UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**JULIA RAYANNE VALENTIM DE LIMA**

# DESENVOLVIMENTO DE MICROPARTÍCULAS CONTENDO POLISSACARÍDEO SULFATADO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA.

Vitória de Santo Antão
2021

**JULIA RAYANNE VALENTIM DE LIMA**

# DESENVOLVIMENTO DE MICROPARTÍCULAS CONTENDO POLISSACARÍDEO SULFATADO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao colegiado do curso de Graduação em Nutrição, Centro Acadêmico da Vitória, da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento ao requisito para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição sob orientação da Professora Dra. Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira

Vitória de Santo Antão

2021

Catalogação na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecário Jaciane Freire Santana, CRB-4/2018

L732d Lima, Julia Rayanne Valentim de.
Desenvolvimento de micropartículas contendo polissacarídeo sulfatado e avaliação da atividade larvicida /Julia Rayanne Valentim de Lima. - Vitória de Santo Antão, 2021.
42 p.; il.: color.

Orientadora: Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira.
TCC (Bacharelado em Nutrição) – Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2021.
Inclui referências e anexo.

1. Nanotecnologia. 2. Polissacarídeos. 3. Dengue. I. Nogueira, Mariane Cajubá de Britto Lira (Orientadora). II. Título.

616.921 CDD (23. ed.) BIBCAV/UFPE - 255/2021

**JULIA RAYANNE VALENTIM DE LIMA**

# DESENVOLVIMENTO DE MICROPARTÍCULAS CONTENDO POLISSACARÍDEO SULFATADO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA.

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 17/12/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

_____
Profº. Dr. Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

_____
Me. Iago Dillion Lima Cavalcanti
Universidade Federal de Pernambuco

_____
Andreza Tallyne de Aguiar Silva
Universidade Federal de Pernambuco

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que se eu cheguei até aqui é porque Ele me sustentou todos os dias da minha vida. Obrigada Jesus, por tudo isso aqui! É sobre Você, minha vida, meus dias, tudo que eu tenho e sou é sobre você. Tenho certeza que até na minha profissão viverei plenamente a vontade que o Senhor tem pra mim, afinal, tudo é pra ti e tua é a glória.

A minha família, em especial aos meus pais, por todo o apoio, investimento e ajuda, que muito contribuíram para a realização deste trabalho, sem vocês eu não estaria vivendo tudo isso aqui. A minha mãe, extremamente muito obrigada por ser tão presente, você é meu exemplo em tudo, eu vejo o seu cuidado e amor por mim nos mínimos detalhes.

A Lucas, meu namorado, obrigada por segurar minha mão, entender os meus dias bons e ruins, e até mesmo quando eu estava ausente. Aos meus amigos, em especial a Fenda do biquíni por sempre estar comigo, ouvir meus surtos e desabafos, e sempre me impulsionar a viver os meus sonhos. Aos starteiros, vocês são a minha vida, vocês me ajudaram sem mesmo perceber trazendo alegria nos dias maus.

A professora Mariane, por ter sido minha orientadora, pelas correções, ensinamentos e conselhos desde o primeiro período, a senhora realmente acompanhou todo o meu processo de graduação e hoje tenho certeza que não seria a mesma Júlia se não tivesse decidido me acompanhar durante todo esse tempo. Eu nunca esquecerei de cada palavra e serei eternamente grata por tudo.

Ao PIBIC-FACEPE (Programa institucional de Bolsas de Iniciação Científica) por todo apoio financeiro durante o período vigente da iniciação científica.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

## RESUMO

A dengue é uma arbovirose que se tornou um crítico problema de saúde pública no Brasil, tal como em outras regiões tropicais e subtropicais do mundo. E como ainda não há vacina disponível, os métodos atuais dependem do controle do inseto vetor. Por isso, o polissacarídeo sulfatado foi designado para testes, já que apresenta diversas atividades biológicas como: anticoagulante, anti-inflamatória, antitumoral, trabalhos encontrados na literatura descrevem a ação anti-dengue e larvicida. A vista disso, uma busca por novas moléculas bioativas, como as nano/microencapsulação proporciona diversas vantagens relacionadas ao composto ativo, desde a melhoria na sua estabilidade à melhoria da eficácia farmacológica, que foi tido como uma resposta. Assim, este trabalho visa avaliar a ação larvicida da Fucana, um polissacarídeo sulfatado extraído de algas marrons, microencapsulada visando uma possível aplicação no controle da dengue. A alga foi extraída da seguinte forma: primeiramente foi triturada, peneirada e em seguida, utilizou-se etanol 85% (v/v) a 23°C (2×12h) e 70°C (2 x 5h) para extrair pigmentos e proteínas. O solvente foi separado das algas por filtração simples. As algas foram tratadas com $CaCl_2$ 2% (p / v) a 70°C (3 x 3h) para precipitar o alginato, assim como para extrair a fucana da mistura, depois disso a alga foi separada do solvente por filtração simples, o filtrado foi centrifugado, e a fucana foi extraída das algas residuais com HCl 0,01 M, pH 2, a 70°C (3x3h) e em seguida centrifugada. Posteriormente, foi dialisado o sobrenadante por 48h e seguidamente foi liofilizado. A fucana já liofilizada foi mantida em temperatura ambiente. Já para preparar as micropartículas foi preparado 5mL de uma solução aquosa de alginato 4% (p/v), uma solução aquosa de 250 mL de $CaCl_2$ 3% (p/v) e uma solução de fucana de 5 mL em diferentes concentrações: 0.5, 1 e 2% (p/v). Em seguida, 5 mL da solução da fucana foi adicionada a solução alginato 4% tendo concentração final de alginato de 2%. Depois, a mistura foi transferida para a seringa de 10mL, acoplada no microencapsulador (BUCHI B-390) e gotejada em uma solução de $CaCl_2$ 3% (p/v) com imediata formação das micropartículas. Após a formação, as micropartículas permaneceram sob agitação por 30 min e depois foram lavadas 3 vezes para retirar os componentes que não reagiram. As formulações foram armazenadas em 4ºC. A caracterização por microscopia eletrônica foi feita e avaliação da atividade também, onde as larvas de *A. Aegypti* em estado inicial foram inseridas em recipientes descartáveis contendo 20 larvas por recipiente. As microcápsulas contendo a fucana foram adicionadas em diferentes concentrações e após 48h a letalidade média foi avaliada. As micropartículas contendo fucana foram obtidas em diferentes concentrações, apresentando aspecto esférico, uniforme e com coloração bege-marrom, que aumentava a intensidade com o aumento da concentração de fucana utilizada. Já na avaliação da atividade larvicida não houve letalidade das larvas significativa em nenhuma das concentrações utilizadas, tanto da fucana livre quanto da micropartícula de fucana.



**Palavras-chave:** nanotecnologia; larvicida; fucana.

## ABSTRACT

The dengue is an arbovirus that has become a critical public health problem in Brazil, as in other tropical and subtropical regions of the world. And since there is still no vaccine available, current methods rely on the control of the insect vector. Therefore, the sulfated polysaccharide was designated for testing, since it presents several biological activities such as: anticoagulant, anti-inflammatory, antitumor, works found in the literature describe the anti-dengue action, and larvicidal. In view of this, a search for new bioactive molecules, such as nano/microencapsulation provides several advantages related to the active compound, from improvement in its stability to improvement in pharmacological efficacy, which was taken as a response. Thus, this work aims to evaluate the larvicidal action of Fucoidan, a sulfated polysaccharide extracted from brown seaweed, microencapsulated, aiming for a possible application in dengue control. The algae was extracted as follows: first it was crushed, sieved, and then 85% (v/v) ethanol was used at 23°C (2×12h) and 70°C (2 x 5h) to extract pigments and proteins. The solvent was separated from the algae by simple filtration. The algae were treated with $CaCl_2$ 2% (v/v) at 70°C (3 x 3h) to precipitate the alginate as well as to extract the fucoidan from the mixture, after that the algae was separated from the solvent by simple filtration, the filtrate was centrifuged, and the fucoidan was extracted from the residual algae with 0.01 M HCl, pH 2, at 70°C (3x3h) and then centrifuged. Subsequently, the supernatant was dialyzed for 48h and then lyophilized. The lyophilized fucoidan was kept at room temperature. To prepare the microparticles, 5 mL of an aqueous solution of alginate 4% (w/v), 250 mL of $CaCl_2$ 3% (v/v) and a 5 mL fucoidan solution was prepared in different concentrations: 0.5, 1 and 2% (v/v). Then, 5 mL of the fucoidan solution was added to the 4% alginate solution having a final alginate concentration of 2%. Then, the mixture was transferred to the 10mL syringe, attached to the microencapsulator (BUCHI B-390) and dripped into a 3% (w/v) $CaCl_2$ solution with immediate formation of the microparticles. After formation, the microparticles remained under agitation for 30 min and then were washed 3 times to remove the unreacted components. The formulations were stored at 4°C. Characterization by electron microscopy was done and evaluation of the activity as well, where A. aegypti larvae in an initial state were inserted into disposable containers containing 20 larvae per container. The microcapsules containing the fucoidan were added in different concentrations and after 48h the average lethality was evaluated. The microparticles containing fucoidan were obtained in different concentrations, presenting a spherical, uniform aspect and with a beige-brown coloration, which increased in intensity as the fucoidan concentration increased. In the evaluation of larvicidal activity, there was no significant larval lethality in any of the concentrations used, both free fucoidan and fucoidan microparticles.



**Keywords**: nanotechnology; larvicide; fucoidan

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Gráfico do número de publicações ao longo dos anos, relacionando à palavra-chave “fucana”, com base em uma pesquisa do Science Direct (https://www.sciencedirect.com/). 21
Figura 2 - Aspecto macroscópico da alga marrom triturada e da fucana liofilizada após purificação. 26
Figura 3 - Microscopia de fluorescência (campo invertido). Micropartículas nas concentrações de 0.5, 1 e 2% de fucana nas escalas de 500 μm (A, B e C respectivamente) e de 200 μm (a, b e c respectivamente). 27
Figura 4 - Característica do pico (KG). 28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sintomatologia das arboviroses. 16
Tabela 2 - Atividades biológicas atribuídas a fucana extraída de algas marinhas marrons. 23
Tabela 3 - Formulações de micropartículas composta de fucana em diferentes concentrações (0.5, 1.0 e 2%). Aspectos macro e microscópicos. Cor marrom com pouca intensidade (+), média intensidade (++) e alta intensidade (+++). 27
Tabela 4 - Caracterização físico-química das micropartículas contendo fucana: tamanho médio e tipo do pico. 28
Tabela 5 - Atividade larvicida das micropartículas de Fucana 2,0% (Micro-Fuc2.0) e da Fucana livre após 48h. 29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| MicroFuc | micropartícula de fucana |
| µm | micrômetro |
| PLGA | poli ácido lático-co glicólico |
| PLLA | poli(L-ácido láctico) |

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO ..... 11**

**2 OBJETIVOS ..... 13**

**2.1 Geral ..... 13**

**2.2 Específico ..... 13**

**3 JUSTIFICATIVA ..... 14**

**4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ..... 15**

**4.1 Arbovirose e Dengue ..... 15**

**4.2 Nanotecnologia e nanossistemas ..... 17**

**4.3 Micropartículas ..... 18**

**4.4 Polissacarídeos sulfatados ..... 20**

**5 MATERIAL E MÉTODOS ..... 24**

**5.1 Extração e purificação da fucana a partir de alga marrom ..... 24**

**5.2 Preparação das micropartículas contendo fucana ..... 24**

**5.3 Caracterização das micropartículas contendo fucana ..... 25**

**5.4 Atividade larvicida das micropartículas contendo fucana ..... 25**

**6 RESULTADOS ..... 26**

**7 DISCUSSÕES ..... 30**

**8 CONCLUSÃO ..... 31**

**REFERÊNCIAS ..... 32**

**ANEXO A ..... 40**

## 1 INTRODUÇÃO

A dengue é hoje a mais importante arbovirose que afeta o homem e constitui um grave problema de saúde pública no mundo. Atualmente, cerca de 3,6 bilhões de pessoas vivem em áreas de risco para esta doença, principalmente a população urbana (SANTOS JUNIOR et al., 2015). Essas áreas estão concentradas principalmente nos países de clima tropical e subtropical, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do mosquito *Aedes aegypti*, seu principal transmissor.

A Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 50 a 100 milhões de pessoas são infectadas anualmente (WHO, 2012). Nos últimos anos, tem-se observado um aumento da circulação da dengue no Brasil e no mundo. As razões para esse aumento ainda não são totalmente entendidas, mas estão claramente relacionadas com as mudanças demográficas e da sociedade que ocorreram nos últimos 50 anos (VERSCHUEREN; CNOPS; VAN ESBROECK, 2015).

O crescente processo de urbanização, o precário serviço de saneamento básico, principalmente relacionado ao abastecimento de água e coleta de lixo e o aumento da densidade populacional nas grandes cidades são fatores que contribuíram para uma maior possibilidade de transmissão do vírus (TAUIL, 2001). Segundo a literatura, o aumento da produção de recipientes plásticos descartáveis também proporcionou o crescimento do número de criadouros potenciais, ampliando a densidade populacional do mosquito (BHATT et al, 2013).

Em 2016, Pernambuco era o quarto estado com maior incidência da doença no Brasil (BRASIL, 2016). Apesar de uma significativa diminuição, conforme descrito no Informe Epidemiológico Arboviroses da Secretaria Estadual de Saúde desse mesmo ano, a dengue continua com uma alta incidência no estado. Como ainda não há vacina disponível, os métodos atuais dependem do controle do inseto vetor. Sendo assim, a aplicação de inseticidas químicos tem sido a base da redução da frequência da dengue ao longo de muitas décadas, porém com taxas de sucesso variadas, além do desenvolvimento de populações resistentes de *A. Aegypti* devido ao uso contínuo (VONTAS et al, 2012).

A partir da grande incidência da dengue com consequências significativas para a saúde pública, a procura por alternativas de controle do mosquito vem sendo bastante explorada. Neste sentido, a busca por produtos naturais com potencial uso no controle de vetores ganhou maior atenção, e muitos estão atualmente sendo testados quanto à atividade inseticida na busca de novos compostos larvicidas (SIMAS et al., 2004).

As algas marinhas são fontes de importantes compostos bioativos, a exemplo dos polissacarídeos sulfatados, que apresentam diversas atividades biológicas como: antioxidante (WANG et al., 2008), anticoagulante (CUMASHI et al., 2007), anti-inflamatória (CUMASHI et al., 2007) antitumoral (WU et al., 2016), entre outras. Trabalhos encontrados na literatura descrevem a ação anti-dengue (HIDARI et al., 2008) e larvicida (ALI et al., 2013; KE-XIN et al., 2015) de extratos de alga como sendo compostos promissores contra a dengue, com a vantagem de não promover efeitos danosos ao meio ambiente. Dentre os polissacarídeos sulfatados, pode ser citada a fucana. Este polissacarídeo é extraído de algas marinhas marrons, ouriços do mar e pepinos do mar que apresenta baixo custo de obtenção, facilidade de extração, fazendo com que a sua utilização seja atrativa em diversas áreas. Apesar das várias atividades biológicas, a alta hidrofilicidade da fucana pode limitar sua ação. Neste sentido, alternativas, como a encapsulação da fucana em sistemas de liberação controlada é importante. Assim, este trabalho propõe o desenvolvimento de micropartículas de fucana para responder a hipótese de que a fucana microencapsulada apresenta ação larvicida para o combate à dengue.

# 2 OBJETIVOS

## 2.1 Geral

Investigar os efeitos da ação larvicida da fucana microencapsulada.

## 2.2 Específico

- Extrair a fucana a partir de algas marrons da espécie *Fucus vesiculosus;*
- Purificar a fucana extraída;
- Desenvolver microcápsulas contendo fucana;
- Caracterizar as microcápsulas desenvolvidas avaliando tamanho médio de partículas, carga de superfície, índice de polidispersão e aspecto morfológico;
- Avaliar a ação larvicida da fucana livre e microencapsulada;
- Participar de congressos para divulgação científica do trabalho desenvolvido.

## 3 JUSTIFICATIVA

O presente projeto visa o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, baseado na microencapsulação para prevenção e combate à dengue. Atualmente há um grande interesse tanto no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, como na utilização de compostos bioativos e juntamente a isto, procura-se uma alternativa de biocontrole ecologicamente correta, econômica e segura para o controle do *Aedes aegypti.* Por isso, o presente projeto engloba as duas estratégias, uma vez que propõe o desenvolvimento de micropartículas encapsulando um produto natural, a fucana, para uma possível aplicação para atividade larvicida.

# 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 4.1 Arbovirose e Dengue

As arboviroses são doenças causadas por vírus que são transmitidas por vetores artrópodes em sua imensa maioria mosquitos hematófagos. Esses vírus não estão apenas vinculados a sua transmissão por artrópodes, mas também por seu ciclo replicativo acontecer nos insetos (LOPES; LINHARES; NOZAWA, 2014; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017). As arboviroses apresentam determinantes multifatoriais e o principal deles é o acesso a serviços de saneamento e a maioria das estratégias não inserem as diferenças de características sociais, econômicas, culturais e ambientais presentes em cada localidade. Em vista disso, os arbovírus são um grande problema de saúde pública e seu controle representa um desafio para países em desenvolvimento (BUSS; PELLEGRINI, 2007; SOMMERFELD; KROEGER, 2012).

De acordo com Câmara (2016), os arbovírus apresentam uma grande capacidade de se expandir rapidamente em todos os continentes, contribuindo assim, para a sua prevalência em regiões de características propícias para a sua reprodução, como as regiões tropicais. No Brasil, atualmente, as arboviroses que apresentam uma maior propagação e maior importância epidemiológica são a Dengue e Zika do gênero Flavivirus e a Chikungunya do gênero Alphavirus. O que essas arboviroses têm em comum é a transmissão através do mosquito *Aedes aegypti*, especificamente as fêmeas, que são vetores responsáveis pela disseminação sendo considerado o transmissor dessas doenças (BRASIL, 2015; WEAVER, et. al., 2018; COFFEY, et. al., 2013).

As manifestações clínicas das arboviroses carregam consigo inúmeros sinais e sintomas que podem ser semelhantes entre si, podendo visualizar as suas características singulares na tabela 1. Apresentam de início mialgia generalizada, cefaléia, febre, náuseas, vômitos e diarréias, que juntamente vem a inapetência, fadiga e mal-estar geral, podendo evoluir com consequências hemorrágicas, neurológicas e articulares (LIMA-CAMARA, 2016).

Tabela 1 - Sintomatologia das arboviroses.

| SINTOMATOLOGIA | DENGUE | CHIKUNGUNYA | ZIKA VíRUS | REFERÊNCIA |
|---|---|---|---|---|
| Febre | Acima de 38º (4 a 7 dias) | Febre de 38º (2 a 3 dias) | Baixa ou ausente | LIMA-CAMARA, 2016 |
| Dores nas articulações | Dores moderadas | Dores intensas | Dores leves | MANIERO et al., 2016 |
| Manchas vermelhas na pele | Surgem no quarto dia | Surgem no primeiro ou segundo dia | Aparecem nas primeiras 24h | LIMA-CAMARA, 2016 |
| Prudiro | Leve | Leve | De leve a intensa | LIMA-CAMARA, 2016 |
| Vermelhidão nos olhos | - | Pode estar presente | Pode estar presente | MANIERO et al., 2016 |

Fonte: A Autora, (2021).

Visto a imensa recorrência de casos de arboviroses que vitimou a população brasileira, faz-se necessário o investimento em difundir informações referentes a essas doenças como, por exemplo, informando e identificando os focos de reprodução do mosquito transmissor e as formas possíveis de eliminação desses focos, evitando assim a proliferação deste agente.

Uma das doenças ainda bastante negligenciada é a dengue, mesmo sendo considerada a arbovirose mais predominante em todo o mundo, atingindo mais de 100 países tropicais e subtropicais (THOMASINI, 2017). Pode ser classificada como doença de notificação compulsória, sazonal, que acontece com maior periodicidade em épocas com temperaturas mais elevadas e de maior umidade (DIAS, et al., 2010; UNO; ROSS, 2018). Essa doença prevalece em locais urbanos, e trata-se de uma patologia sistêmica, de caráter infeccioso, agudo e febril, transmitida aos humanos pelas fêmeas infectadas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (GABRIEL, et al., 2018).

O número de casos da dengue no Brasil entre os anos de 1981 e 2005 foi de um total de 4.243.049 de casos notificados, cerca de 5.817 casos de dengue hemorrágica e 338 casos de morte. Já entre 2015 e 2017, houve uma epidemia de dengue em conjunto com as demais arboviroses, apresentando cerca de 3.395.753 de casos notificados apenas nesses 3 anos com 1.806 óbitos confirmados (NOGUEIRA; ARAUJO; SCHATZMAYR, 2007; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017).

Visto que a dengue é considerada uma epidemia mais presente no verão, durante ou após períodos de chuvas, isso ocorre porque a água se acumula favorecendo o aparecimento dos criadouros propícios para a multiplicação dos mosquitos. Assim, a eliminação desses criadouros convenientes à reprodução do *Aedes aegypti*, é uma das mais importantes estratégias de prevenção para evitar o aparecimento de casos de dengue e das demais doenças transmitidas pelo mosquito. Atualmente, existe uma elevada quantidade de pesquisas sobre os novos meios para o combate à dengue, como, o desenvolvimento de vacinas (KRUCZEWSKI et al., 2017), sprays (AB HAMID et al., 2019), repelentes (MELLO; SILVA; POLONIO FILHO, 2019) e inseticidas (BELLINATO et al., 2018).

Embora já existam algumas ações de prevenção, os esforços de controle não conseguiram paralisar a alarmante incidência de epidemias de dengue. Por isso, é necessário, a procura por novos caminhos que possam erradicar os mosquitos que são vetores (GOUVEA JR, 2017; NORMILE, 2013; EBI; NEALON, 2016).

## 4.2 Nanotecnologia e nanossistemas

A nanotecnologia pode ser conceituada pela National Nanotechnology Initiative (NNI), dos EUA, como “a compreensão e o controle da matéria e a manipulação em dimensões entre 1 e 100 nanômetros, que equivale a um milésimo de um milésimo de um milésimo de um metro ($10^{-9}$m)” (NNI, 2008). Um dos fundamentos essenciais da nanotecnologia é o desenvolvimento de estruturas e sistemas a partir de moléculas, com o intuito de projetar um material estável e superior em qualidade comparado ao seu tamanho original, visto que os elementos se manifestam de modo dissemelhante em nanoescala (LEOPOLDO; VECHIO, 2020).

A nanotecnologia já integra em inúmeras partes nos campos da biologia, eletrônica, medicina, ciência da computação, engenharia de materiais, etc: é uma tecnologia tão importante, e sua escala e aplicação estão se desenvolvendo tão rápido que pode mudar muitos aspectos da ciência e indústria (LEOPOLDO; VECHIO, 2020). As nanopartículas estão sendo tão amplamente utilizadas que já se tornaram uma peça-chave em muitas empresas, gerando inovações tecnológicas,

melhoria e otimização dos produtos (MIGNANI et al., 2015). Por isso, espera-se que em um futuro próximo a nanotecnologia seja cada vez mais utilizada.

A presença da nanotecnologia vem ganhando um crescente destaque, principalmente, na área da saúde, e a longo prazo, espera-se novas tecnologias de prevenção, diagnóstico e método terapêutico para doenças, que podem reduzir substancialmente a morte e o sofrimento causado pelo câncer e outras doenças letais (SARGENT JR, 2013). Isso, porque a utilização dos nanossistemas traz consigo novas formas de modificar a distribuição dos compostos ativos na farmacocinética, protegendo os fármacos da deterioração e inativação durante o trajeto até o local alvo, beneficiando tanto na sua biodisponibilidade e redução de toxicidade como também reduzindo os efeitos colaterais, consequentemente diminuindo a concentração que será utilizada para o tratamento (RUIZ ESTRADA, 2014; MIGNANI et al., 2015; MOGHIMI; HUNTER; ANDRESEN, 2012).

Atualmente, existem uma diversidade de nanossistemas que podem ser classificado de acordo com seu tamanho, características sensoriais, físico-químicas e biológicas, por exemplo, as micropartículas (COMUNIAN; FAVARO-TRINDADE, 2016), nanoesferas (ZAFAR; FESSI; ELAISSARI, 2013), as nanocápsulas e lipossomas (MORA; HUERTAS; FESSI, 2010).

### 4.3 Micropartículas

As micropartículas são um dos carreadores mais utilizados nos últimos 50 anos e podem ser definidas como partículas que apresentam diâmetro entre 3 e 800 µm (TONCOVITCH et al., 2017). A microencapsulação é o método pelo qual obtém-se as micropartículas que encapsulam, aprisionam, recobrem, envolvem, empacotam ou revestem diferentes materiais que podem ser partículas sólidas, líquidas e gasosas que irão possuir diversas finalidades (LEE; KIM, 2011). Essa técnica é considerada uma tecnologia multifuncional que pode ser aplicada a áreas, como agrícola, cosmética, farmacêutica, alimentícia, médica, automotiva, computacional, etc (LEE; KIM, 2011).

O intuito do seu desenvolvimento é a proteção do material que estiver encapsulado de temperaturas extremas, umidade, do meio ambiente, tornando assim um sistema mais estável, somando a isso isola propriedades do material encapsulado, como, o pH, odor e gosto, fazendo também o controle da liberação do

material para que ele seja liberado apenas no local desejado (COMUNIAN; FAVARO-TRINDADE, 2016).

Dessa forma, as micropartículas são consideradas como sistemas promissores, pois além da sua estabilidade físico-química ainda permitem sua incorporação em diversas formulações (REBELLO, 2009).

Existem inúmeras técnicas para a obtenção das micropartículas, com mais de 200 métodos já patenteados (TONCOVITCH et al., 2017). Conseguiu-se organizar essas técnicas em três grupos: processos físicos como o, *spray drying, spray coating*, extrusão; processos químicos incluindo a polimerização interfacial, inclusão molecular; e processos físico-químicos que é a gelificação iônica interna e a coacervação complexa (TONCOVITCH et al., 2017).

As características das micropartículas são influenciadas não só pela técnica utilizada para seu desenvolvimento, mas também pela estrutura do polímero encapsulante que tem um papel fundamental na solubilidade, porosidade, permeabilidade, intumescimento, tamanho, forma, dentre outras características importante para o aspecto das micropartículas.

A definição do material de revestimento é baseado nas propriedades físico-químicas do material a ser encapsulado, do processo que será utilizado para a obtenção das micropartículas e o objetivo de sua utilização, visto que o polímero encapsulante não deve reagir e nem ser solúvel com as outras substâncias no preparo das micropartículas (STEIGLEDER; ROLDO, 2019; ROSA et al., 2019). Dessa forma, é evidenciado na literatura diversos materiais para o desenvolvimento de micropartículas e dentre eles, tem-se o alginato e a quitosana (CASTELO et al., 2020; ALMEIDA, 2019), a carboximetilcelulose (CONIK et al., 2017), a gelatina (ARAÚJO et al., 2019), o PLGA e o PLLA (COSTA, 2018).

Em destaque, as micropartículas de alginato de cálcio têm sido amplamente desenvolvidas devido ao seu baixo custo e rapidez em sua elaboração. Além disso, são um dos carreadores mais desenvolvidos no mundo para a imobilização enzimática e proteica, como também na liberação controlada de fármacos (YOO et al. 2006).

Desde o século passado, vê-se a crescente pesquisa de microrganismos e plantas encapsuladas atuando como biorremediadores em locais contaminados com poluentes, e também a substituição de inseticidas químicos que causam o

aparecimento de populações resistentes e aumento da poluição no meio ambiente, por bioinseticidas encapsulados (COKMUS E ELÇIN, 1995; NASSER, 2016).

### 4.4 Polissacarídeos sulfatados

As algas marinhas são organismos fotossintéticos que possuem papel singular na sustentação do ecossistema e estão espalhados por toda faixa litorânea do mundo. O pigmento das algas marinhas traz uma das suas principais características e está intimamente relacionado a sua classificação. Atualmente, são divididas em três grandes grupos, as algas marrons (*Phaeophyta*), algas vermelhas (*Rhodophyta*) e algas verdes (*Chlorophyta*). (NEGREIROS; ALMEIDA-LIMA; ROCHA, 2015).

Esses organismos apresentam uma particularidade: a presença de polissacarídeos sulfatados em sua composição, que constituem um extenso grupo de macromoléculas com uma vasta quantidade de valiosas propriedades biológicas podendo ser encontrada também em animais, em algumas espécies de fungos e plantas (Cheng et al., 2016). Mesmo que a classificação seja referente à cor das algas, ela traz em conjunto a forma de diferenciação dos tipos de polissacarídeos produzidos por elas de acordo com sua coloração (GAMA; NADER; ROCHA, 2015).

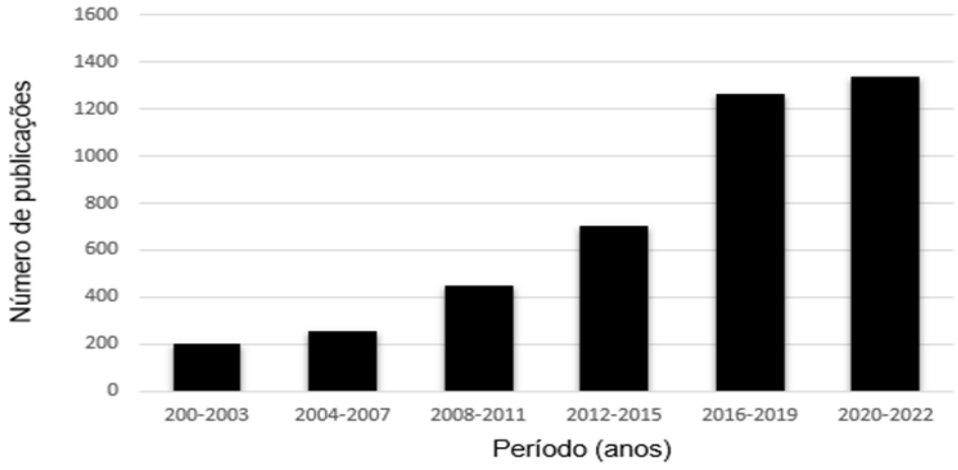
Comumente, os polissacarídeos sulfatados são mais encontrados em algas marrons e diversos estudos com algas das espécies das ordens *Fucales, Laminariales, Chordariales, Dictyotales, Desmerestiales, Fucus vesiculosus, Dictyosiphonales, Ectocarpales, Sphacelariales e Scytosiphonales* que apresentam na sua estrutura os polissacarídeos compostos por L-fucose sulfatada, denominada atualmente de fucana ou fucoidan (JESUS RAPOSO; MORAIS & MORAIS, 2015; JIANG et al., 2010; KLOAREG; QUATRANO, 1988).

Em 1913, o professor Harald Kylin, na Universidade de Uppsala na Suécia fez a primeira descrição da extração de uma substância a partir da alga *Fucus vesiculosus* e assim a denominou de fucoidin. Posteriormente, foram realizadas novas investigações, e alterou-se sua nomenclatura para fucoidan devido à composição de seus carboidratos (PERCIVAL; MCDOWELL, 1967; DENIAUD-BOUET et al., 2014). Entretanto, apontou-se uma incoerência na utilização desse termo devido ao monossacarídeo que a compõem, visto que não é “fucoid”, mas sim

fucose e, dessa forma, o termo correto passou a ser fucana (PERCIVAL; MCDOWELL, 1967).

Fucana é uma substância hidrossolúvel apresentando um pH ligeiramente ácido (cerca de 6,4), insolúvel em clorofórmio, acetona e etanol, sendo também considerada como polissacarídeo com estruturas complexas (BLACK, 1953; NISHINO, TAKABE; NAGUMO, 1994). No quesito composição, a fucana é estruturada por monômeros de L-fucose, galactose ou ácido glucurônico formando um esqueleto linear, seus grupamentos de sulfato estão ligados principalmente aos carbonos C2 e C4 e, raramente, no carbono C3 (CONCHIE; PERCIVAL, 1950; PATANKAR et al., 1993; SILCHENKO et al., 2013). A existência de sulfatos e, às vezes, de carboxila são as características singulares responsáveis por atribuir à fucana uma carga negativa (BILAN et al., 2018; CHEVOLOT et al., 2001). Devido a diversidade de atividades e utilidades presente na fucana, o número de publicações de artigos aumenta a cada ano, na figura 1 é possível visualizar a crescente disseminação de investigação na literatura pelo polissacarídeo sulfatado e conclui-se que o campo de estudos é uma mina que ainda não completamente desvendado.

Figura 1 - Gráfico do número de publicações ao longo dos anos, relacionando à palavra-chave “fucana”, com base em uma pesquisa do Science Direct (https://www.sciencedirect.com/).




Fonte: A Autora, (2021).

Já é comprovado que a estrutura, disponibilidade, as propriedades físico-químicas, e composição monossacarídica da fucana podem variar dependendo da sua espécie de alga, da estação do ano, do local da coleta e da metodologia de extração (ARAÚJO, 2018). A modificação desses parâmetros favorece as diferentes atuações da fucana nos processos bioquímicos, farmacológicos e tecnológicos. Em especial, a literatura traz estudos relativos ao grau de sulfatação, onde foi conclui-se que aumentando seu grau de sulfatação sua atividade é potencializada, tal como, a supersulfatação dos polissacarideos, que causa uma elevação da carga total negativa e auxilia a sua interação com proteínas relacionada a processos celulares (BAO; CHOI; YOU, 2010; OLIVEIRA et al., 2017).

A fucana é considerada na literatura como um composto que possui inúmeras atividades biológicas que ainda estão em constante descoberta (PATIL et al., 2018; SHEN et al., 2018). As principais atividades são encontradas em extraídos de algas marinhas marrons de localização tropical (WU et al., 2016). Diante da dimensão de atividades biofarmacológicas fez-se necessário a construção da Tabela 2. Nela observa-se as atividades que estão mais correlacionadas com as fucanas de algas tropicais.

Tabela 2 - Atividades biológicas atribuídas a fucana extraída de algas marinhas marrons.

| ALGA | ATIVIDADE BIOLÓGICA | REFERÊNCIA |
|---|---|---|
| *Spatoglossum schröeder* | Antiadesiva | ROCHA et al., 2001 |
| *Fucus vesiculosos; Undaria pinnatifida; Kjellmaniella crassifólia* | Antiadipogênica | PENG et al., 2018 |
| *Spatoglossum schröederi; Sargassum vulgare; Sargassum hemiphyllum* | Antiangiogênica | MENEZES et al., 2018 |
| *Dictyopteris delicatula; Padina minor; Scytosiphon lomentaria* | Anticoagulante | PONCE et al., 2019 |
| *Dictyota menstrualis; Saccharina japônica; Sargassum horneri* | Antiinflamatória | XU et al., 2018 |
| *Fucus vesiculosos; Sargassum angustifolium; Dictyota mertensii* | Antimicrobiana | KORDJAZI et al., 2019 |
| *Dictyota menstrualis; Sargassum wightii;* | Antinociceptiva | NEELAKANDAN; VENKATESAN, 2016 |
| *Dictyopteris justii; Sargassum graminifolium;* | Antiurolítico | MELO et al., 2013 |
| *Spatoglossum schröederi; Laminaria japonica; Punctaria plantaginea* | Antitrombótica | ZHAO et al., 2016 |
| *Spatoglossum schröederi; Dictyopteris delicatula; Fucus vesiculosos;* | Antitumoral | MAGALHÃES et al., 2011; ZAYED et al., 2019 |
| *Fucus vesiculosos; Cladosiphon okamuranus* | Antiúlcera | SHIBATA et al., 2000 |
| *Adenocystis utricularis, Stoechospermum marginatum* | Antiviral | LEE et al., 2004 |
| *Fucus vesiculosos; Laminaria japonica* | Fibrinolítica | ZHAO et al., 2016 |
| *Fucus vesiculosos; Turbinaria decurrens;* | Hepatoprotetora | LIU et al., 2018 |
| *Sargassum fusiforme; Sargassum vulgare; Chnoospora mínima* | Antioxidante | WANG et al., 2008 |
| *Undaria pinnatifida; Fucus vesiculosos* | Osteogênico | KIM et al., 2018 |

Fonte: A Autora, (2021).

Dessa forma, neste trabalho preparamos e caracterizamos micropartículas com fucana e avaliamos sua atividade larvicida.

# 5 MATERIAL E MÉTODOS

## 5.1 Extração e purificação da fucana a partir de alga marrom

A extração da Fucana foi realizada seguindo a metodologia de Rioux e colaboradores (2007). Primeiramente, a alga foi comprada no Mercado São José, no Centro do Recife em Pernambuco. Já no laboratório foi triturada, processado para diminuir sua espessura e em seguida, utilizou-se etanol 85% (v/v) a 23 °C (2 × 12h) e 70 °C (2 x 5h) para extrair pigmentos e proteínas. O solvente foi separado das algas residuais por filtração simples. As algas residuais foram tratadas com $CaCl_2$ 2% (p / v) a 70°C (3 x 3h) para precipitar o alginato, assim como para extrair laminarina e fucana da mistura. Em seguida, a alga foi separada do solvente por filtração simples, o filtrado foi centrifugado, e logo após o sobrenadante foi congelado e armazenado a -14ºC. A fucana foi extraída das algas residuais com HCl 0,01 M, pH 2, a 70°C (3 x 3h) e em seguida centrifugada (1500rpm, durante 20min). Posteriormente, foi dialisado o sobrenadante em uma membrana de diálise (VISKASE Membra Cel Dialysis Membranes, com 44 mm de diâmetro plano, 20µ de espessura e poros de 14KDa) por 48h com três trocas da água e seguidamente foi liofilizado. A fucana liofilizada foi mantida em temperatura ambiente.

## 5.2 Preparação das micropartículas contendo fucana

As micropartículas contendo fucana (Micro-Fuc) foram preparadas utilizando o microencapsulador (BUCHI B-390). Primeiramente, foram preparados 5mL de uma solução aquosa de alginato 4% (p/v). Em seguida uma solução aquosa de 250 mL de cloreto de cálcio 3% (p/v) e uma solução de fucana de 5 mL em diferentes concentrações: 0.5, 1 e 2% (p/v). Subsequentemente, 5mL da solução da fucana foi adicionada a solução alginato de sódio 4% tendo concentração final de alginato de 2%. Em seguida, a mistura foi transferida para uma seringa de 10mL, acoplada no microencapsulador (BUCHI B-390) e gotejada em uma solução de cloreto de cálcio a 3% (p/v) com imediata formação das micropartículas. Após a formação, as micropartículas permaneceram sob agitação por 30 minutos.

Por fim, as micropartículas contendo fucana permaneceram em repouso por cerca de 5 minutos e em seguida foi retirado o sobrenadante e acrescentada água, a

fim de lavar o material e retirar os componentes que não reagiram. Este procedimento de lavagem foi repetido três vezes. As formulações foram armazenadas a 4$^{o}$C para caracterização e testes posteriores.

### 5.3 Caracterização das micropartículas contendo fucana

As formulações obtidas foram caracterizadas avaliando-se aspectos macroscópicos, microscópicos e tamanho médio das partículas. No primeiro avaliava-se a cor e a forma. O aspecto microscópico foi avaliado a partir da microscopia óptica (Olympus CH-2) e pela microscopia de fluorescência (campo invertido), observando-se parâmetros tais como: cor, forma e uniformidade das micropartículas. Já o tamanho médio das partículas foi analisado pelo Microtrac FLEX 10.6.2 no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE).

### 5.4 Atividade larvicida das micropartículas contendo fucana

A atividade larvicida foi analisada com colaboração da Profa. Daniela Navarro do Departamento de Química Fundamental. Inicialmente foram colocadas em um pequeno recipiente descartável 20 larvas de *A. Aegypti* em estágio L3 juntamente com as Micropartículas de fucana (2%) em diferentes concentrações (10, 50 e 100%) e também utilizou-se a fucana livre nas mesmas concentrações. E dessa forma, foi avaliado a letalidade mediana das larvas em até 48h após o experimento.

## 6 RESULTADOS

A extração e purificação da fucana foi executada, a partir de algas da espécie *Fucus vesiculosus*, em que obtivemos um pó com coloração amarronzada, conforme a **Figura 2**. A fucana obtida através da extração foi posteriormente utilizada na preparação das micropartículas. As micropartículas foram desenvolvidas em 3 concentrações diferentes de fucana, 0.5, 1 e 2% (p/v), e seus resultados podem ser observados na Tabela 3.

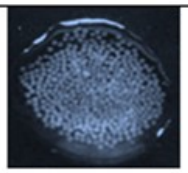
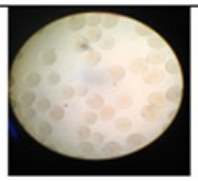
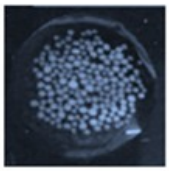
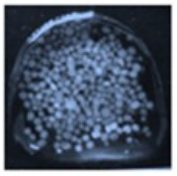
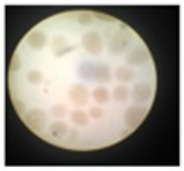
Figura 2 - Aspecto macroscópico da alga marrom triturada e da fucana liofilizada após purificação.

Fonte: A Autora, (2021).

Os parâmetros do equipamento utilizado para o desenvolvimento das micropartículas foram cuidadosamente monitorados, permanecendo em:1500 Hz de frequência; 1500v de potência; agitação 100%; pump 20 mL/min.

As formulações de micropartículas composta de fucana, quando foram observadas tanto no aspecto macroscópico como microscópio (óptico). Todas as formulações apresentaram formas esféricas, uniformes, com coloração marrom e uma borda bem delimitada, onde se pode ver claramente na tabela 3 e na figura 3.

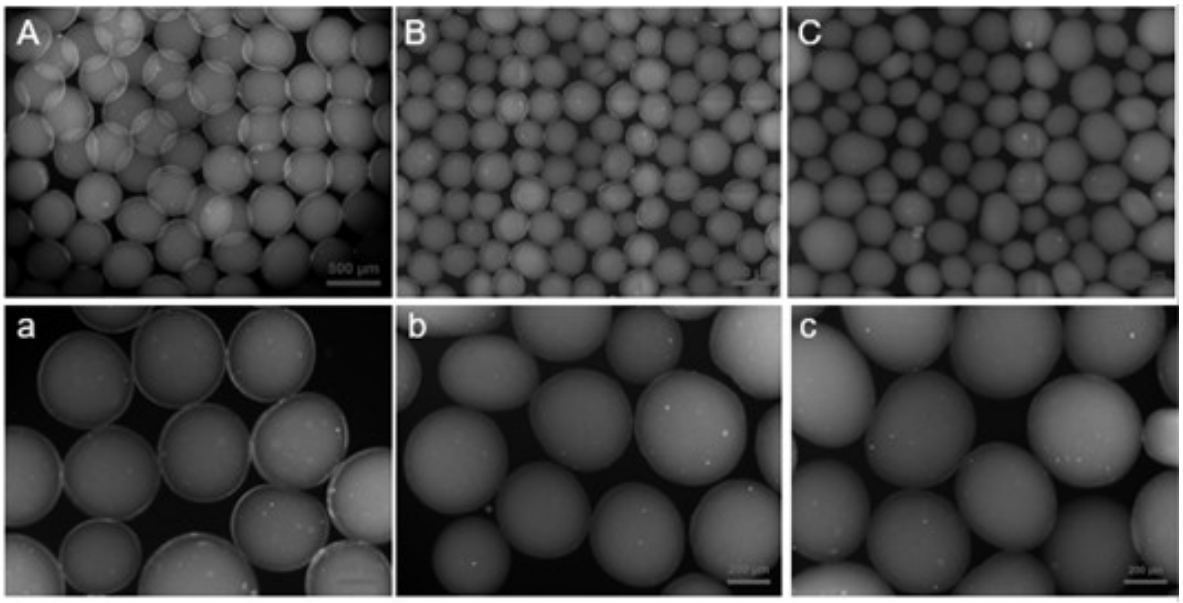
Tabela 3 - Formulações de micropartículas composta de fucana em diferentes concentrações (0.5, 1.0 e 2%). Aspectos macro e microscópicos. Cor marrom com pouca intensidade (+), média intensidade (++) e alta intensidade (+++).

| FORMULAÇÃO | CONCENTRAÇÃO DE FUCANA (%) | ASPECTO MACROSCÓPICO | ASPECTO MICROSCÓPICO* | COR |
|---|---|---|---|---|
| Micro-Fuc$_{0.5}$ | 0.5 |  |  | + |
| Micro-Fuc$_{1}$ | 1.0 |  | | ++ |
| Micro-Fuc$_{2}$ | 2.0 |  |  | +++ |

* microscopia óptica.

**Fonte**: A Autora, (2021).

Figura 3 - Microscopia de fluorescência (campo invertido). Micropartículas nas concentrações de 0.5, 1 e 2% de fucana nas escalas de 500 µm (A, B e C respectivamente) e de 200 µm (a, b e c respectivamente).




Fonte: A Autora, (2021).

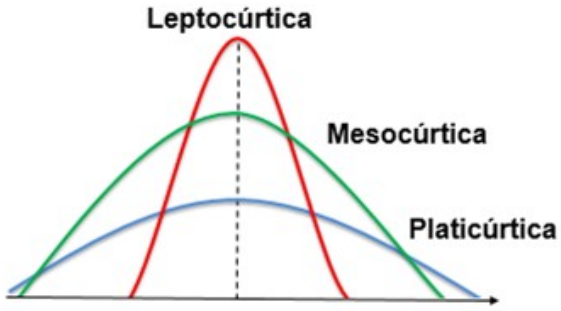
As micropartículas apresentaram um tamanho médio que variou de 395,2±68,7µm para 539,4 ± 59,3 µm nas concentrações de 0,5 a 2%, como está descrito na tabela 4. O $K_G$ que se refere a característica do pico foi 1,5, sendo a base do gráfico mais estreita, como exemplificado na figura 4.

Tabela 4 - Caracterização físico-química das micropartículas contendo fucana: tamanho médio e tipo do pico.

| Formulação | Tamanho de partícula (µm) | $K_G$ (pico) |
|---|---|---|
| Micro-$Fuc_{0.5}$ | 395,2 ± 68,7 | 1.5 |
| Micro-$Fuc_{1.0}$ | 461,7 ± 65,6 | 1.5 |
| Micro-$Fuc_{2.0}$ | 539,4 ± 59,3 | 1.5 |

Fonte: A Autora, (2021).

Figura 4 - Característica do pico (KG).




| Valor do $K_G$ | Terminologia |
|---|---|
| < 0,67 | Muito Platicúrtica |
| 0,67 – 0,90 | Platicúrtica |
| 0,90 – 1,11 | Mesocúrtica |
| 1,11 – 1,50 | Leptocúrtica |
| 1,50 – 3,00 | Muito Leptocúrtica |
| > 3,00 | Extremamente Leptocúrtica |

Fonte: A Autora, (2021).

Para realizar a avaliação da atividade larvicida das micropartículas foi utilizada a Micro-$Fuc_{2.0}$ que apresentava uma concentração de fucana de 2% e também usou-se a fucana livre, ambas em concentração de 10,50 e 100%.

Não foi observada ação larvicida em nenhuma das concentrações utilizadas, conforme a tabela 5.

Tabela 5 - Atividade larvicida das micropartículas de Fucana 2,0% (Micro-Fuc2.0) e da Fucana livre após 48h.

| | Larvas mortas | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 24h | | 48h | |
| **Concentração da Fucana (%)** | **Micro-$Fuc_{2.0}$** | **Fucana livre** | **Micro-$Fuc_{2.0}$** | **Fucana livre** |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 50 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 100 | 0 | 0 | 0 | 3 |

Fonte: A Autora, (2021).

## 7 DISCUSSÕES

A fucana extraída e purificada apresentaram característica físico-química dentro do esperado, segundo os dados já expostos na literatura. Foi visto que com a ampliação da concentração de fucana para 2%, e assim a mistura alginato/fucana tornou-se mais viscosa. Por isso houve a necessidade de modificar a velocidade de gotejamento passando de um fluxo de 20 mL/min para 30 mL/min. Com a elevação da concentração de fucana (de 0,5 para 2%) a borda da micropartícula foi perdendo a sua visibilidade de delimitação, ou seja, ficando mais fina, a coloração bege-marrom mais intensa e mais densa, podendo visualizar claramente na tabela 3.

E assim, notou-se que o aumento da concentração da fucana influenciava diretamente no tamanho das partículas passando de e 395,2 ± 68,7μm para 539,4 ± 59,3μm nas concentrações de 0,5 a 2%. Os resultados estão de acordo com estudos realizados para o desenvolvimento de micropartículas de alginato-pectina por gelificação iônica em pH 3,5 apresentaram 261 ± 19 μm e as micropartículas revestidas com proteína mediram 387 ± 10 μm (AGUILAR et al., 2015).

Já o $K_G$ reflete que houve uma maior uniformidade no tamanho das partículas e uma menor polidispersão, ou seja, sua caracterização é leptocúrtica que apresenta um gráfico pontiagudo, com medidas de curtose maiores que a distribuição normal, evidenciando um padrão no tamanho das partículas e demonstrando, dessa forma, uma simetria entre elas (REIS, 2016).

A atividade larvicida não observada pode ser explicada por motivos nos quais estudos que demonstram a atividade anti-dengue e anti larvicida trazem o uso da alga *Cladosiphon okamuranus* e *Sargassum microystum* (HIDARI et al., 2008; ALI et al., 2013; KE-XIN et al., 2015), já a espécie utilizada no presente trabalho é a *Fucus vesiculosus* podendo assim apresentar atividades biológicas diferentes.

Com isso, é visto a necessidade da repetição do teste da atividade larvicida bem como a realização de novos testes para comprovar a inatividade da alga para este fim.

## 8 CONCLUSÃO

A fucana foi extraída, purificada e utilizada no desenvolvimento das micropartículas. As micropartículas compostas de fucana foram desenvolvidas com êxito em diferentes concentrações, observando-se o aspecto esférico, uniforme e com coloração amarronzada, que aumentava a intensidade com o aumento da concentração de fucana utilizada. Não foi observada ação larvicida para fucana na sua forma livre nem microencapsulada nas concentrações testadas.

## REFERÊNCIAS

AB HAMID, N. et al. Residual spray for the control of Aedes vectors in dengue outbreak residential areas. **Advances in Entomology**, San Francisco, CA, v. 7, n. 04, p. 105, 2019.

AGUILAR, K. C. et. al. Protein adsorption onto alginate-pectin microparticles and films produced by ionic gelation. **Journal of Food Engineering**, Davis, California, v.154, p.17–24, 2015.

ALI, M. Y. S.; RAVIKUMAR, S.; BEULA, J. M. Mosquito larvicidal activity of seaweeds extracts against Anopheles stephensi, Aedes aegypti and Culex quinquefasciatus. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, Abingdon, Oxford, v. 3, p. 196-201, 2013.

ALMEIDA, H. V. **Características físicas e físico-químicas de partículas de alginato e quitosana obtidas por gelificação iônica**. 2019. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

ARAÚJO, Jayuri Susy Fernandes de. **Micropartículas de óleo essencial de laranja doce (Citrus aurantium var. dulcis) em matriz de gelatina e maltodextrina**. 2019. Dissertação (Mestrado em Sistemas Agroindustriais) - Universidade Federal de Campina Grande, Pombal-PB, 2019.

ARAÚJO, Thiago Laurentino. **Fucanas extraídas da alga Dictyota menstrualis com atividade antioxidante, antiproliferativa e anticoagulante**. 2018. 2018. 94f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

BAO, H.; CHOI, W.-S.; YOU, S. Effect of sulfated modification on the molecular characteristics and biological activities of polysaccharides from Hypsizigus marmoreus. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry,** Tokyo, v. 74, n. 7, p. 1408–14, 2010.

BELLINATO, Diogo Fernandes et al. **Avaliação quantitativa do monitoramento da resistência a inseticidas em populações brasileiras de Aedes aegypti:** uma análise temporal da dinâmica da resistência**.** 2018. 164 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, London, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45. **Boletim Epidemiológico,** Brasília, v. 46, n. 36, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. **Boletim Epidemiológico,** Brasília, v. 48, n. 3, 2016.

BUSS, Paulo Marchiori; PELLEGRINI FILHO, Alberto. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis: revista de saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, p. 77-93, 2007.

CAMARA, T. N. L. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, p. 1-7, mar. 2016

CASTELO, R. M. et al. Análise termogravimétrica de micropartículas de óleo de pequi (Caryocar Coriaceum Wittm.) em matriz polimérica de alginato e quitosana. **Revista Coleta Científica**, Unaí, v. 4, n. 8, p. 23-30, 2020.

COFFEY, L. L. et al. Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: implications for the emergence of disease. **Future microbiology,** London, v. 8, n. 2, p. 155-176, 2013.

COKMUS, C.; ELCIN, Y. M. Stability and controlled release properties of carboxymethylcellulose-encapsulated Bacillus thuringiensis var. Israelensis. **Pesticide science**, Tokyo,v. 45, n. 4, p. 351-355, 1995.

COMUNIAN, T. A.; FAVARO-TRINDADE, C. S. Microencapsulation using biopolymers as an alternative to produce food enhanced with phytosterols and omega-3 fatty acids: A review. **Food Hydrocolloids**, NX Amsterdã, v. 61, p. 442-457, 2016.

CONIK, B. et al. **Determinação de açúcares através de micropartículas de cobre e filmes de sódio com carboximetilcelulose pelo método de colorimetria.** 2017. 2017. Trabalho de conclusão de curso (Curso Técnico em Química) - Escola Técnica Estadual ETEC Irmã Agostina (Jardim Satélite - São Paulo), São Paulo, 2017.

COSTA, Cristiane da Luz. **Produção e caracterização de micropartículas de PLGA contendo o quimioterápico lapatinibe**. 2018. 69 f., il. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia)—Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

CUMASHI, A.; USHAKOVA, N. A.; PREOBRAZHENSKAYA, M.E. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds, **Glycobiology,** Oxford, v. 17, p. 541–552, 2007.

DIAS, L. B. A. et al. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p. 143-52, 2010.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R; ZUBEN, A. P. B. V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 30, p. 1-6, 2017.

EBI, K. L.; NEALON, J. Dengue in a changing climate. **Environmental research**, New York, v. 151, p. 115-123, 2016.

GABRIEL, A. F. B. et al. Avaliação de impacto à saúde da incidência de dengue associada à pluviosidade no município de Ribeirão Preto, São Paulo. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 446-452, Dec. 2018.

GAMA, M.; NADER, H. B.; ROCHA, H. A. O. **Sulfated Polysaccharides**. [S. l.] Nova Science Publishers, Incorporated, 2015.

GOUVÊA JR, Maury Meirelles. Time-spatial model on the dynamics of the proliferation of Aedes aegypti. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, NX Amsterdã, v. 44, p. 130-143, 2017.

HIDARI KI, TAKAHASHI N, ARIHARA M, NAGAOKA M, MORITA K, SUZUKI T: Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. **Biochemical and Biophysical Research Communications** New York, v. 376, n. 91–95, 2008.

KE-XIN YU, CHING-LEE WONG, ROHANI AHMAD, IBRAHIM JANTAN. Larvicidal activity, inhibition effect on development, histopathological alteration and morphological aberration induced by seaweed extracts in Aedes aegypti (Diptera: Culicidae). **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, Heidelberg, v. 8, n. 12, p. 1006-1012, 2015.

KIM, B.-S.; YANG, S.-S.; YOU, H.-K.; SHIN, H.-I.; LEE, J. Fucoidan-induced osteogenic differentiation promotes angiogenesis by inducing vascular endothelial growth factor secretion and accelerates bone repair. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine**, Chichester, v. 12, n. 3, p. e1311–e1324, 2018.

KORDJAZI, M.; ETEMADIAN, Y.; SHABANPOUR, B.; POURASHOURI, P. Chemical composition antioxidant and antimicrobial activities of fucoidan extracted from two species of brown seaweeds (Sargassum ilicifolium and Sargassum angustifolium) around Qeshm Island. **Iranian Journal of Fisheries Sciences**, Iran, v. 18, n. 3, 2019.

KRUCZEWSKI, B. et al. Implantação da vacina da dengue no brasil: estudo situacional. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 23., 2017.[S. l.]. **Anais[...].** Santa Catarina: UNIOESC, 2017.

LEE, J.-B.; HAYASHI, K.; HASHIMOTO, M.; NAKANO, T.; HAYASHI, T. Novel antiviral fucoidan from sporophyll of Undaria pinnatifida (Mekabu). **Chemical & pharmaceutical bulletin,** Tokyo, v. 52, n. 9, p. 1091–4, set. 2004.

LEE, E.; KIM, B. Smart delivery system for cosmetic ingredients using pHsensitive polymer hydrogel particles. **Korean Journal of Chemical Engineering**, Coreia, v. 28, n. 6, p. 1347– 1350, 2011.

LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, 2016.

LIU, S.; WANG, Q.; SONG, Y.; HE, Y.; REN, D.; CONG, H.; WU, L. Studies on the hepatoprotective effect of fucoidans from brown algae Kjellmaniella crassifolia. **Carbohydrate Polymers,** London, v. 193, p. 298–306, ago. 2018.

LEOPOLDO, C. J.; VECHIO, G. H. D. NANOTECNOLOGIA E SUAS APLICAÇÕES: uma revisão quanto aos seus conceitos, potencial de uso, riscos e tendências. **Revista Interface Tecnológica**, *[S. l.]*, v. 17, n. 2, p. 144-154, 2020.

LOPES, N; NOZAWA, C; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v.5, n. 3, p.55-64, jul. 2014.

MAGALHAES, K. D. et al. Anticoagulant, antioxidant and antitumor activities of heterofucans from the seaweed dictyopteris delicatula. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 12, n. 5, p. 3352–3365, 2011.

MANIERO, V. C. et al. Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. **Almanaque multidisciplinar de pesquisa**, Duque de Caxias, v. 3, n. 1, 2016.

MELLO, D. A.; SILVA, A. M. J.; POLONIO FILHO, G. Citronela: Um repelente natural ao combate do mosquito transmissor da dengue. **Anais Sintagro**, Ourinhos-SP, v. 11, n. 1, 2019.

MELO, K. R. T.; CAMARA, R. B. G.; QUEIROZ, M. F.; VIDAL, A. A. J.; LIMA, C. R. M.; MELOSILVEIRA, R. F.; ALMEIDA-LIMA, J.; ROCHA, H. A. O. Evaluation of sulfated polysaccharides 113 from the brown seaweed dictyopteris justii as antioxidant agents and as inhibitors of the formation of calcium oxalate crystals. **Molecules**, Basel, v. 18, n. 12, p. 14543–14563, 2013.

MENEZES, M. M.; NOBRE, L. T. D. B.; ROSSI, G. R.; ALMEIDA-LIMA, J.; MELO-SILVEIRA, R. F.; FRANCO, C. R. C.; TRINDADE, E. S.; NADER, H. B.; ROCHA, H. A. O. A lowmolecular-weight galactofucan from the seaweed, Spatoglossum schröederi, binds fibronectin and inhibits capillary-like tube formation in vitro. **International journal of biological macromolecules**, Guildford, v. 111, p. 1067–1075, maio 2018.

MIGNANI, S. et al. Advances in Combination Therapies Based on Nanoparticles for Efficacious Cancer Treatment: An Analytical Report. **Biomacromolecules**, Washington, v. 16, n. 1, p. 1–27, 12 jan. 2015.

MOGHIMI, S. M.; HUNTER, A. C.; ANDRESEN, T. L. Factors controlling nanoparticle pharmacokinetics: an integrated analysis and perspective. **Annual review of pharmacology and toxicology**, Palo Alto, v. 52, p. 481–503, 2012.

NASSER, S. et al. **Encapsulamento de biopesticida em hidrogéis à base de k-carragena visando a sua liberação gradativa contra larvas de Aedes aegypti.** 2016. 2016. 111 f. Dissertação (Mestrado em Química ambiental; Polímeros) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE (NNI). **Nanotechnology**: Big Things from a Tiny Word. Alexandria: NNI, 2008.

NEELAKANDAN, Y.; VENKATESAN, A. Antinociceptive and anti-inflammatory effect of sulfated polysaccharide fractions from Sargassum wightii and Halophila ovalis in male Wistar rats. **Indian journal of pharmacology**, Pondicherry, v. 48, n. 5, p. 562–570, 2016.

NEGREIROS, M. M. F.; ALMEIDA-LIMA, J.; ROCHA, H. A. O. Sulfated Polysaccharides from Unusual Natural Sources. In: GAMA, M.; NADER, H. B.; ROCHA, H. A. O (eds). **Sulfated Polysaccharides.** [S. l.]: Nova, 2015.

NOGUEIRA, Rita Maria Ribeiro; DE ARAUJO, Joselio Maria Galvao; SCHATZMAYR, Hermann Goncalves. Virus del dengue en Brasil, 1986-2006. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 22, n. 5, p. 358-364, 2007.

NORMILE, Dennis. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. **Sience,** Washington**,** v. 342, n. 6157, 2013.

OLIVEIRA, C.; FERREIRA, A. S.; NOVOA-CARBALLAL, R.; NUNES, C.; PASHKULEVA, I.; NEVES, N. M.; COIMBRA, M. A.; REIS, R. L.; MARTINS, A.; SILVA, T. H. The Key Role of Sulfation and Branching on Fucoidan Antitumor Activity. **Macromolecular bioscience**, Weinheim, v. 17, n. 5, 2017.

PATIL, N. P.; LE, V.; SLIGAR, A. D.; MEI, L.; CHAVARRIA, D.; YANG, E. Y.; BAKER, A. B. Algal Polysaccharides as Therapeutic Agents for Atherosclerosis. **Frontiers in cardiovascular medicine**, Lausanne, v. 5, p. 153, 2018.

PENG, Y.; WANG, Y.; WANG, Q.; LUO, X.; HE, Y.; SONG, Y. Hypolipidemic effects of sulfated fucoidan from Kjellmaniella crassifolia through modulating the cholesterol and aliphatic metabolic pathways. **Journal of Functional Foods**, NX Amsterdã, v. 51, p. 8–15, dez. 2018.

PONCE, N. M. A.; FLORES, M. L.; PUJOL, C. A.; BECERRA, M. B.; NAVARRO, D. A.; CÓRDOBA, O.; DAMONTE, E. B.; STORTZ, C. A. Fucoidans from the phaeophyta Scytosiphon lomentaria: Chemical analysis and antiviral activity of the galactofucan component. **Carbohydrate Research**, Amsterdam, v. 478, p. 18–24, maio 2019.

REBELLO, F. F. P. Revisão: Microencapsulação de ingredientes alimentícios. **Revista Agrogeoambiental**, Pouso Alegre, p. 134-144, 2009

REIS, B. C. **Frutas exóticas cultivadas no Cerrado do Distrito Federal**: maturação, composição fenólica, atividade antioxidante, aplicação e estudo de estabilidade em micropartículas. 2016. xi, 113 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde) — Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

ROCHA, H. A. O.; FRANCO, C. R. C.; TRINDADE, E. S.; CARVALHO, L. C. M.; VEIGA, S. S.; LEITE, E. L.; DIETRICH, C. P.; NADER, H. B. A fucan from the brown seaweed Spatoglossum schröederi inhibits Chinese hamster ovary cell adhesion to

several extracellular matrix proteins. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 621– 626, maio 2001.

ROSA, M. A. et al. **Síntese e caracterização de micropartículas de albumina sérica bovina para emprego em preparo de amostras**. 2019. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2019.

RUIZ ESTRADA, G. A. **Desarrollo de un sistema de liberación de fármacos basado em nanopartículas magnéticas recubiertas con polietilenglicol para el tratamiento de diferentes enfermedades**. 2014. Tese (Doutorado) - Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 2014.

SANTOS JUNIOR, José Carlos Benfica dos. **A dispersão temporal e espacial da dengue 4 no estado do Rio de Janeiro no período de 2011 a 2013**. 2015. 73 f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

SARGENT JR, J. F. **The National Nanotechnology Initiative**: overview, reauthorization, and appropriations issues. 2013, [S.l.]: DTIC Document, 2013.

SHAHIDI, F.; HAN, Xiao-Qing. Encapsulation of food ingredients. **Critical Reviews in Food Science & Nutrition**, Boca Raton, v. 33, n. 6, p. 501-547, 1993.

SHEN, P.; YIN, Z.; QU, G.; WANG, C. 11 - Fucoidan and Its Health Benefits. In: QIN, Y. (Ed.). **Bioactive Seaweeds for Food Applications**. [s.l.] Academic Press, 2018. p. 223–238.

SHIBATA, H.; KIMURA-TAKAGI, I.; NAGAOKA, M.; HASHIMOTO, S.; AIYAMA, R.; IHA, M.; UEYAMA, S.; YOKOKURA, T. Properties of fucoidan from Cladosiphon okamuranus tokida in gastric mucosal protection. **BioFactors**, Oxford, v. 11, n. 4, p. 235–45, 2000.

SIMAS, N. K. et al. Natural products for dengue transmission control: larvicidal activity of Myroxylon balsamum (red oil) and of terpenoids and phenylpropanoids. **Quimica Nova**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 46-49, 2004.

SOMMERFELD, J.; KROEGER, A. Eco-bio-social research on dengue in Asia: a multicountry study on ecosystem and community-based approaches for the control of dengue vectors in urban and peri-urban Asia. **Pathog. glob. Health**, London, v. 106, p. 428-435, 2012.

STEIGLEDER, A. P.; ROLDO, L. **Processo de revestimento de superfície, uso de micropartículas poliméricas de melamina formaldeído e kit de revestimento de superfície**. Depositante: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. BR 10 2019 004022 0 A2. Depósito: 27 fev. 2019. Concessão: 29 set. 2020. Disponível em: https://lume.ufrgs.br/handle/10183/214802?locale-attribute=es. Acesso em: 2 dez. 2021.

TAUIL, P. L. Urbanização e ecologia da dengue. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, p. S99-S102, 2001.

THIES, C. A survey of microencapsulation processes. **Drugs and the pharmaceutical sciences**, Washington,v. 73, p. 1-19, 1996.

THOMASINI, R.et al. Testes rápidos de diagnóstico para detecção do Dengue vírus em amostras de pacientes e mosquitos vetores. **Gerais: Revista de Saúde Pública do SUS/MG**, Minas Gerais, v. 1, n. 1, p. 25-26, 2017.

TONCOVITCH, J. O. et al. OPGr o41-Micropartículas bio-adesivas e PH sensiveis carregadas com nitrato de miconazol para uso oral. **Archives of Health Investigation**, Mato Grosso do Sul,v. 6, 2017.

UNO, N.; ROSS, T. M. Dengue virus and the host innate immune response. **Emerging Microbes & Infections**, New York, p. 1-11, 10 out. 2018.

VERSCHUEREN, J.; CNOPS, L.; VAN ESBROECK, M. Twelve years of dengue surveillance in Belgian travellers and significant increases in the number of cases in 2010 and 2013. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 21, n. 9, p. 867-872, 2015

VONTAS, J.; KIOULOS, E.; PAVLIDI, N.; et al. Insecticide resistance in the major dengue vectors Aedes albopictus and Aedes aegypti. **Pesticide Biochemistry and Physiology**. San Francisco, v. 104, 126–131, 2012

WANG, J., ZHANG, Q.; ZHANG, Z.; LI, Z. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from Laminaria japonica, **International Journal of Biological macromolecules.** Guildford, n. 42, p. 127–132, 2008.

WEAVER, S. C. et al. Zika, chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. **Annual review of medicine**, Palo Alto, v. 69, p. 395-408, 2018.

World Health Organization. **Dengue:** Guidelines for Diagnosis Treatment, Prevention and Control. Geneva: WHO Press, 2009; pp. 3–87.

WU, L.; SUN, J.; SU, X.; et al. A review about the development of fucoidan in antitumor activity: Progress and challenges. **Carbohydrate Polymers,** London, n. 154, p. 96–111, 2016.
XU, Y.; XU, J.; GE, K.; TIAN, Q.; ZHAO, P.; GUO, Y. Anti-inflammatory effect of low molecular weight fucoidan from Saccharina japonica on atherosclerosis in apoE-knockout mice. I**nternational journal of biological macromolecules**, Guildford, v. 118, n. Pt A, p. 365–374, 15 out. 2018.

YOO, S. H.; SONG, Y. B.; CHANG, P.S; LEE, H. G. Microencapsulation of α-tocopherol using sodium alginate and its controlled release properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, Guildford, n. 38, p. 25-30, 2006

ZAYED, A.; HAHN, T.; FINKELMEIER, D.; BURGER-KENTISCHER, A.; RUPP, S.; KRÄMER, R.; ULBER, R. Phenomenological investigation of the cytotoxic activity of

fucoidan isolated from Fucus vesiculosus. **Process Biochemistry**, NX amsterdã, v. 81, p. 182–187, jun. 2019.

ZHAO, X.; GUO, F.; HU, J.; ZHANG, L.; XUE, C.; ZHANG, Z.; LI, B. Antithrombotic activity of oral administered low molecular weight fucoidan from Laminaria Japonica. **Thrombosis research**, Elmsford, v. 144, p. 46–52, ago. 2016.

# ANEXO A

acervo+

Revista Eletrônica Acervo Saúde | ISSN 2178-2091
Anais do I Congresso Online em Doenças Negligenciadas e Emergentes

**RESUMO EXPANDIDO:** Estudo Original

TÍTULO: DESENVOLVIMENTO DE MICROPARTÍCULAS CONTENDO POLISSACARÍDEO SULFATADO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA

Autor/coautores: Júlia Rayanne Valentim de Lima, Ana Carla da Silva; Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro, Nereide Stela Santos Magalhães, Mariane Cajubá De Britto Lira Nogueira.

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE.

Financiamento: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

Palavras-chave: Micropartículas, Larvicida, Fucana.

## INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose que se tornou um problema de saúde pública no Brasil, semelhantemente em outras regiões tropicais e subtropicais do mundo. O *Aedes aegypti* é o principal vetor da dengue e transmite o vírus que causa Zika e Chikungunya, cujas infecções apresentam crescimento no número ao longo dos últimos anos (BARBOSA GL, et al., 2019).

A busca por alternativas, principalmente por produtos naturais com potencial uso no controle de vetores vem ganhando destaque. As algas marinhas são fontes de compostos bioativos, a exemplo de polissacarídeo sulfatado como a fucana, que apresentam atividades biológicas como: antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral (FERNANDO IPS, et al., 2019). Trabalhos descrevem ação anti-dengue e larvicida de extratos de alga sendo compostos promissores contra o mosquito, com vantagem de não promover danos ao ecossistema.

Paralela à busca por novas moléculas bioativas, a microencapsulação vem sendo explorada por proporcionar vantagens desde a diminuição da frequência da dose ao aumento da atividade biológica do material, trazendo uma alternativa ecologicamente correta, econômica e segura. Neste sentido, o uso de moléculas bioativas, a exemplo da fucana, em conjunto com a microencapsulação pode constituir uma possível alternativa no combate ao *A. aegypti* para controle da dengue.

## OBJETIVO

Extrair a fucana a partir de algas marrons da espécie *Fucus vesiculosus*. Desenvolver e caracterizar micropartículas contendo fucana e avaliar a ação larvicida das micropartículas visando uma possível aplicação no controle do *Aedes aegypti*.

## MÉTODO

Inicialmente, o polissacarídeo (fucana) foi extraído, purificado e em seguida utilizado para o desenvolvimento das micropartículas. As micropartículas contendo diferentes concentrações de fucana (0,5, 1 e 2% (p/v)) foram preparadas utilizando um microencapsulador (BUCHI B-390) onde foi acoplado uma seringa com uma mistura alginato-fucana e gotejada em uma solução de $CaCl_2$ com imediata formação das micropartículas. Após formação, as micropartículas foram lavadas para remoção dos componentes que não reagiram e foram armazenadas a 4°C. A caracterização foi realizada analisando-se o aspecto macroscópico, microscópico e tamanho médio das partículas. A avaliação da atividade larvicida foi realizada a partir do contato das formulações com larvas do mosquito em estágio L3, e contagem da letalidade mediana após 24h e 48h.

## RESULTADOS

A extração e purificação da fucana foi realizada a partir de algas da espécie *Fucus vesiculosus*, na qual foi obtido um pó com coloração marrom, que foi utilizado para o desenvolvimento das micropartículas. As micropartículas foram preparadas com três concentração diferentes de fucana, 0,5, 1 e 2% (p/v). Os parâmetros do equipamento foram ajustados até a obtenção das micropartículas permanecendo em 1500 Hz de frequência, 1500v de potência, agitação 100% e de pump 20 mL/min.

# Certificado de apresentação

O **I CODNE- Congresso Online em Doenças Negligenciadas e Emergentes,** realizado durante os dias 15 a 17 de agosto de 2020, certifica que o trabalho

*"Desenvolvimento de micropartículas contendo polissacarídeo sulfatado e avaliação da atividade larvicida"*

dos autores **Júlia Rayanne Valentim de Lima**, **Ana Carla da Silva, Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro, Nereide Stela Santos Magalhães** e **Mariane Cajubá De Britto Lira Nogueira**, foi escolhido como um dos 30 melhores trabalhos do nosso evento, apresentado na sala de **Tecnologia Farmacêutica e Biotecnologia**.

Recife, 17 de Agosto de 2020.

MABILLY COX HOLANDA DE BARROS DIAS
Presidente da Comissão Organizadora I CODNE

*Ana Cristina Lima Leite*
*Prof. Titular*
DcFar/UFPE

DRA. ANA CRISTINA LIMA LEITE
Pesquisadora Coordenadora do I CODNE

FACEPE

# DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que **Júlia Rayanne Valentim de Lima**, CPF: 708.241.664-42, foi bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica/PIBIC da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia/FACEPE, com processo **BIC-1275-4.03/18**, cumprindo carga horária de 20 horas semanais, para desenvolvimento do projeto **"AVALIAÇÃO DA AÇÃO LARVICIDA DE POLISSACARÍDEO SULFATADO EXATRAÍDO DE ALGAS MARRONS ENCAPSULADO EM MICROCÁPSULAS"**, vinculado ao edital 01/2018 - PIBIC 2018, sob a orientação do(a) Professor(a) Doutor(a) **Nereide Stela Santos Magalhães,** CPF: 349.396.104-97, no período de 01/08/2018 a 31/07/2019.

Recife, 11 de Outubro de 2021

Michelle Santiago Tenorio
Coordenadora da Unidade de Fomento
FACEPE

**Michelle Santiago Tenório**
Coordenadora da Unidade de Fomento

FUNDAÇÃO DE AMPARO À CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO ESTADO DE PERNAMBUCO
Rua Benfica, 150, Madalena, Recife-PE - CEP: 50720-001
Fone: (81) 3181-4800 - Fax: (81) 3181-4806

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação

PERNAMBUCO