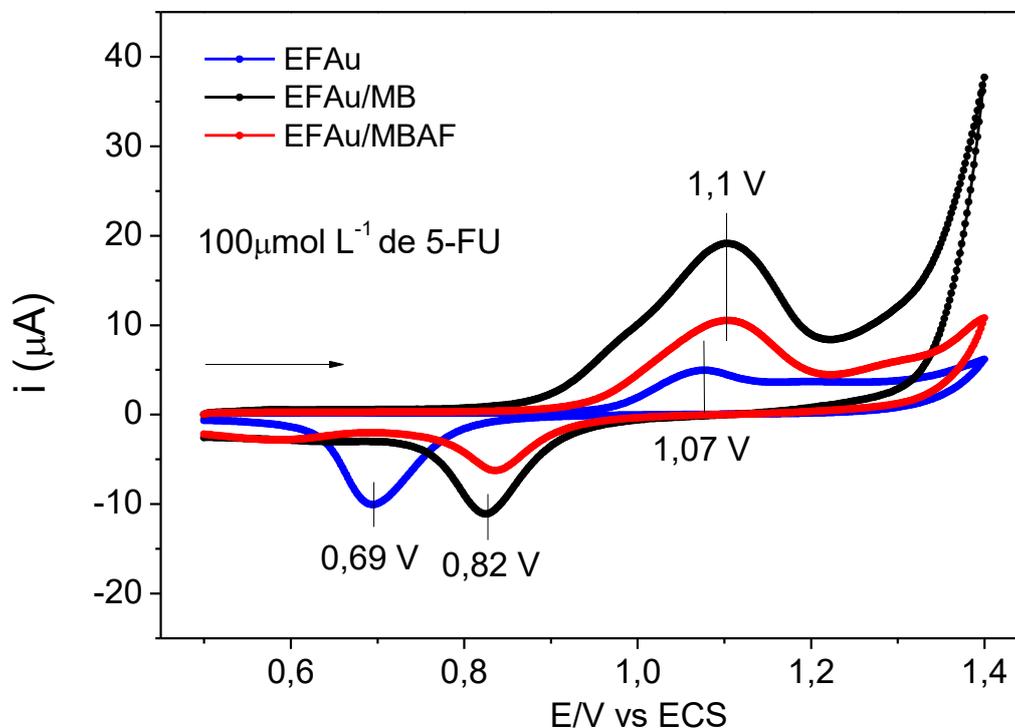


Figura 06. Voltamogramas cíclicos obtidos para os sistemas (—) EFAu, (—) EFAu/MB e (—) EFAu/MBAF na presença de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de 5-FU. Medidas realizadas em H_2SO_4 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$, $v = 50 \text{ mVs}^{-1}$.

A Figura 06, mostra o comportamento eletroquímico do 5-FU sobre eletrodo de EFAu não modificado, onde foi observado um processo de oxidação irreversível e bem definido na região de $+1,07 \text{ V vs ECS}$. Durante a varredura catódica, foi registrado um processo de redução na região de $+0,69 \text{ V vs ECS}$.

Ao verificarmos os potenciais registrados para 5-FU quando foram empregados os eletrodos de EFAu modificados com MB e MBAF observamos o deslocamento desse processo para $+1,1 \text{ V vs ECS}$ para ambos eletrodos modificados EFAu/MB e EFAu/MBAF. Um deslocamento ainda mais pronunciado foi observado para o processo de redução do 5-FU o qual foi registrado em aproximadamente $+0,82 \text{ V vs ECS}$ para ambos eletrodos

modificados EFAu/MB e EFAu/MBAF, quando comparado com o eletrodo de EFAu não modificado.

Os voltamogramas cíclicos também confirmaram o efeito do MB e do MBAF no aumento de corrente. Se por outro lado, o 5-FU apresenta um pico de corrente de oxidação baixo ($5,18 \mu\text{A}$) no EFAu, após a modificação do eletrodo com MB e MBAF os valores da corrente de pico no processo de oxidação de $100 \mu\text{molL}^{-1}$ de 5-FU aumenta significativamente para $10,6 \mu\text{A}$ e $19,1 \mu\text{A}$ respectivamente, indicando que o MB e o MBAF podem fazer a transferência de elétrons do 5-FU mais facilmente que o EFAu sem modificação.

Os dados da Figura 07 mostram a densidade de corrente (corrente/área) de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de 5-FU nos eletrodos EFAu sem modificação e eletrodos modificados EFAu/MB e EFAu/MBAF, confirmando que a modificação com mesocarpo de babaçu aumentou a sensibilidade do eletrodo com relação ao fármaco, melhorando os processos de transferência de elétrons, devido ao aumento de corrente observado.

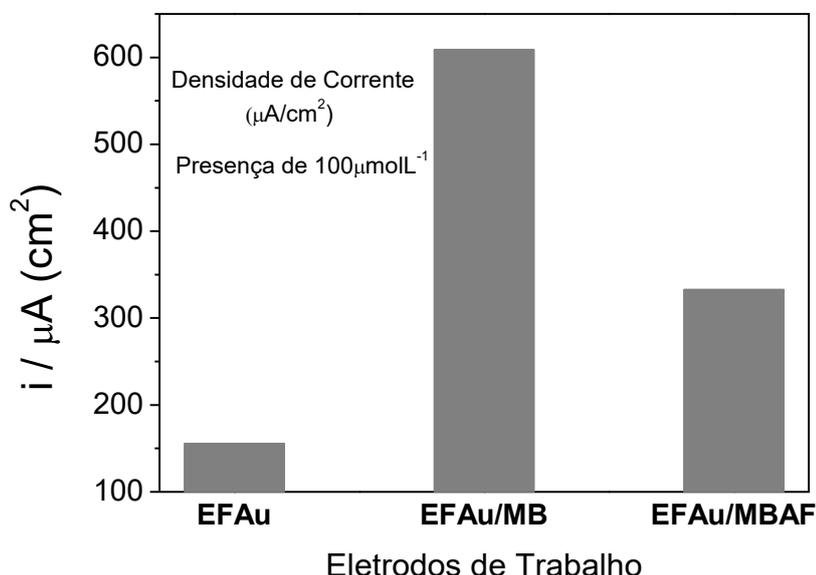


Figura 07. Densidade de corrente (corrente/área) de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de 5-FU nos eletrodos EFAu, EFAu/MB e EFAu/MBAF.

A oxidação eletroquímica do 5-FU (Figura 8) acontece com a remoção de dois elétrons e dois prótons. No primeiro passo, ocorre a remoção de um elétron

π do anel para gerar a espécie (I). Como a espécie (I) é altamente instável e, portanto reativa, esta é prontamente atacada por íons OH^- , gerando a espécie (II), que posteriormente, após a remoção de mais um próton e um elétron gera o produto final (III) (Bukkitgar & Shetti, 2016a).

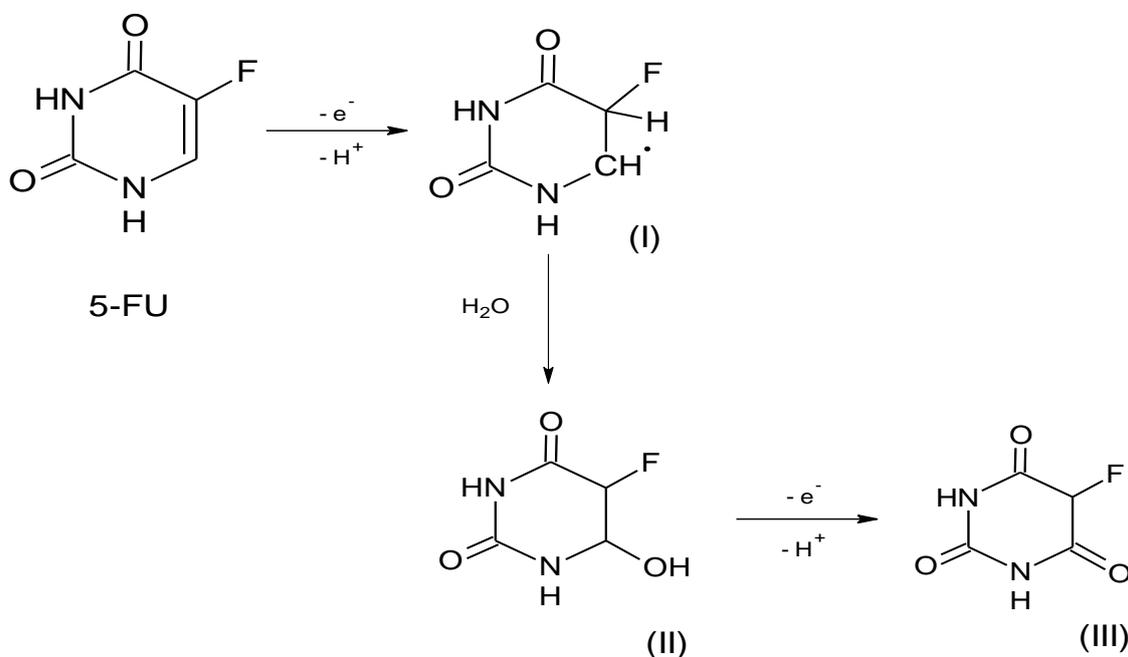


Figura 08. Mecanismo de oxidação do 5-FU (adaptado Bukkitgar & Shetti, 2016b).

Bukkitgar & Shetti (2016) usaram o diperiodato argentato (III) em meio alcalino como agente oxidante, e mostraram uma via de oxidação completamente diferente, sendo o produto final identificado como o fluoroceteno. (Shetti *et al*, 2009).

Neste estudo, empregamos os sistemas EFAu/MB e EFAu/MBAF na detecção do 5FU para isso a oxidação eletroquímica de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de 5-FU foi estudada em $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ de H_2SO_4 , visto que em meios neutros (PBS $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) os resultados com os filmes EFAu/MB e EFAu/MBAF não foram satisfatórios.

3.3.1 Variação da Concentração do Fármaco 5-FU

Uma vez que a técnica de voltametria de onda quadrada (VOQ) é mais sensível que a voltametria cíclica, esta foi empregada no estudo da detecção da

5-FU em diferentes concentrações de $4,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ para o sistema EFAu/MB e de $2,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ para o filme EFAu/MBAF.

A solução H_2SO_4 $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ foi selecionada como o eletrólito suporte para as determinações quantitativas do 5-FU na faixa de potencial de $0,8 - 1,3 \text{ V}$, uma vez que o valor da corrente de pico para o processo de oxidação da 5-FU foi observado neste intervalo.

Nos intervalos de concentração de $4,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ para o filme EFAu/MB (Figura 09 (A)) e de $2,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ para o filme EFAu/MBAF (Figura 09 (B)). Foram obtidas curvas de calibração linear para 5-FU em ambos os filmes (Figura 09 (C)).

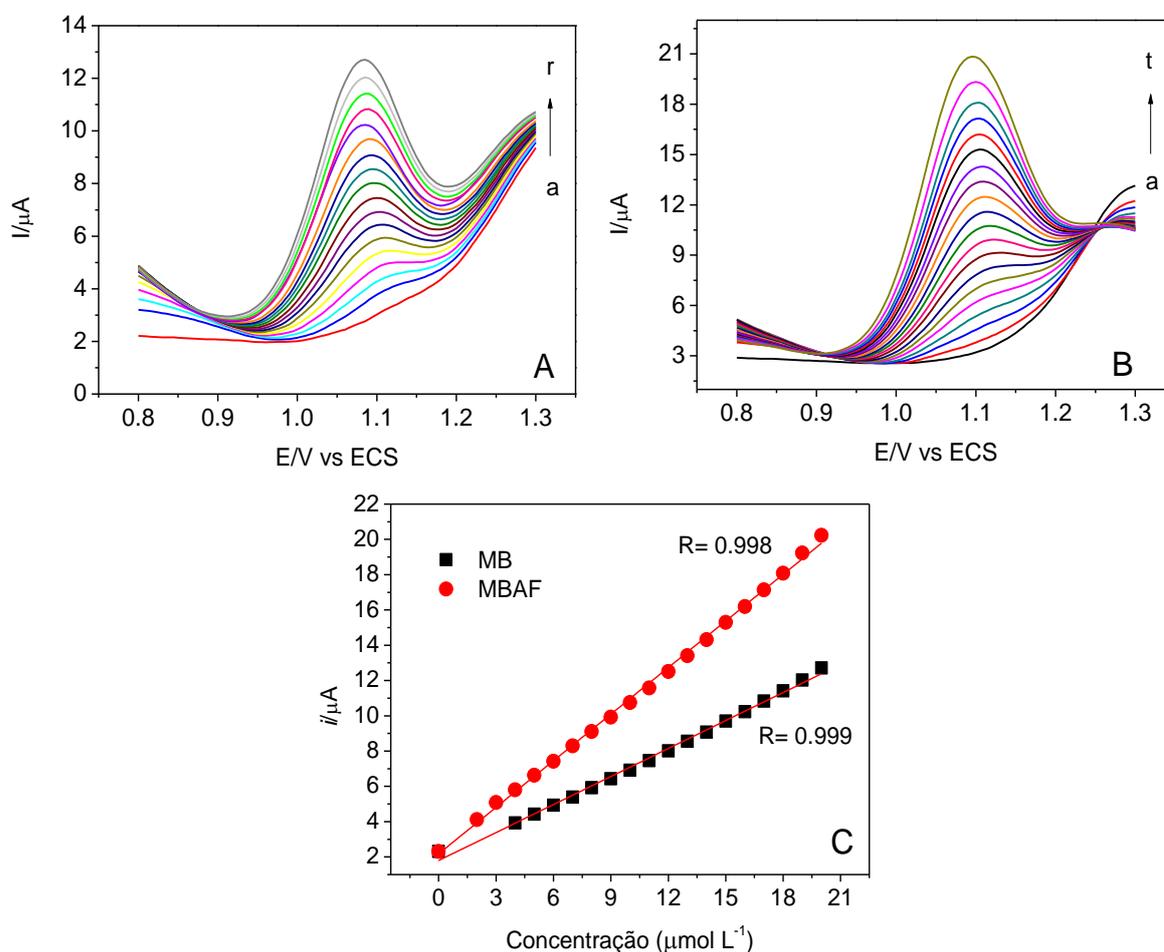


Figura 09. A) Voltamogramas de Onda Quadrada de um filme de **EFAuMB** na presença do 5-FU em concentrações a) 0,0; b) 4,0; c) 5,0; d) 6,0; e) 7,0; f) 8,0; g) 9,0; h) 10,0; i) 11,0; j) 12,0; k) 13,0; l) 14,0; m) 15,0; n) 16,0; o) 17,0; p) 18,0; q) 19,0 e r) $20,0 \mu\text{mol L}^{-1}$. B) VOQ do **EFAu/ MBAF** na presença de 5-FU em

concentrações de a) 0,0; b) 2,0; c) 3,0; d) 4,0; e) 5,0; f) 6,0; g) 7,0; h) 8,0; i) 9,0; j) 10,0; k) 11,0; l) 12,0; m) 13,0; n) 14,0; o) 15,0; p) 16,0; q) 17,0 r) 18,0; s) 19,0 e t) 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$. C) Curva analítica obtida para ambos os sistemas.

Na Figura 09, registam-se voltamogramas com aumento da concentração do 5-FU para EFAu/MB (A) e para EFAu/MBAF (B). O aumento linear da corrente com o aumento na concentração de 5-FU possibilitou o cálculo dos limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) para cada filme estudado. Foi construído uma curva de calibração para o pico de corrente anódica em relação à concentração de 5-FU.

O LD pode ser definido como a concentração mais baixa de analito que pode ser detectada, neste caso pelo método voltamétrico, porém não quantificada, com um nível de certeza razoável, de modo que o sinal analítico produzido seja distinguível do ruído do equipamento (Armbruster & Pry, 2008). Já o LQ é definido como a menor quantidade de analito que pode ser detectada e quantificada pelo método com um elevado nível de certeza, consistindo em um valor maior que o LD (Armbruster *et al*, 2004; Currie, 2004). Para as amostras *in vitro*, o LD e LQ obtidos foram, respectivamente, $5,67 \times 10^{-7} \text{ molL}^{-1}$ e $1,89 \times 10^{-6} \text{ molL}^{-1}$ para EFAu/MB e $3,40 \times 10^{-7} \text{ molL}^{-1}$ e $1,10 \times 10^{-6} \text{ molL}^{-1}$ para EFAu/MBAF. Essas concentrações foram determinadas pela equação obtida a partir da curva analítica extraídas para o filme EFAu/MB (Eq. 03) e para o filme EFAu/MBAF (Eq. 04):

$$\text{Concentração } (\mu\text{mol L}^{-1}) = (\text{corrente em } \mu\text{A} - 1,796) / 0,529 \quad (\text{Eq. 03})$$

$$\text{Concentração } (\mu\text{mol L}^{-1}) = (\text{corrente em } \mu\text{A} - 2,172) / 0,880 \quad (\text{Eq. 04})$$

As características das curvas de calibração do 5-FU usando VOQ em EFAu/MB e EFAu/MBAF são apresentadas na Tabela 01. Entretanto, observa-se que a inclinação obtida para a curva analítica do EFAu/MBAF foi superior quando comparada com a EFAu/MB (Figura 09 (C)), evidenciando assim sua maior sensibilidade ao fármaco em estudo. Portanto pode-se atribuir que o melhor desempenho analítico do EFAu/MBAF é uma consequência das propriedades da modificação do biopolímero (MBAF). A maior sensibilidade

alcançada sugere um aumento na potencialidade de aplicação do sistema desenvolvido para a determinação de 5-FU.

Tabela 01. Características das curvas de calibração do 5-FU em EFAu/MB e EFAu/MBAF

	LD	LQ	Coeficiente angular da reta	Sensibilidade analítica
MB	$5,67 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$	$1,89 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$	0,529	$5,29 \mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$
MBAF	$3,4 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$	$1,10 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$	0,880	$8,8 \mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$

Com a finalidade de mostrar a eficiência do sensor desenvolvido para detecção de 5-FU, a Tabela 02 faz um comparativo dos limites de detecção relatados em diferentes trabalhos.

Tabela 02. LD e LQ encontrados para os filmes EFAu/MB e EFAu/MBAF utilizados como sensor para 5-FU em comparação com sensores encontrados na literatura para esse analito.

Técnica Utilizada *	Eletrodo de Trabalho **	LD $\mu\text{Mol L}^{-1}$	LQ $\mu\text{Mol L}^{-1}$	Referências
	ECV/AuNps-NTC ^I	0,020	-	Satyanarayana <i>et al</i> , 2015
VOQ	SPE/AuNps ₆ ^{II}	0,769	-	Wang <i>et al</i> , 2012
VPD	ECV/PPBC/DNA ^{III}	2,383	-	Zeybek <i>et al</i> , 2015
VC	ECV/AB/NTC ^{IV}	0,270	-	Hua <i>et al</i> , 2013
VOQ	ZnFe ₂ O ₄ /MNPs/IL/CPE ^V	0,07	-	Shojaei <i>et al</i> , 2016
VOQ	EFAu/MB ^{VI}	0,567	1,89	Este trabalho
	EFAu/MBAF ^{VII}	0,340	1,10	

(*) VC: voltametria cíclica; VOQ: voltametria de onda quadrada; VPD: voltametria de pulso diferencial.

(**) I ECV/AuNps-NTC: eletrodo de carbono vítreo modificado com nanopartículas de ouro e nanotubos de carbono de paredes múltiplas; II SPE/AuNps: eletrodo impresso modificado com nanopartículas de ouro; III ECV/PPBC/DNA: eletrodo de carbono vítreo modificado com poli(púrpura de bromocresol); IV ECV/AB/NTC: eletrodo de carbono vítreo modificado com azul de bromotimol e nanotubos de carbono de paredes múltiplas; V ZnFe₂O₄/MNPs/IL/CPE: Eletrodo de pasta de carbono modificado com nanopartículas magnéticas ZnFe₂O₄ (ZnFe₂O₄/MNPs) e líquido iônico de brometo de 1,3-dipropilimidazólio; VI EFAu/MB: eletrodo flexível de ouro modificado com mesocarpo de babaçu; VII EFAu/MBAF: eletrodo flexível de ouro modificado com mesocarpo de babaçu (modificado com anidrido ftálico).

Percebe-se de acordo com a Tabela 03 que os sensores de EFAu/MB e EFAu/MBAF para detecção de 5-FU apresentaram limites de detecção inferiores aos sensores SPE/AuNps₆ e ECV/PPBC/DNA, e superiores aos sensores ECV/AuNps-NTC, ECV/AB/NTC e ZnFe₂O₄/MNPs/IL/CPE. Cabe ressaltar que os sensores que apresentaram limites de detecção inferiores apresentam como elementos de modificação do eletrodo estruturas metálicas de alto custo, enquanto que os EFAu/MB e EFAu/MBAF apresentam como elemento de modificação do eletrodo biopolímeros naturais, de baixo custo, sendo uma alternativa economicamente viável para determinação do 5-FU.

4. CONCLUSÃO

Neste estudo, foram desenvolvidos eletrodos flexíveis de ouro (EFAu) modificados com mesocarpo de babaçu *in natura* (MB) e modificado quimicamente (MBAF) os quais foram empregados na detecção do quimioterápico 5 Fluorouracila (5-FU). A modificação do EFAu com os biopolímeros MB e MBAF resultou em maiores valores de corrente para estes sistemas e um limite de detecção da ordem de $5,67 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ e $3,4 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ respectivamente. Tanto o EFAu/MB quanto o EFAu/MBAF exibiram uma

boa capacidade de transferência de elétrons para o processo de determinação do quimioterápico 5-FU, quando comparado ao EFAu sem modificação. O método desenvolvido com o EFAu modificado para a determinação de 5-FU mostrou características positivas, de modo que pode ser considerado como uma alternativa simples, rápida e eficiente a ser aplicada no monitoramento desses fármacos.

AGRADECIMENTOS

Aos autores, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Piauí (FAPEPI) pelo apoio financeiro. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e o Instituto Federal do Piauí (IFPI), por proporcionar condições de pesquisa e trabalho.

REFERÊNCIAS

Almeida, R. R., Almeida, R. R., Lacerda, L. G.; Murakami, F. S. C.; Bannach, G.; Demiatea, I.M.; Soccol, C. R.; Carvalho Filho, M.A.S., Schnitzler, E. Thermal analysis as a screening technique for the characterization of babassu flour and its solid fractions after acid and enzymatic hydrolysis, **Thermochimica Acta**, v. 519, p. 50-54, 2011.

Amer, M. M.; Hassan, S. S. M.; Abd EL-Fatah, S. A.; El-Kosasy, A. M. Spectrophotometric and Spectrofluorimetric Determination of Fluorouracil in the Presence of its Degradation Products. **Journal Pharmacy and Pharmacology**. v. 50 (2). p. 133–138, 1998.

Anvisa. Resolução RDC nº 899, de 29 de maio de 2003. Ministério da Saúde - MS. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.

Armbruster, D. A.; Pry, T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. **The Biochemical Reviews**, v. 29, p. S49-S50, 2008.

Armbruster, D. A.; Tillman, M. D.; Hubbs, L. M. Limit of detection (LOD)/limit of quantitation (LOQ): comparison of the empirical and the statistical methods exemplified with GC-MS assays of abused drugs. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 7, p. 1233-1238, 2004.

Bard, A. J.; Faulkner, L. R. **Electrochemical methods fundamentals and applications**. New York: John Wiley & Sons, 2001.

Bukkitgar, S. D.; Shetti, N. P. Electrochemical behavior of an anticancer drug 5-fluorouracil at methylene blue modified carbon paste electrode. **Materials Science and Engineering C**, n.65, p. 262–268, 2016.

Bukkitgar, S. D.; Shetti, N. P. Electrochemical behavior of anticancer drug 5-fluorouracil at carbon paste electrode and its analytical application. **Journal of Analytical Science and Technology**. v.1, p. 262–268, 2016.

Burke, L. D.; Nugent, P. F. The electrochemistry of gold: I The redox behavior of the metal in aqueous media. **Gold Bulletin**, v. 30 (2), p. 43-53, 1997.

Cai, C.; Zhou, K.; Wu, Y.; Wu, L. Enhanced liver targeting of 5-fluorouracil using galactosylated human serum albumin as a carrier molecule, **J Drug Target**, v. 14, p. 55–61, 2006.

Cao, S.; Rustum, Y. M. Synergistic antitumor activity of irinotecan in combination with 5-fluorouracil in rats bearing advanced colorectal cancer: role of drug sequence and dose. **Cancer Res**, v.60, p. 3717–3721, 2000.

Chen W, Shen Y, Rong H, Lei L, Guo S. Development and application of a validated gradient elution HPLC method for simultaneous determination of 5-fluorouracil and paclitaxel in dissolution samples of 5-fluorouracil/paclitaxel-co-eluting stents. **Journal Pharmaceut Biomed**, v 59 p. 179-183, 2012.

Clark, J. C.; McGee, R. F. **Enfermagem oncológica: um curriculum básico**. 2^a ed. Trad. de Luciane Kalakum e Luiza Maria Gerhardt Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

Connor, T. H.; DeBord, D. G.; Pretty, J. R.; Oliver, M. S.; Roth, T. S.; Lees, P. S. J.; Krieg, E. F. Jr.; Rogers, B.; Escalante, C. P.; Toennis, C. A.; Clark, J. C.; Johnson, B. C.; McDiarmid, M. A. Evaluation of Antineoplastic Drug Exposure of Health Care Workers at Three University-Based US Cancer Centers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 52, p.1019 – 1027, 2010.

Currie, L. A. Detection and quantification limits: basic concepts, international harmonization, and outstanding (“low-level”) issues. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 6, p. 145-149, 2004.

Fransman, W.; Peelen, S.; Hilhorst, S.; Roeleveld, N.; Heederik, D.; Kromhout, H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. **The Annals of Occupational Hygiene**, v. 51, p. 231-239, 2007

Gu, Y.; Lu, R.; Si, D.; Liu, C. Determination of 5-fluorouracil in human plasma by high-performance liquid chromatography (HPLC). **Transactions Tianjin University**, v.16(3), p.167–173, 2010

Hua, X.; Hou, X.; Gong, X.; Shen, G. Electrochemical behavior of 5-fluorouracil on a glassy carbon electrode modified with bromothymol blue and multi-walled carbon nanotubes. **Analytical Methods**, v. 5, p. 2470-2476, 2013.

Hutchins, L. F.; Green, S. J.; Ravdin, P. M. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. **Journal Clinical Oncology**, v. 23, p. 8313–8321, 2005.

Janata, J.; Electrochemical sensors and their impedances: A tutorial. **Crit. Reviews in Analytical Chemistry**. v. 32, p. 109-120, 2010.

Janata, J.; Josowicz, M.; DeVaney, D. M. Chemical Sensors. **Analytical Chemistry**. v. 66 (12), p. 207R–228R, 1994.

Katzung, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10.ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

Lawson, C. C.; Rocheleau, C. M.; Whelan, E. A.; Lividoti Hibert, E. N.; Grajewski, B.; Spiegelman, D.; Rich-Edwards J. W. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v.206, p.327-337, 2012

Liu, Y.; Danielsson, B. Rapid high throughput assay for fluorimetric detection of doxorubicin-application of nucleic acid-dye bioprobe. **Analytical Chimica Acta**, v. 587, p. 47-51, 2007.

Lowinson, D.; Bertotti, M. Sensores eletroquímicos: considerações sobre mecanismo de funcionamento e aplicações no monitoramento de espécies químicas em ambientes microscópicos. **Quim. Nova**, v.6, p. 1318 – 1325, 2006.

Martins, I. Della Rosa, H. V. Considerações toxicológicas da exposição ocupacional aos fármacos antineoplásicos. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho** v. 2 (2), p. 118- 125, 2004.

McDiarmid, M.A.; Oliver, M. S.; Roth, T. S.; Rogers, B.; Escalante, C. Chromosome 5 and 7 Abnormalities in Oncology Personnel Handling Anticancer Drugs. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 52, p.1028 – 1034, 2010.

Melo, S. M.; Castro, R. M.; Álvarez, N. S.; Ordieres, A. J. M.; Junior, J. R. Dos S.; Fonseca, R. A.S.; Lobo-Castañón, M.J. Targeting Helicase-Dependent Amplification Products with an Electrochemical Genosensor for Reliable and

Sensitive Screening of Genetically Modified Organisms. **Analytical chemistry**, v. 87, p. 8547-8554, 2015.

Minoia, C.; Perbellini, L. **Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a xenobiotici: chemoterapici antiblastici**. Milano: Morgan, v.3, p.265., 2000.

Pattar, V. P.; Nandibewoor, S. T. Electroanalytical method for the determination of 5-fluorouracil using a reduced graphene oxide/chitosan modified sensor. **RSC Advances**, v.5, p.34292-34301, 2015.

Procházková A, Liu S, Friess H, Aebi S, Thormann W. Determination of 5-fluorouracil and 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate in pancreatic cancer cell line and other biological materials using capillary electrophoresis. **Journal of chromatography**, v. 916 (1-2), p. 215-24. 2001.

Ratner, P.A.; Spinelli, J. J.; Beking, K.; Lorenzi, M.; Chow, Y.; Teschke, K.; D Le, N.; Gallagher, R.P.; Dimich-Ward, H. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. **BMC Nursing** v.9(15): p. 1-11, 2010.

Rombaldi, F.; Cassini, C.; Salvador, M.; Saffi, J.; Erdtmann, B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. **Mutagenesis**, v. 24, p. 143–148, 2009.

Satyanarayana, M; Goud, K. Y.; Reddy, K. K.; Gobi, K. V. Biopolymer stabilized nanogold particles on carbon nanotube support as sensing platform for electrochemical detection of 5-Fluorouracil in vitro. **Electrochimica Acta**, v. 178, p. 608-616, 2015.

Savva-Bordalo, J.; Carvalho, J. R.; Pinheiro, M.; Costa, V. L.; Rodrigues, A.; Dias, P. C.; Veiga, I.; Machado, M.; Teixeira, M. R.; Henrique, R.; Jerónimo, C. Promoter methylation and large intragenic rearrangements of DPYD are not implicated in severe toxicity to 5-fluorouracil-based chemotherapy in gastrointestinal cancer patients. **BMC Cancer**, v.10(420), 2010.

Shaidarova, L. G.; Budnikov, G. K. Chemically modified electrodes based on noble metals, polymer films, or their composites in organic voltammetry. **Journal of Analytical Chemistry** v. 63, p. 922-942, 2008.

Shetti, Nagaraj P; Hegde, Rajesh N; Nandibewoor, Sharanappa T. Mechanistic aspects of uncatalysed and Os (VIII) catalysed oxidation of 5-fluorouracil—An anticancer drug by alkaline diperiodatoargentate (III). **Inorganica Chimica Acta**. v. 362(7), p. 2270-2278, 2009.

Shojaei, Abdollah Fallah; Tabatabaeian, Khalil; Shakeri, Shahryar; Karimi, Fatemeh. A novel 5-fluorouracil anticancer drug sensor based on ZnFe₂O₄ magnetic nanoparticles ionic liquids carbon paste electrode. **Sensors and Actuators B**, v. 230, p. 607–614, 2016.

Skov, T.; Maarup, B.; Olsen, J.; Rorth, M.; Winthereik, H.; Lynge, E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. **British Journal of Industrial Medicine**, v.49, p.855-861, 1992.

Straub, J.O. Combined environmental risk assessment for 5-fluorouracil and capecitabine in Europe. **Integrated Environmental Assessment Management**, v.6 (SUPPL. 1), p.540–566, 2010

Stringer, A. M.; Gibson, R. J.; Bowen, J. M.; Keefe, D. M. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. **Current Drug Metabolism**, v.10, p.79-83, 2009a.

Stuart, F.; Alan, D. G.; Chetan, S.; Paul, M.; Frank, E. I.; John, M. Detection of 5-fluorouracil in saliva using surface-enhanced Raman spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 38, p. 79–84. 2005.

Valanis, B. G.; Vollmer, W. M.; Labuhn, K. T.; Glass, A. G. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. **Cancer Nursing**, v. 16, p. 288-295, 1993.

Vieira, A. P.; Santana, S. A. A.; Bezerra, C. W. B.; Silva, H. A. S.; Chaves, J. A. P.; Melo J.C.P.; Silva Filho, E.C.; Airoidi, C. Kinetics and thermodynamics of textile dye adsorption from aqueous solutions using babassu coconut mesocarp, **Journal Hazardous Materials**, v. 166(2-3), p. 1272–1278, 2009.

Wang, J. **Analytical Electrochemistry**, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2000.

Wang, S.; FU, S.; Ding, H. Determination of 5-Fluorouracil using disposable gold nanoparticles modified screen-printed electrode. **Sensor Letters**, v. 10, n. 3-4, p. 974-978, 2012.

Wang, Y.; Laborda, E.; Crossley, A.; Compton, R. G. Surface oxidation of gold nanoparticles supported on a glassy carbon electrode in sulphuric acid medium: contrasts with the behavior of 'macro' gold. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 15, p. 3133-3136, 2013.

Xie, X.; Gan, T.; Sun, D.; Wu, K. Application of multi-walled carbon nanotubes/nafion composite film in electrochemical determination of Pb^{2+} , fuller. **Nanotubes and Carbon Nanostructures**, v. 16, p. 103-113, 2008.

Yamada, Y.; Hamaguchi, T.; Goto, M.; Muro, K.; Matsumura, Y.; Shimada, Y.; Shirao, K.; Nagayama, S. Plasma concentrations of 5-fluorouracil and F-beta-alanine following oral administration of S-1, a dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine, as compared with protracted venous infusion of 5-fluorouracil. **British Journal Cancer**. v. 89(5), p.816-820, 2003.

Zeybek, D. K.; Demir, B.; Zeybek, B.; Pekyardimci, Ş. A sensitive electrochemical DNA biosensor for antineoplastic drug 5-fluorouracil based on glassy carbon electrode modified with poly(bromocresol purple). **Talanta**, v. 144, p. 793-800, 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho objetivou o uso de um biopolímero natural, mesocarpo de babaçu (*Orbygnia phalerata*) (MB), na construção de plataforma sensoras para posterior uso em sensores eletroquímicos.

No intuito de analisar a originalidade do trabalho, foi realizado um estudo prospectivo e tecnológico nos principais bancos de patentes nacionais e internacionais, e nas principais bases científicas, constatando que o uso do MB na formação de filmes finos para o desenvolvimento de um sensor eletroquímico, é algo inovador, visto que não foi encontrado nenhum relato na literatura com abordagem semelhante.

O MB, foi selecionado para o uso por se tratar de um material renovável, abundante e de baixo custo, sendo que no presente estudo, o MB foi quimicamente modificado com anidrido ftálico (MBAF), a fim de facilitar seu processamento na forma de filmes finos. A modificação química do MB foi confirmada pelas técnicas de FTIR, DRX, TG/DTG e MEV.

As análises de voltametria cíclica, confirmaram que tanto o MB quanto o MBAF apresentaram eletroatividade em meio ácido, sendo que o MBAF apresenta melhor definição dos processos redox, e maior reversibilidade e estabilidade eletroquímica. Os resultados obtidos pela técnica de voltametria cíclica (VC) mostraram que tanto o MB quanto o MBAF são materiais eletroativos e que podem ser utilizados na construção de plataformas para o desenvolvimento de sensores, sem a necessidade de serem conjugados com outros materiais também eletroativos.

O sensor eletroquímico desenvolvido neste trabalho utilizando o eletrodo flexível de ouro (EFAu) modificado com MB e MBAF para a determinação do fármaco 5 Fluorouracila (5-FU), teve sua atividade eletroquímica caracterizada pelas técnicas de voltametria cíclica (VC) e voltametria de onda quadrada (VOQ), sendo que o sensor desenvolvido com o MBAF apresentou maior sensibilidade ($8,8\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$) e menor limite de detecção ($3,4 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$) ao fármaco 5-fluorouracila quando comparado ao MB não modificado.

O sensor eletroquímico desenvolvido com o EFAu modificado para a determinação de 5-FU mostrou características positivas, de modo que pode ser

considerado como uma alternativa simples, de baixo custo, rápida e eficiente a ser aplicada no monitoramento desses fármacos.

ANEXOS



Biossensor do Mesocarpo do Babaçu (*Orbignya phalerata*) para Detecção de Neurotransmissor: Uma prospecção Tecnológica

Biosensor to Babassu Mesocarp (*Orbignya phalerata*) for the detection of Neurotransmitte: A prospecting Technology

Paulo Ronaldo Sousa Teixeira¹; Ana Siqueira do Nascimento Marreiro Teixeira²; Carla Eiras³; Roosevelt Delano de Sousa Bezerra⁴

¹Instituto Federal do Piauí – IFPI – Teresina/PI – Brasil
paulo_ronaldo@ifpi.edu.br

²Instituto Federal do Piauí – IFPI – Teresina/PI – Brasil
anamarreiro@ifpi.edu.br

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
carla.eiras.ufpi@gmail.com

⁴Instituto Federal do Piauí – IFPI – Teresina/PI – Brasil
rooseveltdsb@ifpi.edu.br

Resumo

*O pó do mesocarpo do coco babaçu (*Orbignya phalerata*) destaca-se como alimento, como antiinflamatório, imunomodulador, analgésico e antipirético. Desta forma, uma nova aplicabilidade é proposta para a utilização deste recurso natural com vistas ao desenvolvimento de produtos tecnológicos, como por exemplo, como sensores para uso nas ciências biomédicas. Por ser um produto natural, propõe-se um estudo deste produto no desenvolvimento de um biossensor para detecção de neurotransmissores tais como a dopamina, noradrenalina e adrenalina. Desta forma, objetivou-se realizar um rastreamento das pesquisas já desenvolvidas e com resultados patenteados, analisando pesquisas com as palavras-chave: biossensores, *Orbignya phalerata*, neurotransmissor. A prospecção foi realizada no European Patent Office, no United States Patent and Trademark Office, no Banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil e nos artigos científicos extraídos da base Scopus. Quando pesquisadas as combinações Biossensor AND Neurotransmitte e Biossensor AND *Orbignya phalerata*, não foi encontrada nenhuma patente, o que caracteriza que o desenvolvimento do biossensor do mesocarpo do babaçu para este fim é um projeto bastante inovador. Somente os Estados Unidos e o Brasil apresentam publicações científicas a respeito do babaçu. Ressalta-se que estas pesquisas são recentes, visto que as primeiras publicações datam do ano de 2006.*

Palavras-chave: biossensor, *orbignya phalerata*, neurotransmissor.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
NÚCLEO DE INOVAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Setor de Convivência L09 e L10
Bairro Ininga CEP: 64049-550-Teresina-PI Fone/Fax (86)3237-1638

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que a Universidade Federal do Piauí, através do Núcleo de Inovação e Transferência de Tecnologia da UFPI – NINTEC –, efetuou às 16:55 horas do dia 24/06/2016, sob o número de Protocolo do INPI: 870160031350 o depósito de Pedido de Patente de Invenção intitulado “**FILME ELETROATIVO FORMADO A PARTIR DO MESOCARPO DO BABAÇU (ORBIGNYA sp) COMO PLATAFORMA PARA SENSOR**”, com o número **BR 10 2016 015020 5**, desenvolvida pelos inventores:

PAULO RONALDO DE SOUSA TEIXEIRA
CARLA EIRAS
MARIA ONAIRA GONÇALVES FERREIRA
EDSON CAVALCANTI DA SILVA FILHO
EMANUEL AIRTON DE OLIVEIRA FARIAS
ANA SIQUEIRA DO NASCIMENTO MARREIRO TEIXEIRA
ROOSEVELT DELANO DE SOUSA BEZERRA
DURCILENE ALVES DA SILVA

Teresina, 15 de setembro de 2016.

Profa. Dra. Maria Rita de Moraes Chaves Santos

Coordenadora do Núcleo de Inovação e Transferência de Tecnologia