



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

EXPEDITO LOPES FERNANDES JÚNIOR

BIOSSÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA COM GOMA DO CAJUEIRO
METACRILADA: caracterização e avaliação de atividade antimicrobiana

Recife

2024

EXPEDITO LOPES FERNANDES JÚNIOR

**BIOSSÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA COM GOMA DO CAJUEIRO
METACRILADA: caracterização e avaliação de atividade antimicrobiana**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Disciplina de TCC 2 como requisito parcial
para obtenção do título de bacharel em farmácia
do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador: Dr. José Lamartine Soares

Coorientadora: Dr^a. Amanda Damasceno Leão

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Júnior, Expedito Lopes Fernandes.

Biossíntese de nanopartículas de prata com goma do cajueiro metacrilada:
caracterização e avaliação de atividade antimicrobiana / Expedito Lopes Fernandes
Júnior. - Recife, 2024.

67 : il., tab.

Orientador(a): José Lamartine Soares Sobrinho

Cooorientador(a): Amanda Damasceno Leão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Tecnologia farmacêutica e de cosméticos. 2. Química de polímeros. 3.
Nanotecnologia. 4. Nanopartículas de prata. I. Sobrinho, José Lamartine
Soares. (Orientação). II. Leão, Amanda Damasceno. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 09 / 10 / 2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE LAMARTINE SOARES SOBRINHO
Data: 14/10/2024 18:59:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br JOANDRA MAISA DA SILVA LEITE
Data: 14/10/2024 15:11:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Joandra Maísa
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br ROUSILÂNDIA DE ARAÚJO SILVA
Data: 14/10/2024 15:57:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Rousilândia de Araújo Silva
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br KAYQUE ALMEIDA DOS SANTOS
Data: 14/10/2024 14:59:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Kayque Almeida dos Santos
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à memória das minhas avós, que faleceram antes que eu as pudesse conhecer. A bondade e trabalho de vocês renderam frutos. Que Deus as guarde em um lugar de luz até o dia do nosso encontro.

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento é ao meu Deus, ao meu Senhor Jesus e ao meu anjo da guarda, a quem eu devo a minha fidelidade. Agradeço a Jesus toda a bondade que teve comigo, embora eu seja tão falho e pequeno e, por isso mesmo, nem sempre dou ouvidos aos conselhos do meu Deus. Mas o trabalho da minha vida, para muito além dessa monografia, é me aproximar do meu Mestre e sair dessa encarnação em um estado muito melhor do que entrei.

Meu segundo agradecimento é aos meus amados pais, Expedito e Maria Valdilene, que me criaram, esforçaram-se para me ensinar a ter humildade, respeito, honestidade e dedicação. Embora eu ainda tenha muito que aprender sobre essas coisas e sobre muitas outras, o que sei hoje sobre essas virtudes elementares (se é que eu sei alguma coisa), aprendi com eles.

Agradeço a minha madrinha, Maria da Batalha, Tota e Dete, que cuidaram de mim e igualmente me educaram, principalmente minha madrinha, que esteve ao meu lado desde sempre.

Quero agradecer a minha falecida e querida professora primária tia Liu e ainda às minhas professoras tia Beth e tia Juliana. Agradeço também a Maxi, minha professora de reforço até a quinta série, que me ajudou imensamente em coisas que eu tinha muita dificuldade e indisciplina para aprender naquele momento.

Agradeço a equipe dos Hospitais Espirituais do Nordeste (HENE), em especial do Hospital Espiritual Magali Ferraz (HEMF), meus amigos e minha família verdinha, com quem eu tive tantos momentos felizes não só no amparo ao próximo mas também de convivência fraterna. Só Deus sabe como eu amo vocês e o nosso trabalho.

Dentre a equipe, um agradecimento especial a duas pessoas. A primeira é seu Reginaldo, trabalhador do Hospital Espiritual Maria Cláudia Martins (HEMCM), que para mim é um segundo pai paciente que me ensina muito sobre a vida, o Evangelho do Cristo e a ciência do espiritismo e por quem eu dedico uma imensa admiração. Se eu puder ter metade da sua humildade e sabedoria ainda nessa encarnação, ficarei muito satisfeito. A segunda é Agnah, também trabalhadora do HEMCM, que tem sido minha terapeuta e amiga e que me resgatou de um local de sombras de onde eu não teria saído sem a sua ajuda. Ainda estamos evoluindo, mas devo toda a gratidão do mundo a você.

Agradeço à equipe do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC) pelo direcionamento, orientação e recursos fornecidos.

Agradeço a todas as pessoas que, por uma circunstância qualquer, por um dia que seja, tenham me ensinado ou buscado me ensinar algo de valor sobre a virtude, a moral, a ética, a ciência. Ainda temos muito a fazer, mas, por hoje, podemos celebrar em Cristo.

“Feliz o servidor que o senhor encontrar servindo na sua chegada. Eu vos digo em verdade, ele lhe dará a administração de todos os seus bens” - Jesus (Mateus 24: 46-47).

RESUMO

Biopolímeros são de grande interesse nas ciências da saúde. A goma do cajueiro (GC) é um biopolímero com aplicação para formulações nanométricas. As nanopartículas de prata (NpAg) são formulações com potencial antimicrobiano, mas a síntese tradicional é prejudicial pelo uso de redutores tóxicos e bioacumulação da prata por seu pequeno tamanho. Assim, a biossíntese inclui o uso de agentes redutores biológicos, com diminuição na toxicidade e a modificação da GC com polimetilmetacrilato (PMMA) pode otimizar a síntese e reduzir a acumulação da prata pela estabilização das cadeias poliméricas, produzindo uma formulação biocompatível e durável. Portanto, os principais objetivos deste trabalho foram a síntese de GC metacrilada (GC/PMMA) e a biossíntese de NpAg a partir de GC/PMMA, avaliando sua estrutura e atividade antimicrobiana. A síntese do polímero foi por polimerização *in situ* utilizando peróxido de benzoíla (PBZ) como iniciador. Para as NpAg foi usada solução de nitrato de prata (AgNO_3) como fonte dos cátions e o copolímero como agente redutor. O FTIR evidenciou a formação de GC/PMMA pela ausência do sinal de estiramento em 1620 cm^{-1} de $\text{C}=\text{C}$ e aparecimento dos sinais em 3200 cm^{-1} de $\text{O}-\text{H}$ e 1723 cm^{-1} de $\text{O}=\text{C}$. A Difração de Raios X (DR-X) evidenciou o comportamento amorfo. Para as NpAg, o espectro de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) confirmou a formação pelo aparecimento da banda de ressonância plasmônica de superfície (RPS) entre 400 e 430 nm. O Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) e potencial zeta (PZ) indicam partículas com tamanho hidrodinâmico de 35,17 nm, Índice de Polidispersividade (PDI) de 0,318 e PZ de -36,2 mV. O FTIR indica redução de estiramento $\text{O}-\text{H}$ em 3200 cm^{-1} e consumo completo de $\text{C}=\text{O}$ em 1723 cm^{-1} , apontando a redução dos cátions Ag^+ através das hidroxilas da GC e carbonilas do PMMA. Os testes com cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* apontaram inibição do crescimento em 62,5 μM para esta última e acima de 250 μM para as duas primeiras. Portanto, o uso do copolímero descrito na biossíntese de NpAg traz uma modificação inédita, eficaz na síntese de NpAg pequenas, homogêneas e com atividade antimicrobiana, sendo ainda um método sustentável e biocompatível.

Palavras-chave: Goma do Cajueiro; Polimerização; Nanopartículas de prata; Biossíntese; Atividade antibacteriana.

ABSTRACT

Biopolymers are of great interest in health sciences. Cashew tree gum (GC) is a biopolymer with applications for nanometric formulations. Silver nanoparticles (NpAg) are formulations with antimicrobial potential, but the traditional property is harmful due to the use of toxic reducers and bioaccumulation of silver due to its small size. Thus, biosynthesis includes the use of biological reducing agents, with reduced toxicity and the modification of GC with polymethyl methacrylate (PMMA) can optimize the synthesis and reduce the accumulation of silver by stabilizing the polymer chains, producing a biocompatible and durable formulation. Therefore, the main objectives of this work were the synthesis of methacrylated GC (GC/PMMA) and the biosynthesis of NpAg from GC/PMMA, evaluating its structure and antimicrobial activity. The synthesis of the polymer was by in situ polymerization using benzoyl peroxide (PBZ) as initiator. For NpAg, silver nitrate solution (AgNO_3) was used as a source of cations and the copolymer as a reducing agent. FTIR showed the formation of GC/PMMA by the absence of the stretching signal at 1620 cm^{-1} of $\text{C}=\text{C}$ and the appearance of signals at 3200 cm^{-1} of $\text{O}-\text{H}$ and 1723 cm^{-1} of $\text{O}=\text{C}$. X-ray diffraction (DR-X) showed the amorphous behavior. For NpAg, the observation spectrum in the ultraviolet-visible (UV-Vis) region confirmed the formation by the appearance of the surface plasmon resonance band (RPS) between 400 and 430 nm. Dynamic Light Scattering (DLS) and zeta potential (PZ) indicate particles with a hydrodynamic size of 35.17 nm, Polydispersity Index (PDI) of 0.318 and PZ of -36.2 mV. The FTIR indicates a reduction in $\text{O}-\text{H}$ stretching at 3200 cm^{-1} and complete consumption of $\text{C}=\text{O}$ at 1723 cm^{-1} , pointing to the reduction of Ag^+ cations through the GC hydroxyls and PMMA carbonyls. Tests with strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* showed growth inhibition at 62.5 μM for the latter and above 250 μM for the first two. Therefore, the use of the copolymer described in the biosynthesis of NpAg brings an unprecedented modification, effective in the synthesis of small, homogeneous NpAg with antimicrobial activity, and is also a sustainable and biocompatible method.

Keywords: Cashew Tree Gum; Polymerization; Silver nanoparticles; Biosynthesis; Antibacterial activity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estruturas tridimensionais da amilose e da celulose	14
Figura 2 - Arranjo de cadeias moleculares em uma célula unitária para o polietileno	16
Figura 3 - <i>Anacardium occidentale</i> , o cajueiro	18
Figura 4 - Exsudato após extração do tronco do cajueiro e GC após purificação	18
Figura 5 - Peróxidos comerciais usados como iniciadores de polimerização	21
Figura 6 - Etapa de propagação na polimerização do PMMA	22
Figura 7 - Etapa de terminação por combinação na polimerização do PMMA	22
Figura 8 - Representação esquemática da nucleação usando um agente redutor biológico	25
Figura 9 - Rotas sintéticas de NpAg	27
Figura 10 - Perfil cristalográfico de GC, do PMMA e GC/PMMA em diferentes proporções	36
Figura 11 - Microscopia Eletrônica de Varredura do polímero GC/PMMA	37
Figura 12 - Espectro de infravermelho dos polímeros e materiais isolados	38
Figura 13 - Espectro de UV-Vis das nanopartículas de prata	40
Figura 14 - Espectro de infravermelho das nanopartículas de prata	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agentes redutores usados na biossíntese de NpAg.	27
Tabela 2 - Resultados de tamanho de partícula e potencial zeta.	41
Tabela 3 - Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos compostos estudados.	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo geral	
2.1 Objetivos específicos	
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3.1 Biopolímeros	
3.2 Goma do cajueiro	16
3.3 Polimetilmetacrilato	19
3.4 Nanopartículas de prata	23
3.5 Síntese verde	26
4 METODOLOGIA	32
4.1 Lista de materiais	
4.2 Síntese do polímero GC/PMMA	
4.2.1 Retirada do inibidor	
4.2.2 Polimerização	
4.2.3 Secagem por <i>casting</i>	33
4.3 Obtenção de NpAg por biossíntese	
4.4 Secagem por liofilização	
4.5 Caracterização dos polímeros isolados, modificados e nanopartículas	34
4.6 Avaliação de atividade antimicrobiana	
4.6.1 Cultivo das linhagens bacterianas	
4.6.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Bactericida Mínima (CBM)	35
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1 Caracterização do polímero	
5.1.1 Difractometria de Raios-X (DR-X)	
5.1.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	37
5.1.3 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	38
5.2 Caracterização das nanopartículas de prata	39
5.2.1 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	40
5.2.2 Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) e Potencial Zeta	41
5.2.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	43
5.2.4 Avaliação de atividade antimicrobiana	45
6 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

Polissacarídeos são biopolímeros de grande relevância na indústria devido às propriedades biológicas e fontes renováveis. A biocompatibilidade, biodegradabilidade e não toxicidade dos polissacarídeos justificam o interesse crescente das ciências da saúde, podendo ser utilizados em formulações destinadas ao corpo humano (Liu, Wilffor & Xu, 2015; Tudu & Samanta, 2023).

As gomas vegetais são heteropolissacarídeos produzidos em resposta a estímulos físicos e químicos na planta de origem. A goma do cajueiro (GC) é obtida da resina extraída do tronco de *Anacardium occidentale L.*, conhecido popularmente como cajueiro. Apresenta emprego na síntese e otimização de formulações nanométricas, que são uma alternativa aos modelos convencionais de excipientes farmacêuticos (Araruna et al., 2020; Oliveira et al., 2019; 2020).

A nanotecnologia desempenha um papel significativo na medicina, principalmente devido às grandes limitações das formulações convencionais. Exemplos de formulações nanométricas incluem: nanocristais (Junghanns & Muller, 2008), lipossomas (Akbarzadeh, Rezaei-Sadabady & Davaran, 2013), micelas (Wang, Mongayt & Torchilin, 2005; Sun, Deng & Yang, 2014) e nanotubos de carbono (Karimi et al., 2017).

Nanopartículas de prata (NpAg) são formulações em que átomos de prata na forma reduzida (Ag⁰) estão reunidos em um estado sólido em escala nanométrica (10 - 100 nm). As NpAg apresentam atividade antibacteriana e são uma alternativa ao uso exclusivo de antibioticoterapia, porque geram menor resistência e até potencializam o efeito de antimicrobianos quando em associação. Além disso, o ritmo com que novos antimicrobianos são produzidos não acompanha o veloz crescimento da resistência bacteriana (Nishanthi, Malathi & Palani, 2019).

Contudo, a síntese química tradicional das NpAg apresenta toxicidade ambiental e bioacumulação da prata no organismo. A síntese verde ou biossíntese permite a obtenção de NpAg através do uso de microrganismos ou substâncias de fonte biológica como agentes redutores. Assim, as NpAg produzidas são sustentáveis e apresentam atividade antimicrobiana com biocompatibilidade. Além disso, a modificação da GC com PMMA alia um redutor biológico a um sintético pouco explorado na síntese de NpAg em uma associação inédita e o material resultante pode otimizar a síntese e reduzir a acumulação da prata pela estabilização das cadeias poliméricas, produzindo uma formulação biocompatível e durável (Hudaya et al., 2024).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar GC metacrilada (GC/PMMA) pelo método de polimerização *in situ* e obter NpAg por síntese verde a partir do polímero sintetizado.

2.2 Objetivos específicos

- a) Obter diferentes proporções de GC/PMMA através de polimerização *in situ* utilizando Peróxido de benzoíla (PBZ);
- b) Caracterizar difratometricamente e espectroscopicamente os materiais isolados e após a polimerização;
- c) Testar GC/PMMA quanto a capacidade de formar NpAg por biossíntese;
- d) Avaliar o potencial antimicrobiano das NpAg obtidas por biossíntese.

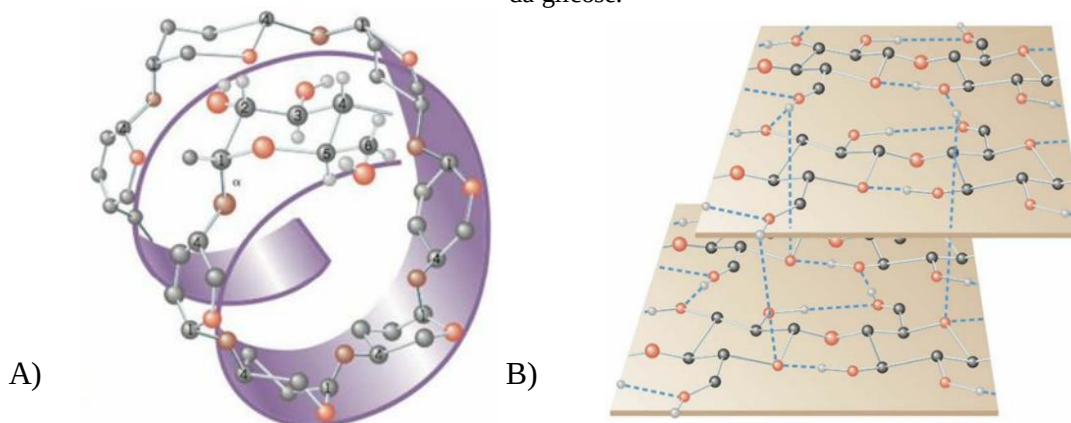
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Biopolímeros

A fonte de obtenção do polímero influencia na definição de propriedades mecânicas e biológicas, dividindo a classificação em dois grandes grupos: biopolímeros e polímeros sintéticos. Biopolímeros são polímeros produzidos e obtidos de fontes naturais, são biodegradáveis e biocompatíveis e tendem a se adequarem melhor ao corpo humano graças a sua baixa toxicidade. As principais macromoléculas bioativas do reino animal, polissacarídeos, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos são biopolímeros e assim como ocorre para todas as classes de polímeros, os biopolímeros são construídos a partir da ligação de unidades menores chamadas de monômeros (Tudu & Samanta, 2023).

Os polissacarídeos são biopolímeros e macromoléculas bioativas formadas pela união de oligossacarídeos através da ligação glicosídica. O grau de hidrólise dos polissacarídeos é o que define sua classificação quanto ao número de unidades componentes: dissacarídeos podem sofrer hidrólise em uma ligação glicosídica e formar dois monossacarídeos, enquanto trissacarídeos podem sofrer hidrólise em duas ligações glicosídicas e formar três monossacarídeos. Assim, os polissacarídeos com as maiores cadeias, como amilose e celulose, cujas estruturas estão representadas na Figura 1, começam com a ligação de pequenas unidades. No exemplo citado, falamos de homopolissacarídeos da glicose, pois toda a estrutura da celulose e amilose é composta apenas por glicose, principalmente na forma de glicopirranose, sua forma cíclica e mais estável. Já as gomas vegetais, como a GC, são heteropolissacarídeos porque suas unidades são de tipos diferentes, podendo incluir galactopirranose, glicopirranose, ácido urônico dentre outros (Ribeiro et al., 2016; Solomons & Frhyle, 2017).

Figura 1. Estruturas tridimensionais da amilose (A) e da celulose (B), dois biopolímeros e homopolissacarídeos da glicose.



Fonte: Solomons & Fryhle, 2017.

A união de polissacarídeos e polímeros sintéticos em um mesmo sistema pela formação de misturas ou copolimerização permite aliar as propriedades biológicas dos biopolímeros, com as propriedades vantajosas dos sintéticos, como maior resistência térmica e à tração. Nos sistemas mistos, a caracterização revela sempre alguma alteração em relação aos polímeros individuais porque o novo material apresenta parâmetros novos, que podem traduzir alterações significativas nas propriedades de maior interesse como estrutura e forma molecular, estabilidade a longo prazo, cristalinidade, resistência térmica e comportamento reológico (Callister et al., 2021).

Os sistemas formados pela união de dois ou mais polímeros podem ser blendas ou misturas poliméricas e copolímeros. Nas blendas pode ou não haver interação covalente entre cadeias diferentes, mas as interações físicas variam das mais fracas forças de Van der Waals até as ligações de hidrogênio e dissulfeto, interações hidrofóbicas, *pi-pi stacking* e entre as cadeias apolares. Nos copolímeros há formação de ligações químicas entre as cadeias dos polímeros do sistema. Tanto em um como em outro caso, são usadas condições reacionais apropriadas. Para as blendas, essas condições incluem a seleção de um método apropriado, a escolha de um solvente adequado e a consideração da massa molecular do polímero (Siddamallappa, Basavaraju, Sionkowska & Gowda, 2024).

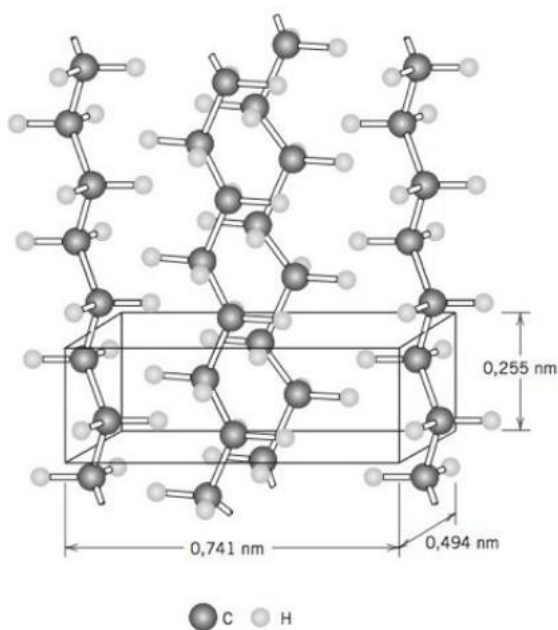
Assim, a mistura de polímeros desempenha papel significativo no projeto e na criação de novas substâncias com características personalizadas. As misturas podem ser de polímeros completamente miscíveis, compatíveis, condicionalmente miscíveis ou completamente imiscíveis. Além da mistura e polimerização com polímeros sintéticos, a otimização da estrutura dos polissacarídeos é possível também pela modificação química, o que aprimora propriedades físico-químicas de interesse (Chen et al., 2016).

A estrutura e forma molecular determinam as propriedades como resistência térmica e à tração, elasticidade e flexibilidade rotacional, pelas quais certas estruturas ganham maior destaque e interesse acadêmico e comercial. A estrutura otimizada pode trazer maior eficiência a formulação em que for empregada porque a mesma poderá ser mais estável, menos tóxica e biodegradável. Em razão disso, polissacarídeos podem ser uma escolha útil e adequada como excipiente e substituto de polímeros sintéticos e não biodegradáveis (Callister et al., 2021).

Nesse sentido, algumas das propriedades de maior interesse nos polímeros são a cristalinidade e interações físicas. A cristalinidade é definida pelo arranjo dos átomos na célula unitária (Figura 2). Mas devido ao fato de muitos polímeros apresentarem alta massa molecular

e estrutura complexa, formar um padrão organizado na célula unitária torna-se uma tarefa muito difícil porque as estruturas presentes na célula não são átomos, mas sim moléculas, polímeros que apresentam cristalinidade possuem organização das cadeias poliméricas. Por isso, muitos polímeros apresentam estrutura amorfa - um estado sólido desordenado - ou até semicristalinos (Callister et al., 2021).

Figura 2. Arranjo de cadeias moleculares em uma célula unitária para o polietileno, um exemplo de polímero semicristalino.



Fonte: Callister et al., 2021.

3.2 Goma do cajueiro (GC)

Gomas são heteropolissacarídeos hidrocolóides, ou seja, dispersões coloidais onde o meio dispersor é a água absorvida (Costa, Rodrigues, de Paula, 1996; Ribeiro et al., 2016). A estrutura das gomas, de forma geral, confere propriedades que não são facilmente imitáveis por polímeros sintéticos, como a capacidade de formar soluções altamente viscosas e géis. O comportamento reológico das gomas é de interesse para a indústria alimentícia e farmacêutica pelo potencial emulsificante e gelificante de determinadas estruturas que lhes dão aplicação na formulação de soluções, bebidas e suspensões em escala industrial (Williams & Phillips, 2021). Além disso, a biocompatibilidade das gomas, como biopolímeros da classe dos polissacarídeos, confere maior confiança na aplicação em formulações medicinais. Por isso, são cada vez mais

utilizadas como excipientes em formas farmacêuticas convencionais e inovadoras devido ao crescente interesse em polímeros de origem natural (Ribeiro et al., 2016).

As gomas vegetais são obtidas de exsudatos que são produzidos a partir de um mecanismo de defesa. Várias condições de estresse como calor, falta de nutrição e infecção microbiana causada por incisões acidentais ou intencionais em plantas produtoras de goma podem provocar exsudação. Esses exsudatos ou fluidos que escorrem da fenda endurecem e solidificam em gotas lacrimais brilhantes de cor âmbar após algumas semanas (Tadu & Samanta, 2023). São geralmente insolúveis em óleos ou solventes orgânicos, como hidrocarbonetos, éter ou álcool e solúveis em água. As gomas também podem absorver água ou se dispersar em água fria para formar uma solução viscosa ou geleia.

A GC é um heteropolissacarídeo ramificado de alta complexidade. A composição qualitativa da GC é em sua maioria de resíduos de B-D-galactopirranose, apresentando em menores proporções resíduos de B-D-glicopirranose e pequenas frações de arabinose, ramnose e ácido glicurônico. O percentual de cada um desses componentes varia dependendo da origem, embora a porcentagem de ácido glicurônico tenda a permanecer constante (Costa, Rodrigues & de Paula, 1996; de Paula et al., 1998). Desse modo, as hidroxilas representam o principal grupo funcional na estrutura da GC, contendo ainda uma quantidade pequena de grupamentos carboxílicos.

A GC em si é obtida após um cuidadoso processo de purificação da resina do exsudato obtido do tronco de *Anacardium occidentale*, o cajueiro, visto na Figura 3. Os métodos de extração e isolamento da GC, de modo geral, incluem etapas de solubilização, ajuste de pH, precipitação, filtração e técnicas cromatográficas que resultam em um pó amarelo rico em polissacarídeo observado na Figura 4 à direita (Ribeiro et al., 2016).

Figura 3. *Anacardium occidentale*, o cajueiro.



Fonte: GumLifeBrasil.

Figura 4. Exsudato após sua extração do cajueiro (à esquerda) e GC após purificação (à direita).



Fonte: GumLifeBrasil.

Muitos dos principais empregos das formulações com a GC derivam das propriedades documentadas em literatura. Em comparação com a goma arábica, apresenta maior capacidade de intumescimento, menor absorção de óleo e menor viscosidade, além de exibir atividade

antimicrobiana leve (Porto, Augusto & Cristianini, 2014). Porém, modificações na estrutura devem levar em conta o comportamento diferente dos constituintes. Por exemplo, a GC não modificada apresenta escassez de grupos funcionais como sulfato, amina e ácido carboxílico e apresenta alta solubilidade aquosa (Ribeiro et al., 2016). Portanto, alterações químicas podem ser planejadas para aprimorar as propriedades de maior interesse.

Na literatura são relatadas modificações da GC acetilada (Oliveira et al., 2019), carboximetilada (Silva et al., 2004), sulfonada (Neto et al., 2011) ou oxidada (Ribeiro et al., 2016; Oliveira et al., 2021). Essas reações introduzem novos grupos funcionais na GC e conduzem a estruturas com propriedades diferentes da GC in natura. A GC acetilada e sulfonada, por exemplo, podem formar soluções com incremento de viscosidade de até 10% em comparação a GC in natura (Cunha et al., 2007; Neto et al., 2011), enquanto que a GC carboximetilada apresenta menor viscosidade que a GC original (Silva et al., 2004). Outra vantagem das modificações é que a nova estrutura pode ser utilizada na formulação de materiais como as Nps sem a adição de demais substâncias sintéticas, porque a reação de modificação é suficiente para suprir as lacunas do material isolado, o que por si só pode representar um ganho de biocompatibilidade (Dias et al., 2016).

Nesse contexto, polímeros acrílicos representam algumas das possibilidades mais promissoras quando em associação a GC. A acrilamida e o ácido acrílico foram usados em associação com a GC em aplicações que vão desde a formulação de géis, NP e matrizes para entrega de drogas até a descoberta de agentes floclulantes. Por vezes, os novos materiais apresentam otimização das propriedades individuais dos polímeros usados como constituintes como aumento de resistência térmica e aumento de viscosidade em soluções aquosas (Guilherme et al., 2005; Silva et al., 2007; 2009; Abreu et al., 2016; Klein et al., 2018).

Na formulação de sistemas nanométricos, a GC pode ser usada na forma não modificada ou após sofrer modificação para a formação de NP poliméricas e metálicas. NP poliméricas podem ser usadas para encapsular e carrear princípios ativos enquanto NP metálicas apresentam propriedades medicinais intrínsecas, podendo ser utilizadas isoladamente ou em associação a antimicrobianos para tratamento direto de infecções, diagnóstico de doenças e até em ciências forenses (Brandão et al., 2020).

3.3 Polimetilmetacrilato (PMMA)

O polimetilmetacrilato (PMMA) é um polímero sintético de estrutura amorfa (Callister et al., 2021). Devido às características mecânicas superiores, dureza, rigidez, baixo nível de

toxicidade e estabilidade mecânica a longo prazo após a implantação, é explorado como um bom material base para formulações destinadas ao corpo humano (Elakkiya, Bargavi & Balakumar, 2023). Nas ciências da saúde, essas aplicações incluem o uso como agente fortificante em cimento ósseo (Li et al., 2023), entrega de fármacos (Kadim et al., 2023), matéria-prima para formação de nanofibras a partir de eletrofiação (Walden et al., 2024). Em todas essas aplicações o PMMA é quase sempre copolimerizado ou utilizado em conjunto com outros polímeros para formação de blendas poliméricas a fim de complementar as propriedades de um com o outro em uma única estrutura.

A química dos radicais influencia grandemente na química de polímeros porque muitos polímeros produzidos em escala industrial são formados pela polimerização de radicais livres (Nesvadba, 2012). Fatores que auxiliam a compreender a grande relevância desse modelo de polimerização para a indústria moderna incluem: a universalidade para uma ampla gama de monômeros, como metacrilatos, metacrilamidas, dienos e éteres ou ésteres vinílicos; (Moad, Rizzardo & Thang, 2008).

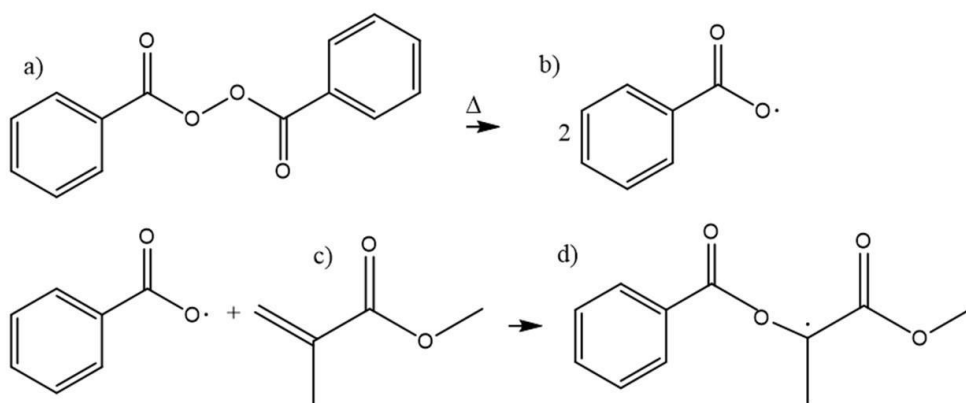
Os métodos de polimerização radicalar podem ser classificados de acordo com as propriedades do monômero e a organização do sistema. Portanto, ela pode ser: em massa, quando há na reação apenas o monômero e o iniciador térmico; em solução, quando o monômero e o iniciador são hidrofílicos e a água é usada como solvente; em suspensão, quando o monômero é hidrofóbico e a água é usada como solvente mas é empregado um agente suspensor para prevenir a coalescência; em emulsão, quando o monômero é hidrofóbico e a água é empregada como solvente mas é utilizado um agente surfactante.

O PMMA pertence ao número de polímeros que, em escala industrial, são produzidos por polimerização de radicais livres em suspensão e o agente suspensor utilizado pode ser um termoplástico como o álcool polivinílico (PVA), que contribui para a redução de viscosidade da mistura, favorecendo a troca de calor e o rendimento da síntese (Nesvadba, 2012).

O PMMA é obtido a partir de seu monômero, o metilmetacrilato (MMA) através da adição de cadeia usando diferentes iniciadores de polimerização. Dependendo do método e do iniciador empregado, a adição de cadeia pode ser uma polimerização radicalar ou polimerização aniônica. Ambas são processadas a partir da adição sucessiva de monômeros na insaturação rompida do MMA: na polimerização radicalar a adição se dá pela formação de radicais, enquanto que na polimerização aniônica a adição ocorre por formação de íons. A presença de um grupo funcional éster - um removedor de elétrons - nos monômeros de MMA estabiliza os radicais livres ou os carbânions e favorece ambos os métodos, porque a energia necessária para formar tanto um radical livre quanto um carbânion é reduzida (Solomons & Fryhle, 2017).

Os peróxidos são os iniciadores de polimerização radicalar mais importantes da indústria (Nesvadba et al., 2012). A formação de radicais nos peróxidos ocorre pela ruptura da fraca ligação O-O por homólise. O peróxido de benzoíla (PBZ) é uma estrutura que pode ser usada para a síntese do PMMA. O peróxido, usualmente na proporção de 1% em massa do monômero, sob aquecimento entre 70 e 80°C, rompe a ligação O-O, formando radicais livres na etapa de iniciação. A seguir, esses radicais originários do PBZ interagem com a insaturação presente na cadeia carbônica do MMA, desencadeando a propagação de radicais e a geração do PMMA. (Khan et al., 2020). A Figura 5 abaixo mostra um esquema simplificado desse processo.

Figura 5. Etapa de iniciação na polimerização do PMMA a partir do PBZ. a)- PBZ; b)- radicais do PBZ; c) MMA; d) radical de cadeia.

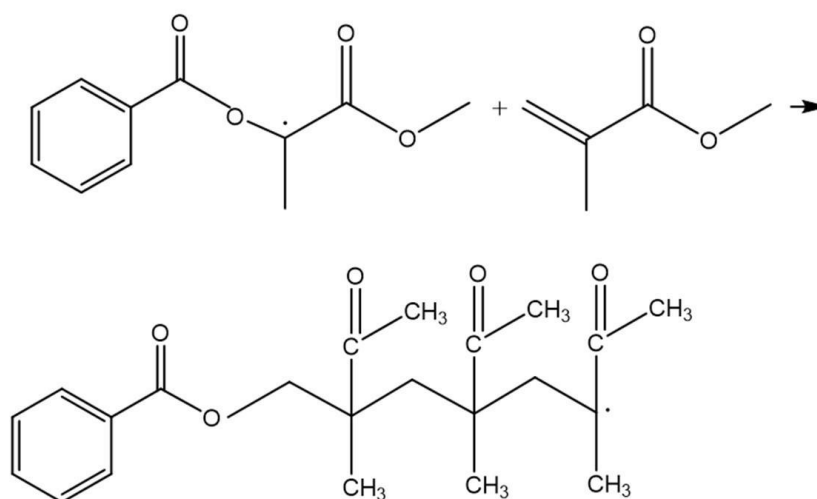


Fonte: Leão et al., 2020.

A polimerização radicalar envolve quatro etapas: iniciação, propagação, terminação e, às vezes, transferência de cadeias. Na homólise - um tipo de rompimento de ligação covalente - os elétrons são igualmente distribuídos entre os dois átomos, ficando desemparelhados. Essas espécies são instáveis e produzem outras homólises e a continuação da reação. A iniciação ocorre na primeira homólise. No exemplo do PBZ, quando a ligação O-O é rompida, como mostrado na Figura 6, tem início a construção da cadeia; A propagação ocorre quando cada monômero de MMA vai sendo adicionado a cadeia; A terminação ocorre quando dois radicais em estruturas diferentes se encontram. Assim, a terminação pode ocorrer por combinação ou desproporcionamento. Na combinação ocorre a união de duas cadeias poliméricas em crescimento, enquanto que no desproporcionamento ocorre a transferência de um átomo de hidrogênio de uma cadeia em crescimento para outra com a formação de duas moléculas de

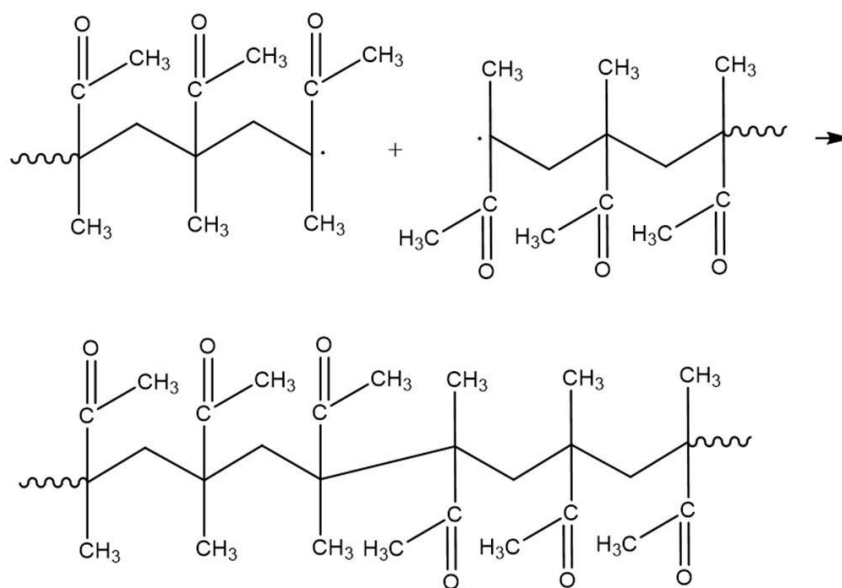
polímero (Solomons & Fryhle, 2017; Wang et al., 2023; Nogueira et al., [s.d.]). As Figuras 6 e 7 demonstram as etapas de propagação e terminação na reação de polimerização radicalar do PMMA.

Figura 6. Etapa de propagação na polimerização do PMMA.



Fonte: Leão et al., 2020.

Figura 7. Etapa de terminação por combinação na polimerização do PMMA.



Fonte: Leão et al., 2020.

Outros exemplos de iniciadores incluem 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (AIBN) para a polimerização radicalar e n-butil-lítio (n-BuLi) para a polimerização aniônica.

3.4 Nanopartículas de prata (NpAg)

A nanotecnologia desempenha um papel importante nas ciências da saúde, pois, graças às propriedades inerentes aos sistemas, podem acrescentar a um insumo farmacêutico ativo parâmetros que influenciam na cinética e farmacodinâmica do mesmo como taxa de dissolução e cristalinidade. Portanto, formulações nanométricas representam uma alternativa viável aos modelos convencionais de excipientes farmacêuticos (Fan et al., 2021).

Nanopartículas inorgânicas são formulações nanométricas (10-100 nm) de interesse tanto pelas propriedades medicinais intrínsecas como pela capacidade de carrear princípios ativos e entregá-los de forma direcionada ao alvo terapêutico (Sahu et al., 2021). Como exemplo, existem as Nps de óxidos metálicos e as de metais. As formulações com metais nobres como ouro e prata atraíram interesse crescente nos anos recentes como resultado de propriedades biológicas, químicas e físicas aprimoradas. As formulações com prata apresentam, mais especificamente, alta relação superfície-volume, facilidade de conjugação com vários tipos de ligantes, atividade antibacteriana natural do elemento químico e possibilidade de emprego em compósito (Meher et al., 2024).

Os principais parâmetros de interesse nas NPs metálicas são sua eficácia como agente terapêutico, mecanismo e potência de citotoxicidade e seletividade para células alvo. A funcionalização da superfície de Nps metálicas contribui para a seletividade e redução de efeitos colaterais das partículas (de La Rosa et al., 2022). Quando em comparação, platina, ouro e prata apresentam propriedades que os diferenciam em formulações. Os três apresentam propriedades antibacterianas intrínsecas e a capacidade de aumentar a potência do tratamento quando associados a antibióticos, causando inibição de crescimento até para microrganismos resistentes (Nishanti, Malathi, John Paul S. & Palani, 2019). Partículas de platina são mais citotóxicas que as de ouro, podendo ser usadas para o combate ao câncer, enquanto apresentam atividade antibacteriana semelhante à prata, sendo menos tóxicas (Mohammadi et al., 2013; Hashimoto et al., 2016).

A ressonância plasmônica de superfície (RPS) é uma propriedade inerente às partículas metálicas. Trata-se de uma ressonância gerada pelos elétrons livres de superfície nos cátions metálicos como Au^+ e Ag^+ e que é captada na espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível. A banda de RPS vista no UV-Vis é dependente do tempo de síntese e é a

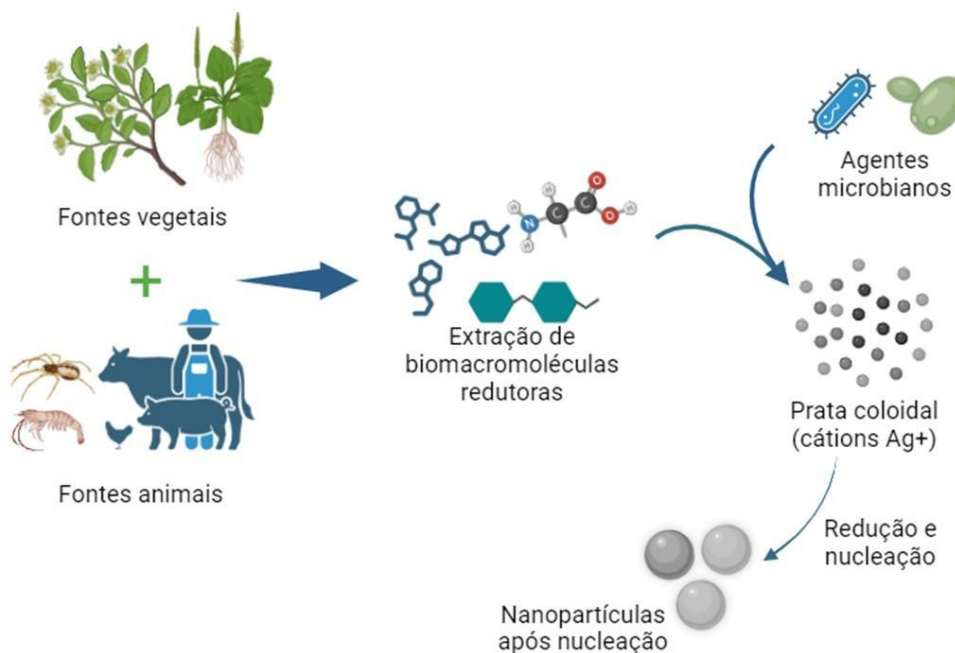
evidência mais forte da produção de Nps metálicas. Com o passar do tempo, a banda, que aparece em uma faixa específica do espectro para cada metal na forma de dispersão coloidal, tende a crescer e alcançar maiores valores de absorbância, o que é um resultado da nucleação gradativa (Nishanti, Malathi, John Paul S. & Palani, 2019). A alteração na região de absorção das Nps pode ser mais perceptível quando a coleta das alíquotas da solução de síntese é feita em intervalos pequenos de tempo na primeira hora de síntese.

Em temperaturas mais altas, a maioria dos íons metálicos formam núcleos como resultado da redução da força de repulsão eletrostática. A forma das Nps também é decidida pelas temperaturas de reação, podendo apresentar formato esférico em temperaturas menores, mas também bastões e plaquetas em temperaturas mais altas (Song, Jang & Kim, 2009; Sathishkumar, Sneha & Yun, 2010).

O pH é mais um fator interferente, principalmente quando os agentes redutores e de revestimento na síntese química apresentam grupos funcionais sensíveis às variações, como é o caso para a GC (Araruna et al., 2020). Na síntese verde, quando são empregados metabólitos secundários extraídos a partir de matéria-prima vegetal, o pH original do caldo foliar apresenta correlação negativa com a conversão dos íons metálicos. Contudo, a composição dos extratos vegetais individuais, como proteínas, açúcares redutores, flavonóides e compostos antioxidantes, que são as biomoléculas usadas como agentes redutores, apresentam mais influência no padrão de formação de partículas do que o pH da solução (Zhou et al., 2010; Tsuji et al., 2012).

As NpAg são partículas nanométricas em que a prata é o elemento químico reduzido de sua forma catiônica para metálica, de modo a gerar núcleos de partículas coloidais estabilizadas pela repulsão que há entre umas e outras. A formação de partículas coloidais de prata por nucleação é um efeito da redução dos cátions Ag^+ , que são íons responsáveis pela atividade antimicrobiana natural da prata (Nakamura et al., 2019). Um esquema do processo de nucleação e formação das nanopartículas é mostrado na Figura 8 abaixo.

Figura 8. Representação esquemática da nucleação de NpAg na biossíntese.



Fonte: o autor, 2024.

Atualmente, as investigações relacionadas ao desenvolvimento de novos antibióticos são processos difíceis que exigem anos de estudo da eficácia e segurança dos agentes, consumindo muito tempo e recursos, enquanto as infecções causadas por microrganismos multirresistentes continuam crescendo e causando mortes em todo o mundo (Betts, Hornsey & La Ragione, 2018). A propagação contínua da automedicação e prescrição desregrada de antibióticos são dois fatores que contribuem para o fortalecimento dos agentes microbianos. Em outras palavras, a maior velocidade com que os microrganismos tornam-se resistentes a antibioticoterapia em comparação a velocidade com que novos antibióticos são produzidos é uma ameaça à saúde global. É nesse cenário que estes combatam às infecções sem gerar novos mecanismos de resistência, podendo ser inseridas em formulações para prevenir infecções, descontaminação de suprimentos médicos e até para combater infecções já instaladas (Natan & Banin, 2017; Betts, Hornsey & La Ragione, 2018).

Uma alternativa a esse problema são as NpAg, que podem apresentar atividade antibacteriana e são uma alternativa ao uso exclusivo de antibioticoterapia, porque geram menor resistência e podem até potencializam o efeito de antimicrobianos quando em associação. (Nishanthi, Malathi & Palani, 2019).

Contudo, a síntese química tradicional das NpAg apresenta problemas, como citotoxicidade e bioacumulação da prata no organismo, características comuns aos metais, causando efeitos

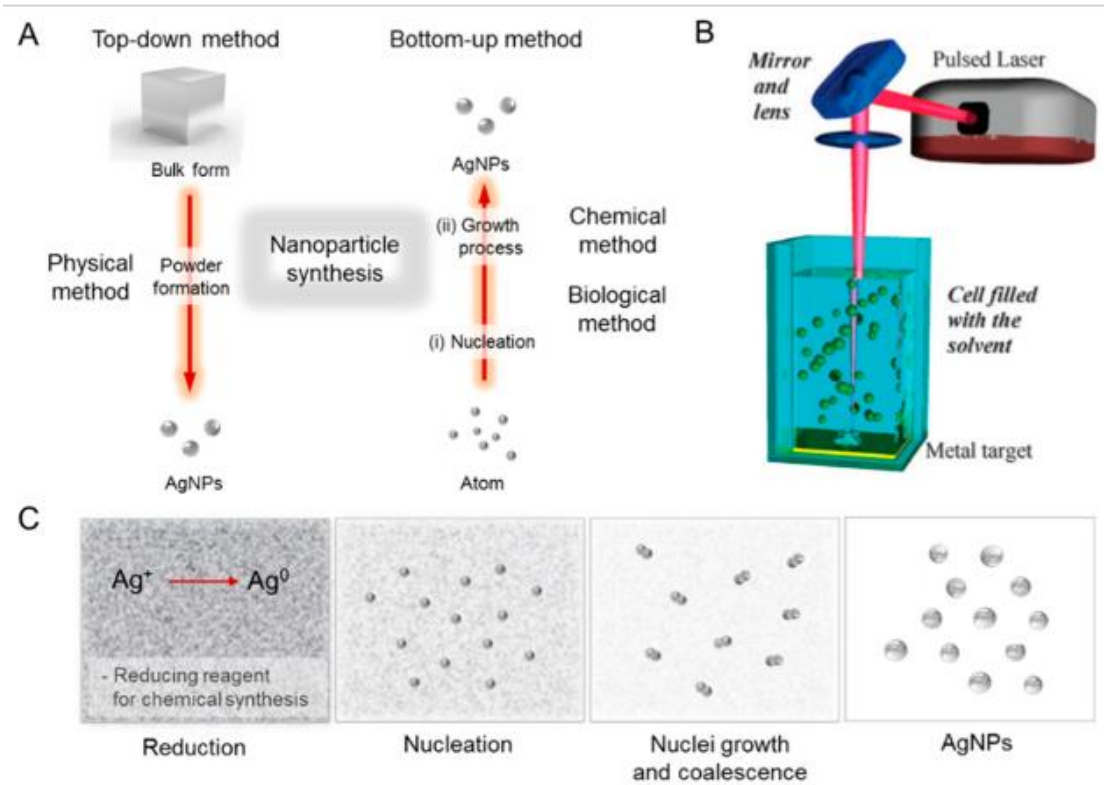
colaterais a longo prazo. Desta forma, produzimos e caracterizamos sistema polimérico de GC metacrilada e, a partir deste, NpAg por síntese verde buscando substituir os reagentes sintéticos usados na síntese de NP em um esforço para reduzir a toxicidade e permitir aplicações biológicas.

3.5 Síntese verde (Biossíntese)

A síntese verde é a obtenção de Nps através do uso de microrganismos ou substâncias de origem biológica como agentes redutores. Essas substâncias podem ser usadas de forma isolada após purificação de extratos vegetais ou em um coletivo de agentes redutores, como ocorre quando o extrato vegetal completo é usado como agente redutor. Nesse caso, diversos metabólitos secundários podem ser oxidados para que os cátions Ag^+ sejam reduzidos e sofram nucleação. A importância da pesquisa por métodos de biossíntese é a formulação de sistemas mais biocompatíveis e sustentáveis (Hudaya et al., 2024).

A Figura 9 demonstra um esquema de rotas sintéticas para obtenção de NpAg e a Tabela 1 enumera trabalhos em que NpAg foram produzidas por biossíntese partindo de diversos materiais. De forma geral, os métodos de síntese de NpAg podem ser divididos em “de cima para baixo” ou *top down* e “de baixo para cima” ou *bottom up*. Os métodos “de cima para baixo” são físicos e produzem estruturas menores, as NP, a partir de estruturas maiores, como um material base contendo prata na forma metálica, a partir do seu fracionamento. Os métodos “de baixo para cima” são químicos e começam com um pequeno ponto de partida, que são os cátions Ag^+ em solução aquosa, terminando com as estruturas prontas das nanopartículas (Chugh et al., 2018).

Figura 9. Rotas sintéticas de NpAg.



Fonte: Adaptado de Lee & Jun, 2019.

Tabela 1. Agentes redutores usados na biossíntese de NpAg.

Fonte	Agente Redutor	Metodologia	Resultado	Referência
<i>Clinacanthus nutans</i>	Polissacarídeo obtido do extrato aquoso das folhas	Síntese assistida por micro-ondas	Partículas pequenas e esféricas com atividade antimicrobiana e anticancerígena	Devasvaran et al., 2024
<i>Litsea stocksii</i>	Extrato aquoso das folhas	Síntese química simples	Partículas revestidas com biopolímeros e de atividade antitumoral contra células T cancerosas maior que a L-	Naqvi et al., 2024

			asparaginase, o fármaco de referência	
<u>Arctium lappa</u> e <u>Eryngium billardieri</u>	Extrato metanólico das flores	Síntese química simples	Partículas médias com atividade antioxidante, anticancerígena, antimicrobiana e baixa citotoxicidade	Feizi et al., 2024
<u>Camellia sinensis</u>	Extrato aquoso das folhas	Síntese química simples	Partículas com atividade antioxidante e antimicrobiana para bactérias gram-negativas e positivas. Compósito com potencial de acelerar cicatrização	Ahmad et al., 2024
Extrato de teia de aranha	Proteína da seda de aranha	Síntese química simples	Partículas médias e heterogêneas com grande atividade antimicrobiana e larvicida	Mondal et al., 2024
Quitina de casca de camarão	Quitosana	Irradiação solar da reação sob agitação magnética	Partículas pequenas com atividade anticancerígena e antimicrobiana	Devendrappandi et al., 2023
Folhas de <u>Mentha</u>	Extrato metanólico das folhas	Síntese química em	Formulação de nanocompósito com atividade	Fathi & Mohammadi, 2023

		múltiplas etapas	antimicrobiana e anticancerígena	
Mistura de hesperidina e pectina comerciais	Hesperidina e pectina	Síntese assistida por micro-ondas em potência baixa	Partículas pequenas e esféricas com maior poder antimicrobiano que os materiais isolados	Zhao et al., 2022
<u>Anacardium occidentale</u>	Goma do cajueiro modificada com anidrido acético	Síntese química simples	Partículas médias e heterogêneas com aplicação em ciências forenses	Brandão et al., 2020
<u>Anacardium occidentale</u>	Goma do cajueiro	Síntese química simples	Partículas pequenas e esféricas na formulação de compósito com maior atividade antibacteriana que para as partículas isoladas	Araújo et al., 2020
<u>Anacardium occidentale</u>	Goma do cajueiro modificada com ácido monocloroacético	Síntese assistida por micro-ondas	Partículas médias e esféricas com boa estabilidade coloidal e maior atividade antibacteriana para bactérias gram-negativas	Araruna et al., 2020
<u>Anacardium occidentale</u>	Goma do cajueiro modificada com anidrido ftálico	Síntese química simples	Partículas médias e esféricas com boa estabilidade coloidal e atividade antimicrobiana	Oliveira et al., 2019

<u>Cupriavidus necator</u>	<u>Cupriavidu s necator</u>	Fermentação da bactéria em biorreator	Formulação de nanocompósito com atividade antimicrobiana contra bactérias de origem alimentar	Castro- Mayorga et al., 2018
Bactéria resistente a metais pesados cultivada a partir de águas residuais	Bactéria MKH1	Biossíntese extracelular em caldo nutritivo	Partículas médias e esféricas com atividade eletrocatalítica	Rostami et al., 2018

Fonte: o autor, 2024.

Nesse sentido, a síntese pode ocorrer por via física, química ou biológica. A via química, mais comumente utilizada, emprega um sal inorgânico como fonte de cátions, como o nitrato de prata (AgNO_3), em solução aquosa, seguido da adição de um agente redutor que pode ser um composto orgânico sintético ou obtido por extração e isolamento a partir de matéria-prima vegetal ou até um composto inorgânico como borohidreto de sódio (NaBH_4). A síntese é chamada de “verde” quando o agente redutor é obtido de fontes biológicas, como através do emprego de um microrganismo ou de um extrato vegetal, e pressupõe que as partículas sejam menos tóxicas ao organismo humano e ao meio ambiente, pois na síntese verde há menor escape de subprodutos nocivos.

O cátion Ag^+ é reduzido em solução aquosa, recebendo um elétron de um agente redutor para passar de um estado de valência positiva para um estado de valência zero (Ag^0), seguido de nucleação e crescimento. A nucleação dos átomos reduzidos leva à formação de nanopartículas coloidais. O tamanho das partículas tende a ser inversamente proporcional à força redutora do agente químico empregado. Isso quer dizer que quanto mais forte for o agente redutor, menores serão as partículas geradas (Meher et al., 2024).

Esse é um ponto positivo, mas embora agentes redutores fortes produzam pequenos colóides monodispersos, é difícil manter a uniformidade no tamanho das partículas, que acabam sendo produzidas também em maiores tamanhos (Lee & Jun, 2019). Esse efeito de aglomeração é indesejável e ocorre a partir do crescimento secundário das nanopartículas após a nucleação. Para impedir ou ao menos reduzir esse efeito, são empregados agentes estabilizantes, que são normalmente polímeros de revestimento capazes de impedir a aproximação das nanopartículas.

Um exemplo desses agentes é o próprio PMMA (Pillai & Kamat, 2003). A estabilização pode ser alcançada através de repulsão eletrostática ou repulsão estérica. A estabilização eletrostática ocorre através de espécies aniônicas, como citrato, haletos, carboxilatos ou poliânions que adsorvem ou interagem com nanopartículas para manter uma carga negativa de superfície, o que mantém as partículas afastadas umas das outras. Já a repulsão estérica é alcançada pela interação de nanopartículas com grupos volumosos, como polímeros orgânicos e cátion alquilamônio que evitam a agregação através da repulsão estérica (Lee & Jun, 2019).

Assim, um dos grandes desafios da síntese é o controle da forma e tamanho das partículas. A temperatura é o parâmetro de maior influência porque a velocidade de reação determina o modo de crescimento das partículas e a continuidade do processo de nucleação (Nishanthi, Malathi & Palani, 2019). Temperaturas menores geram partículas esféricas, enquanto que a elevação da temperatura permite a produção de partículas em pequenos bastões. Na temperatura de 80°C, por exemplo, a síntese por via úmida forma nanopartículas metálicas em formato esférico. Ao processar a mesma reação em temperatura ambiente, as partículas tendem a ser menos formadas, enquanto que elevando-se a temperatura para os 100°C, as partículas não se formam (Crisan et al., 2021). Essas diferenças são notadas no espectro de UV-Vis, onde a banda de ressonância plasmônica de superfície aparece com o pico de absorbância deslocado mais à direita, próximo aos 430 nm, quando a reação é processada fora da faixa de temperatura ideal.

O trabalho de Araruna (2020), por exemplo, destaca NpAg obtidas por biossíntese a partir de GC in natura e GC carboximetilada, utilizando reator de microondas e comparando a atividade antibacteriana de ambas. Nesse caso, as NP formadas com goma modificada tiveram menor diâmetro e ambas apresentaram atividade antimicrobiana significativa para bactérias gram-negativas. Exemplos de aplicações para formação de nanopartículas poliméricas incluem o trabalho de Oliveira (2023), em que nanopartículas de GC esterificada com anidrido ftálico e carregadas com benzonidazol demonstraram formato esférico homogêneo e entrega eficaz do fármaco em pH básico intestinal, mantendo-se estável em pH ácido, incrementando sua biodisponibilidade. Em formulação similar, a GC foi acetilada e usada para formar nanopartículas carregadas com mesalazina, comprovando-se alta eficiência de encapsulação, variando entre 87% e 99%, e estabilidade (Lima et al., 2023).

4 METODOLOGIA

4.1 Lista de materiais

GC, MMA (Sigma Aldrich, lote: MKBZ9986V) PBZ (Dinâmica, lote: 75872), NaOH (Dinâmica, lote: 106234), água destilada (purificada em equipamento Milli-Q, F3NB54345), metiletilcetona (MEC) (Química Moderna, lote: 03372), cloreto de sódio (NaCl) (Anidrol, lote: A-8454), AgNO₃ (Celab, lote: 14811). Todos os reagentes são de grau analítico.

O exsudato do cajueiro foi coletado de árvores do gênero *Anacardium occidentale* L., nativas de Parnaíba, Piauí - Brasil. A GC ($M_w = 2,12 \times 10^4$ g/mol) foi doada pela startup GumLifeBrasil. O exsudato foi purificado por meio de um processo sustentável, desenvolvido e patentado pela startup GumLifeBrasil Tecnologia Sustentável em Gomas Naturais e Modificadas LTDA (CNPJ: 48.141.962/0001-97), que se destaca por não utilizar solventes.

4.2 Síntese do polímero GC/PMMA

4.2.1 Retirada do inibidor

O MMA foi purificado por método de extração líquido-líquido para remoção de inibidores de polimerização, como a hidroquinona. Inicialmente, o MMA foi particionado com solução básica de hidróxido de sódio a 5%, sendo a fração orgânica descartada. Em seguida, a fração básica foi lavada com água destilada e coletada na forma de MMA purificado em frasco contendo cloreto de sódio e armazenado no freezer a -15°C. Antes do uso na reação de polimerização, o MMA foi filtrado para remover a água cristalizada (Leão et al., 2021).

4.2.2 Polimerização *in situ*

Os sistemas GC:PMMA foram preparados nas proporções de 1:1, 1:4, 1:6 e 1:8 (m/m). Os cálculos foram feitos para o volume de 5 ml de MMA, equivalente a uma massa de 4,68 g. O iniciador utilizado foi peróxido de benzoíla (PBZ) 1% em massa de MMA. O volume de 5 ml de MMA foi adicionado a um béquer de 50 ml e mantido em agitação a 400 rpm e temperatura ambiente. Ao MMA foi adicionada a proporção de GC e, a seguir, o PBZ, cobrindo o béquer com papel alumínio e elevando a temperatura do sistema para 80°C por 10 minutos, a fim de ativar o iniciador térmico PBZ. Após esse tempo, os sistemas foram mantidos em repouso por 24 horas para garantir a completa reação dos materiais, uma vez que não foi empregado um agente terminador, como um ácido forte, para o fim da polimerização (Leão et al., 2020).

4.2.3 Secagem por *casting*

Os sistemas foram solubilizados com 20 ml de metiletilcetona (MEC) por mais 24 horas. a seguir, foram transferidos 4 ml dos sistemas para placas de petri, em seguida as placas foram levadas à estufa a 40°C por 4 horas. O filme resultante foi removido cuidadosamente das placas com uma espátula e colocado em um gral, onde foi triturado com nitrogênio líquido. Por fim, o pó resultante foi acondicionado em tubo falcon para as formulações seguintes (Leão et al., 2020).

4.3 Obtenção das NpAg por biossíntese

A proporção de 1:6 m(m) foi usada para a biossíntese das NpAg devido ao espectro de infravermelho revelar bandas mais agudas e bem definidas para essa proporção, além de que, no aspecto visual, sobrou menos GC que não reagiu ao fim da reação. Por isso, foi preparada uma dispersão a 0,1% da GC metacrilada na proporção 1:6 (m/m) com água ultrapura, deixando o sistema em agitação magnética a 400 RPM e temperatura ambiente durante 24 horas para obter uma melhor dispersão do polímero. A seguir, foram preparados 50 ml de solução de nitrato de prata (AgNO_3) 1mM, ajustando-se o pH da solução para 11 com solução de NaOH 5M. O béquer em que a solução de AgNO_3 foi preparada foi coberto totalmente com papel alumínio.

Após o período de agitação da dispersão de GC metacrilada, a solução de AgNO_3 1mM foi colocada em agitação magnética a 400 rpm e aquecimento de 70°C. A essa solução, foram adicionados 50 ml da dispersão 0,1% de GC metacrilada para redução dos cátions Ag^+ . A reação foi mantida em agitação magnética a 400 RPM e 70°C durante 1 hora. Após esse tempo, foi resfriada à temperatura ambiente e colocada em tubo falcon de 50 ml. As nanopartículas foram então centrifugadas por 15 minutos a 3500 rpm.

4.4 Secagem por liofilização

Após centrifugação e resfriamento a temperatura ambiente, as NpAg foram congeladas em freezer (temperatura -15°C) e liofilizados a -45°C, 500 mmHg e 98h em liofilizador Solab SL-404 para seguir às caracterizações.

4.5 Caracterização dos polímeros isolados, modificados e nanopartículas

- a) Difractometria de raio X: As análises foram realizadas em temperatura ambiente, no difratômetro XRD-6100 (Shimadzu, Japão), utilizando radiação de Cu, tensão de 40 kV e corrente de 30 mA. A aquisição dos dados foi realizada em modo contínuo, com movimentação simultânea do detector e do porta-amostra (step size 0.0120 deg, scan speed 2.0000 deg/min, sampling pitch 0.0200 deg), com faixa de varredura (2θ) de 2-80° e uso de três fendas: fenda divergente (1 deg), fenda de dispersão (1 deg) e fenda receptora 0.3 (mm).
- b) Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): As imagens foram obtidas em um modelo de MEV TESCAN VEGA3, correspondente a um sistema de emissão termiônica de tungstênio, adequado para operações de alto e baixo vácuo.
- c) Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier: O espectro de infravermelho foi obtido utilizando o equipamento Shimadzu (IRXcross) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco, obtidas de 650 a 4000 cm^{-1} na resolução de 4 cm^{-1} .
- d) Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis) foi feita em equipamento UV-1900I Shimadzu na faixa de 0 a 1000 nm. Foram feitas leituras de 30 minutos, 1 hora e 24 horas de síntese para as NpAg formadas com o copolímero GC/PMMA.
- e) Análise do potencial eletrocinético: a análise do tamanho de partícula, índice de polidispersividade (PDI) e Potencial Zeta (PZ) foi realizada no instrumento Zetasizer Nano ZSP Malvern® em triplicata. O diâmetro aparente hidrodinâmico (d) e o potencial zeta (ζ) foram determinados por espalhamento dinâmico de luz (DLS).

4.6 Avaliação de atividade antimicrobiana

A atividade antibacteriana do polímero GC/PMMA, das NpAg e do AgNO_3 foi avaliada pelo método de determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra três linhagens bacterianas. As cepas *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 foram selecionadas. O ensaio foi realizado no Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia (BIOTEC) da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPa).

4.6.1 Cultivo das linhagens bacterianas

Vinte e quatro horas antes de realização dos experimentos, as bactérias foram cultivadas em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton (Kasvi™) em condições aeróbicas, em estufa bacteriológica a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$, por 24 horas. Após este período, e conforme as normas preconizadas pelo CLSI (2022), uma suspensão bacteriana em solução salina estéril (NaCl 0,85% p/v) foi preparada, a fim de obter-se um padrão de turbidez correspondente a 0,5 na escala de McFarland (1 a $2,0 \times 10^8$ UFC/ml). Esta suspensão foi estabelecida a partir de um padrão de absorbância entre 0,08 a 0,13, em Espectrofotômetro UV-visível (Shimadzu UV-1800), sob comprimento de onda de 625 nm. Uma vez padronizada, a suspensão obtida foi utilizada para a preparação dos inóculos bacterianos empregados na execução dos protocolos de determinação da CIM (CLSI, 2022).

4.6.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Bactericida Mínima (CBM)

O potencial antibacteriano dos compostos estudados foi avaliado por meio do método de determinação da CIM, através da técnica de microdiluição em caldo. O inóculo bacteriano previamente padronizado para a escala 0,5 de McFarland, foi diluído em caldo Mueller-Hinton (Kasvi™), obtendo-se uma concentração final 5×10^5 UFC/ml (CLSI, 2022). Utilizando uma microplaca de 96 poços, os compostos foram submetidos a uma diluição seriada de razão dois, com a atividade antibacteriana sendo analisada contra as três linhagens bacterianas/placa.

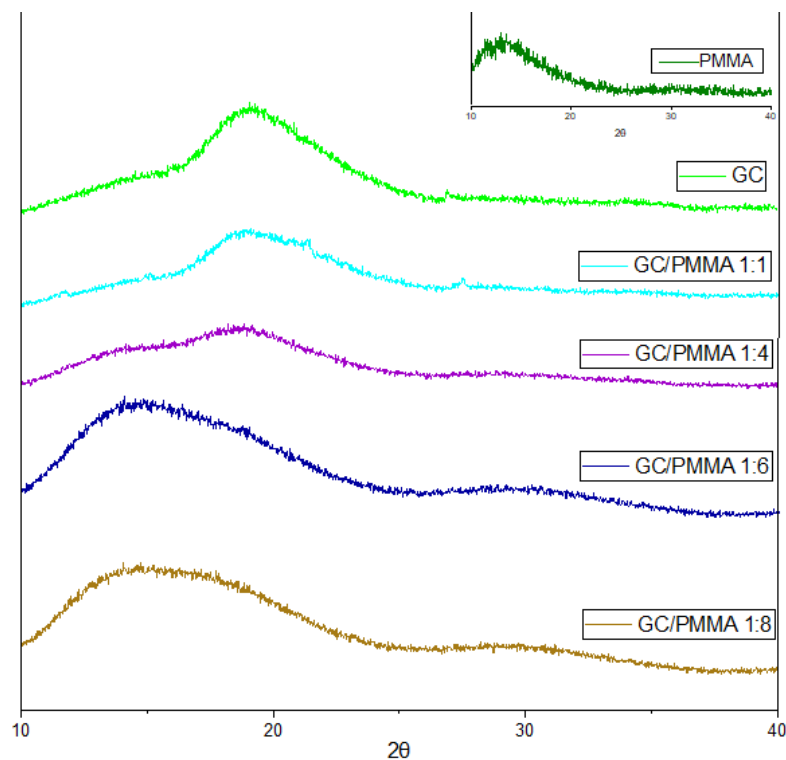
Para as nanopartículas e o AgNO_3 , as concentrações variaram entre 250-1,95 μM , realizando-se o ensaio conforme as normas do CLSI (2022), e algumas adaptações (Quelemes et al., 2013). Para o GC/PMMA, as concentrações variaram entre 0,5-0,003% do polímero. As placas foram mantidas em aerobiose em estufa bacteriológica a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$, durante 24 horas; e a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano foi definida como a CIM. Em seguida, após o período de incubação e definição da CIM, o conteúdo dos poços correspondentes às concentrações $\geq$ a CIM foram sub cultivados em placas de Petri com ágar Mueller-Hinton (Kasvi™), de modo a determinar a concentração bactericida mínima, e assim caracterizar os efeitos dos compostos estudados em bactericida e/ou bacteriostático.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização do polímero

5.1.1 Difratoimetria de Raios-X (DR-X)

Figura 10. Perfil cristalográfico de GC, do PMMA e GC/PMMA em diferentes proporções.

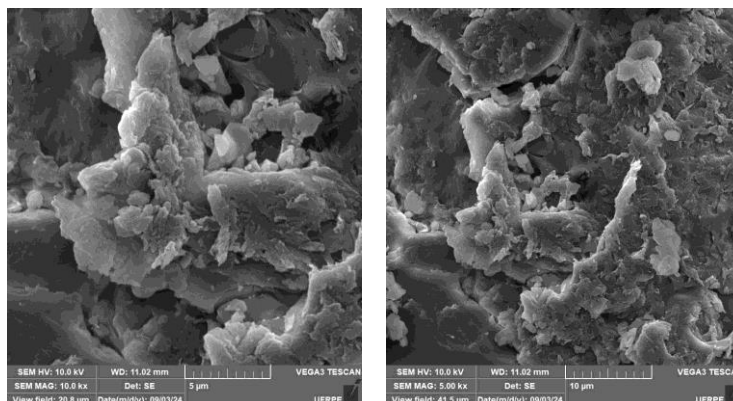


Fonte: O autor, 2024.

No DRX (Figura 10), foram observados picos indicativos de halo de amorfização em $2\theta = 10^\circ$ a 20° correspondendo ao PMMA amorfo, e para GC foi observado entre $2\theta = 20^\circ$ a 30° . Nos sistemas GC-PMMA, observou-se a manutenção dos sinais citados anteriormente, correspondendo à sobreposição das cadeias poliméricas do PMMA e da GC, mantendo a característica amorfa dos materiais.

5.1.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Figura 11. Microscopia Eletrônica de Varredura do polímero GC/PMMA.

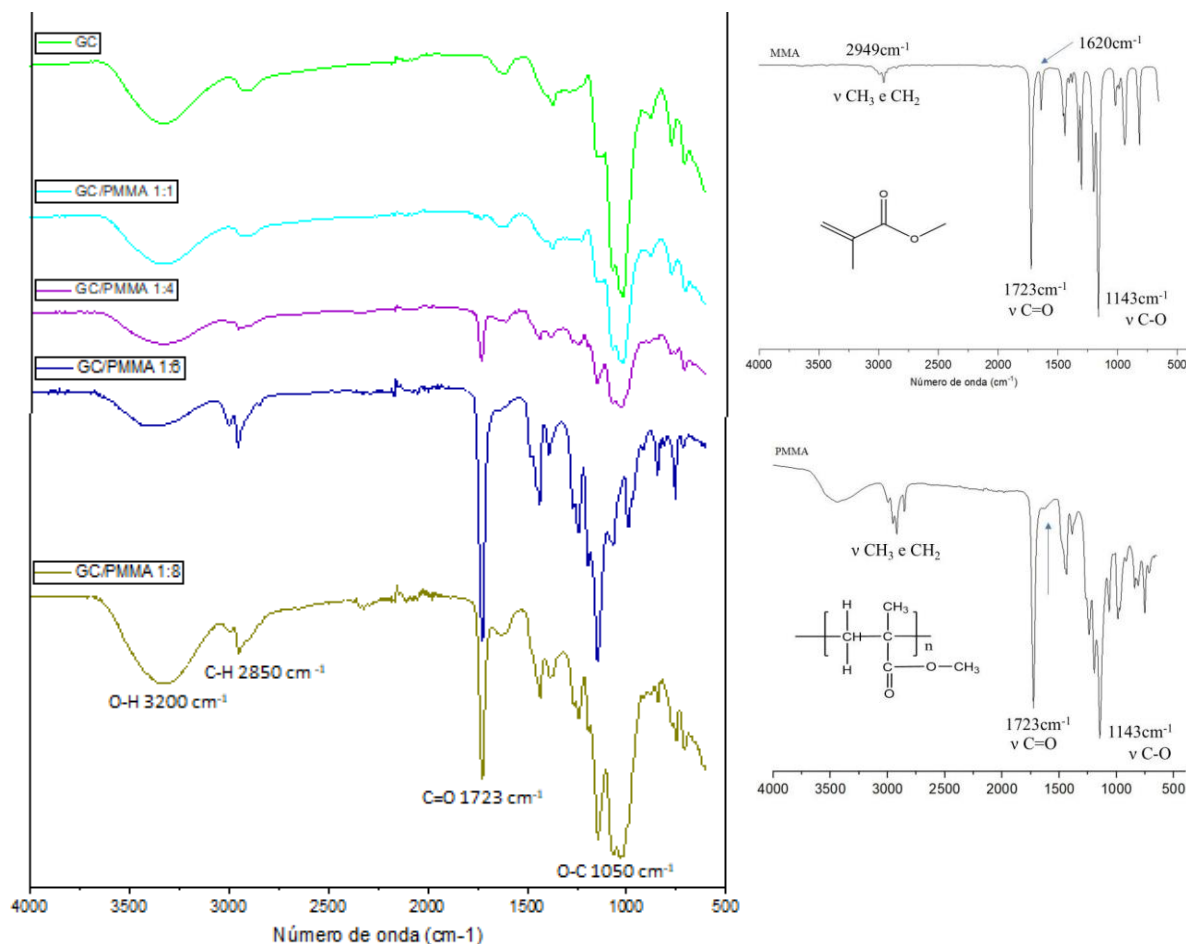


Fonte: O autor, 2024.

A morfologia do polímero amorfo GC/PMMA é avaliada pela MEV (Figura 11), na qual observa-se uma superfície heterogênea, rugosa e irregular.

5.1.3 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Figura 12. Espectro de infravermelho dos polímeros e materiais isolados.



Fonte: o autor, 2024.

No espectro de infravermelho convém distinguir os sinais característicos de cada polímero, a fim de identificar sinais de absorção que são típicos de cada uma das estruturas empregadas, tanto em sua forma de monômero (MMA) como na de polímero (PMMA).

A formação de PMMA a partir do MMA no FTIR (Figura 12) é evidenciada pelo desaparecimento das bandas de insaturação de carbonos sp² do MMA, já que, no polímero, ocorre perda da insaturação devido às sucessivas reações de adição que formam a cadeia polimérica. No MMA, sinais específicos de insaturação entre carbonos sp² incluem o pequeno sinal de estiramento em 1620 cm⁻¹. Outro sinal característico do MMA, embora de menor importância na determinação da ocorrência de polimerização, é o estiramento da ligação entre

carbono insaturado e hidrogênio, visto no sinal em 2950 cm^{-1} (Huszank, Szilágyi, Szoboszlai & Szikszai, 2019). Para o PMMA, há o “sinal de ausência” em 1620 cm^{-1} , o principal indicativo de polimerização, como já descrito, e observam-se ainda as novas ligações saturadas formadas, como a ligação entre carbono saturado e hidrogênio em 2850 cm^{-1} (Solomons, T.W.B, Fryle, C.B, 2011).

A Figura 12 também mostra o espectro correspondente a GC e ao copolímero GC/PMMA nas proporções 1:1, 1:4, 1:6 e 1:8. Dentre as funções orgânicas mais repetitivas da estrutura destaca-se a hidroxila e a ligação glicosídica e metoxila. No espectro, a hidroxila é vista em 3200 cm^{-1} , enquanto que a ligação glicosídica é vista em sinal de estiramento entre 1050 cm^{-1} (Oliveira et al., 2023).

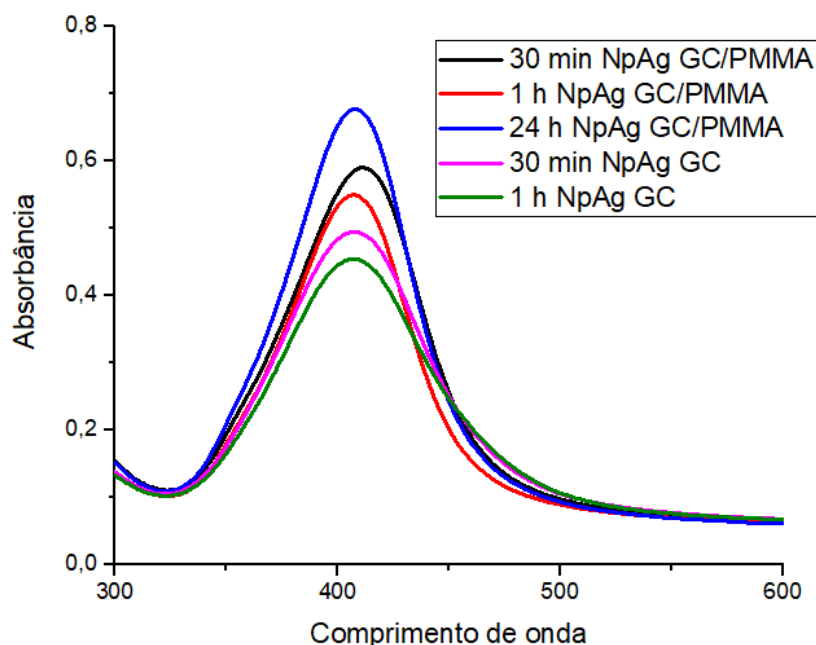
A proporção 1:4 é a primeira em que podem ser notados os dois sinais mais significativos dos materiais isolados: o estiramento O-H em 3200 cm^{-1} , característico da GC, e o estiramento C=O de carbonila de éster em 1723 cm^{-1} , característica do PMMA. Também podem ser observados a ligação metoxila e glicosídica em 1000 cm^{-1} . Sabe-se que a estrutura da GC é escassa em insaturações, então as bandas correspondentes às ligações entre carbonos e entre carbonos e hidrogênio são referentes a hibridização sp^3 . Assim, são vistos sinais discretos de estiramento em 2850 cm^{-1} (Solomons, T.W.B, Fryle, C.B, 2011).

A partir dos espectros para as proporções é possível deduzir uma melhor formação de polímero na proporção de 1:6 que na proporção de 1:4 devido ao fato de que a transmitância da banda aguda de carbonila de éster na proporção 1:6 apresenta sinais de transmitância mais agudos e bem formados. Já o sistema 1:8 demonstra similaridade com o sistema 1:4 em vários aspectos: o estiramento de ligação metoxila em 1050 cm^{-1} , a menor transmitância do sinal de carbonila de éster em 1723 cm^{-1} a maior largura da banda de hidroxila em 3200 cm^{-1} . A proporção 1:1 foi considerada como a menos adequada, pois após a polimerização não há aparecimento de estiramento C=O em 1723 cm^{-1} , tornando-se difícil afirmar quanto à presença do PMMA. Por outro lado, por apresentar sinais mais bem definidos no FTIR, a proporção 1:6 (m/m) foi selecionada para a biossíntese das NpAg e as caracterizações seguintes.

5.2 Caracterização das nanopartículas de prata

5.2.1 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

Figura 13. Espectro de UV-Vis das NpAg.



Fonte: o autor, 2024.

As NpAg foram preparadas a partir da proporção 1:6 (m/m). O espectro de UV-Vis visto na Figura 13 evidencia a banda característica de RPS entre 400 e 430 nm, comprovando a formação das NpAg (Qiu et al., 2023). Além disso, a ausência de absorção significativa na região entre 450 e 800 nm permite inferir que as NP estão bem dispersas e ocorre pouca agregação (Chen, Wang, Zhang & Li, 2008). O comprimento de onda de absorção na faixa entre 400 e 430 nm e o pico de absorção em 410 nm permite ainda sugerir que as NP formadas são pequenas com formato esférico (Tilaki, Irajizad & Mahdavi, 2006; Mukherji, Bharti, Shukla & Mukherji, 2017; Araruna et al., 2020).

A estimativa do tamanho das NP pelo UV é possível porque a localização exata da banda de RPS depende do tamanho das partículas (Pal, Agarwal & Ghosh, 2023), sabendo-se que a formação de NP menores é facilitada pela elevação da temperatura para a faixa entre 60 e 80°C durante a síntese (Biscari et al., 2024). Esse resultado está de acordo com o observado na literatura, pois o tamanho das NpAg tende a ser inversamente proporcional à velocidade de

redução dos cátions Ag^+ para sua forma metálica (Ider et al., 2017), sendo que a GC é um forte agente estabilizante, mas um fraco agente redutor de cátions Ag^+ (Oliveira et al., 2020).

O mecanismo de formação das NP deve ser a redução dos cátions Ag^+ pelo ataque do par eletrônico das hidroxilas da GC. Esse mecanismo é o mesmo para estruturas químicas semelhantes à GC, como a goma arábica e a goma guar. Com base em resultados de FTIR discutidos a seguir, observamos que as carbonilas do PMMA, inserido no sistema polimérico juntamente com a GC, estão igualmente envolvidas na síntese. Além disso, a GC e o PMMA, conjuntamente, formam uma matriz que ajuda a estabilizar as nanopartículas (Zahran, Khalifa, Zahran & Azzem, 2021; Pal, Agarwal & Ghosh, 2023).

Estudos que utilizam a GC *in natura* e modificada para a formação de NP de prata demonstram muitas vezes o mesmo padrão para a banda de RPS, entre 400 e 430 nm aproximadamente (Oliveira et al., 2019; 2020). Dois fatores que influenciam na síntese são a variação na concentração do agente redutor e oscilações no pH, caso o agente redutor seja sensível. A GC apresenta grupos carboxila ionizáveis e o aumento da concentração de hidroxilas no meio, causado pela elevação do pH para 11, conforme descrito na metodologia, favorece a redução de cátions Ag^+ (Araruna et al., 2020).

5.2.2 Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) e Potencial Zeta (PZ)

Tabela 2. Resultados de tamanho de partícula e potencial zeta.

NpAgGC/PMMA	Média	Desvio padrão
Diâmetro Hidrodinâmico (nm)	35,17	2,662
Polidispersividade (PDI)	0,318	0,092
Potencial Zeta (mV)	-36,2	3,034

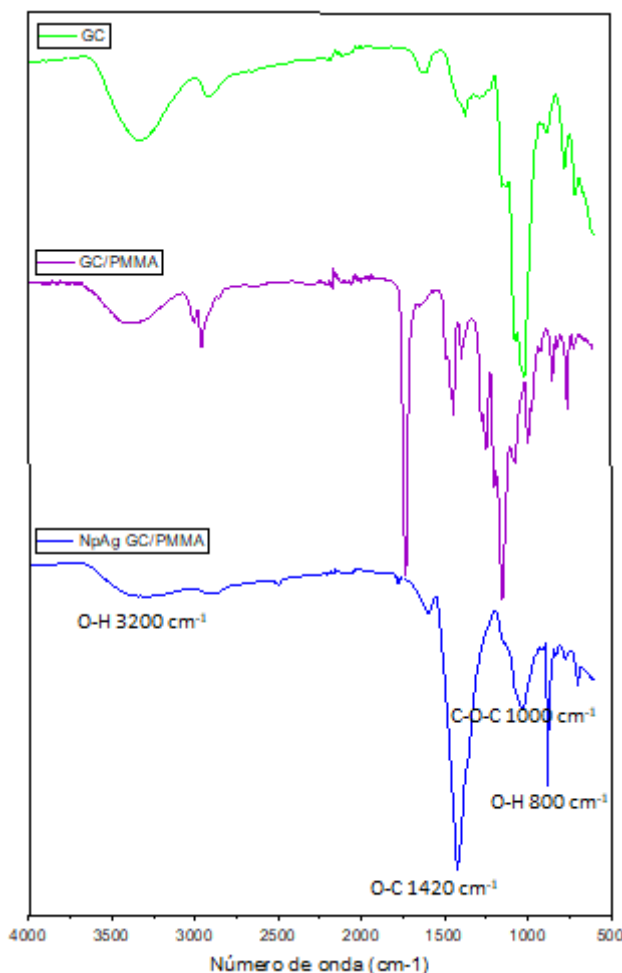
Fonte: o autor, 2024.

Em conjunto com o UV-Vis, os dados de DLS (Tabela 2) permitem avaliar a formação, tamanho e estabilidade coloidal relativa das Nps. A estabilidade coloidal foi avaliada pelo módulo do potencial zeta (PZ), enquanto que o tamanho hidrodinâmico e o índice de polidispersividade (PDI) foram avaliados pelo DLS. A média do PZ aponta uma carga de superfície negativa e alta estabilidade coloidal das NP pela repulsão gerada entre as cargas da prata reduzida. Contudo, é preciso um acompanhamento de médio a longo prazo para certificar esse resultado. O PDI indica boa dispersão das partículas no meio reacional, confirmando os dados indicados pelo UV. Os mecanismos de estabilização das NP incluem a repulsão eletrostática, como avaliado no potencial zeta, e o impedimento estérico causado pelas cadeias poliméricas da GC e do PMMA entrelaçadas, que impedem a agregação de partículas (Oliveira et al., 2019; Araruna et al., 2020).

Dados da literatura apontam que o tamanho e a nucleação das Nps são influenciados pela concentração de polímero usado como agente redutor e pelo pH (Abdel-Mohsen et al., 2014; Kim, Lee, Hwang & Lee, 2015, Araruna et al., 2020). Assim, a GC modificada, quando usada para a formação de NpAg, tende a formá-las menores e mais estáveis quando em pH 11, o que é justificado pelo aumento de concentração de hidroxilas no meio e ionização de hidroxilas e carboxilas na GC, favorecendo a redução de Ag^+ para Ag^0 (Oliveira et al., 2019).

5.2.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Figura 14. Espectro de infravermelho das NpAg.



Fonte: o autor, 2024

A banda de estiramento de ligação O-H é vista em 3200 cm^{-1} , porém com menor transmitância. Há uma queda notável na intensidade do sinal de estiramento O-H observado no espectro da GC para o espectro do polímero GC/PMMA e uma redução mais sutil quando comparamos GC/PMMA a NP. No espectro da NP, a redução na intensidade da banda indica estabilização das NPs e formação de interações não covalentes inter e intramoleculares das hidroxilas na solução polimérica com os cátions Ag^+ (Pal, Agarwal & Ghosh, 2022; Hudaya et al., 2024). Ou seja, as hidroxilas do sistema foram usadas para a redução dos cátions ou ainda formaram complexos de coordenação com os cátions Ag^+ (Araruna et al., 2020). Pode-se ainda identificar o estiramento de C-H de carbono sp^3 em 2950 cm^{-1} .

A ausência do sinal de carbonila em 1723 cm^{-1} é evidente. O desaparecimento do estiramento de carbonila no espectro da nanopartícula indica que as carbonilas do copolímero estão envolvidas na formação das NP assim como as hidroxilas (Oliveira et al., 2019). O mecanismo pelo qual isso se dá é o uso do par eletrônico do oxigênio carbonílico para redução dos cátions Ag^+ . Tanto as hidroxilas da GC como as carbonilas do PMMA são funções orgânicas nucleofílicas e que apresentam alta densidade eletrônica. A aproximação de um cátion metálico de prata, uma estrutura com baixa densidade eletrônica, favorece a redução dos átomos e o processo de nucleação. O consumo completo da carbonila do PMMA comparado à redução do sinal de OH pode indicar que as carbonilas do PMMA, no copolímero, são agentes redutores mais fortes do que as hidroxilas da GC. Isso está de acordo com o observado em literatura, pois a GC é um bom agente estabilizante, mas um fraco agente redutor (Oliveira et al., 2023). Esse achado indica que as Nps formadas com copolímero GC/PMMA são mais bem formadas que apenas com a GC.

Outros dois sinais são característicos da formação de NpAg: o primeiro é a ausência de sinal em 1250 cm^{-1} , que é indicativo de íon nitrato (NO_3^-). O íon nitrato existe na solução aquosa de AgNO_3 usada como fonte dos cátions Ag^+ . Durante a síntese, os cátions são reduzidos e sofrem nucleação para formação de NpAg. Após a formação das NpAg o íon nitrato não é mais detectado. (Moges & Goud, 2022; Ali et al., 2022).

No FTIR das NpAg também é notável uma tendência de deslocamento à esquerda do estiramento de ligação O-C, que é visto em 1420 cm^{-1} . É possível que esse sinal seja correspondente ao estiramento O-C um pouco deslocado devido a reação de polimerização (Ali et al., 2022; Oliveira et al., 2023).

Na zona abaixo de 1000 cm^{-1} nota-se dois sinais importantes: o estiramento de ligação metoxila C-O-C em 1000 cm^{-1} a deformação angular fora do plano da ligação O-H em 800 cm^{-1} (Solomons & Fryhle, 2017). A presença do sinal de estiramento C-O-C em 1000 cm^{-1} e a ausência do sinal O-CH₃ em 1200 cm^{-1} pode indicar que há, na nanopartícula, ligações glicosídicas mas poucas terminações metoxila (Bodas & Gangal, 2005). Isso pode ser um resultado do revestimento das terminações de cadeia da GC com o PMMA.

5.2.4 Avaliação de atividade antimicrobiana

Tabela 3. Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos compostos estudados. Os resultados são expressos em μM de prata para as NpAg e para o AgNO_3 e em porcentagem para o polímero GC/PMMA. NT= Não testado.

Linhagens bacterianas	GC/PMMA		NpAg GC/PMMA		AgNO_3	
	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	>0,5%	NT	250 μM	>250 μM	15,62 μM	31,25 μM
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>0,5%	NT	250 μM	>250 μM	62,5 μM	62,5 μM
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>0,5%	NT	62,5 μM	>250 μM	31,25 μM	62,5 μM

Fonte: o autor, 2024

A CIM de uma bactéria é a menor concentração capaz de inibir o crescimento de um inóculo bacteriano em um teste padrão, enquanto que a CBM é a menor concentração de antibiótico que mata o inóculo e pode ser determinado a partir de testes de CIM de diluição em caldo por subcultura em meio ágar sem antibióticos (French et al., 2006).

S. aureus e *E.coli* são duas das espécies bacterianas com maior importância etiológica em processos tóxicos e infecciosos humanos. *S. aureus*, um coco gram-positivo, gera infecções endógenas, como em infecções em pacientes imunocomprometidos, ou exógenas como no contato direto com objetos contaminados. Produz toxinas termoestáveis que podem permanecer no alimento mesmo após o cozimento. Dentre as intoxicações alimentares de origem bacteriana no mundo, cerca de 45% estão relacionadas a *S. aureus* (Bresolin et al., 2005; Vieira & Agostini, 2011);

A *E.coli*, um bacilo gram-negativo presente na microbiota intestinal de animais de sangue quente como o ser humano, está associada a infecções no trato urinário, sepse, meningites neonatais e gastroenterites (Prère & Fayet, 2005; Shelton et al., 2006; Cunha et al., 2006).

P. aeruginosa, também patogênica, é uma bactéria gram-negativa oportunista com morfologia de bastonete. Um de seus principais fatores de virulência é a capacidade de formar uma matriz extracelular adesiva com formação de biofilme, uma superfície viscosa na qual os microrganismos estão aderidos para se protegerem das condições ambientais desfavoráveis. Por isso, a formação de biofilme é também um mecanismo de resistência bacteriana (Kalishwaralal et al., 2010; Freire et al., 2018).

A escolha do método para os testes de atividade antimicrobiana seguiu o descrito por Quelemes (2013) onde o autor selecionou *S. aureus* e *E.coli* para comparar a eficácia relativa das NpAg produzidas com espécies gram-positivas e gram-negativas, respectivamente. Foi incrementada nesse trabalho uma cepa de *P. aeruginosa* para comparar a eficiência relativa das NpAg na inibição do crescimento de bactérias formadoras de biofilme.

O polímero GC/PMMA não apresentou nem atividade bacteriostática nem bactericida para as cepas testadas. Esses resultados estão de acordo com o reportado na literatura, conforme Araruna (2020) e Quelemes (2013).

A partir dos resultados obtidos foi possível observar que enquanto o polímero não apresentou atividade antibacteriana nas concentrações testadas, as AgNPs-GC-g-PMMA apresentaram uma CIM variando entre 62,5 e 250 μM de prata, e uma CBM superior a 250 μM de prata, caracterizando desta forma o efeito antibacteriano como bacteriostático. Observou-se CIM menor para a *P. aeruginosa*, fato importante devido a capacidade de formação de biofilme, importante mecanismo de resistência bacteriana.

A maior suscetibilidade das bactérias Gram-negativas às NpAg pode ser devida à rápida internalização das Nps através de suas finas paredes celulares, que são pobres em peptidoglicano, inativando e/ou alterando a estrutura da proteína, levando à morte celular. As bactérias Gram-positivas possuem parede celular contendo espessa camada de peptidoglicano, sendo mais difícil absorver NpAg no citoplasma, o que pode explicar a necessidade de uma maior concentração do agente para a ação antibacteriana (Venkatpurwar & Pokharkar, 2011).

Sabe-se que a atividade antibacteriana das NpAg ocorre pela interferência da prata na via bioenergética. Após serem internalizadas pela membrana graças ao seu pequeno tamanho, as partículas liberam cátions Ag^+ que interagem com o grupo sulfidril do aminoácido cisteína, interferindo no metabolismo energético através da inibição de enzimas envolvidas na cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria, bloqueando a síntese energética e inativando a célula bacteriana ao causar a precipitação de proteínas. Além disso, os cátions Ag^+ , que seguem sendo liberados a partir das nanopartículas internalizadas, podem formar espécies reativas de oxigênio

e estresse oxidativo causando disfunções e desorganização na estrutura do DNA, lipídeos e proteínas, eventualmente conduzindo a célula à morte (Thomas, Yallapu, Sreedhar & Bajpai, 2007; Marambio-Jones, Catalina & Hoek, 2010; Devi, Girigoswami, Siddharth & Girigoswami, 2022).

A funcionalidade dos polissacarídeos, como as gomas, trazem estabilidade para as Nps, que podem ser incorporadas em compósitos e a biossíntese, como já dito, permite a obtenção de sistemas mais biocompatíveis e menos tóxicos. Dentre os parâmetros que permitem o emprego de NpAg como sistemas de liberação controlada, a responsividade dos materiais isolados às variações de pH e a somatória entre a propriedade antimicrobiana intrínseca das NpAg com aquela que possui os antimicrobianos na mesma formulação pode ser uma associação útil no combate a infecções (Singh et al., 2024).

6 CONCLUSÃO

O perfil cristalográfico obtido e a microscopia confirmam que a estrutura da GC/PMMA é amorfa e o espectro de FTIR aponta o sucesso na formação do copolímero GC/PMMA. Para as NpAg, o espectro de UV-Vis ratifica a biossíntese pela banda de RPS observada e indica a formação de partículas pequenas, esféricas e bem dispersas. O FTIR confirma que a formação de Nps seguiu o mecanismo previsto através das hidroxilas da GC, mas também identificou o consumo completo de estiramento C=O, das carbonilas originadas do PMMA, indicando que essa função orgânica também foi utilizada na redução dos cátions Ag⁺, uma modificação e achado inéditos entre essas estruturas. O PZ e PDI indicam que as NpAg apresentam boa estabilidade coloidal relativa e dispersão, como previamente apontado pelo UV-Vis, embora seja preciso um acompanhamento por maior período de tempo para certificar esse achado. A avaliação de atividade antimicrobiana demonstra que as NpAg apresentam efeito antimicrobiano bacteriostático sobretudo para a cepa de *P. aeruginosa*, uma espécie gram-negativa. Desta forma, é possível concluir que os resultados discutidos apontam para a formação do copolímero GC/PMMA e que este é capaz de sintetizar Nps pequenas, homogêneas e bem dispersas pelos grupos funcionais hidroxila da GC e carbonila do PMMA em uma reação inédita para esses dois materiais. Além disso, o copolímero contribui na estabilização das Nps pelo impedimento estérico da cadeia polimérica, que impede a aproximação das Nps e as mantém em dispersão coloidal sem precipitação. A biossíntese é uma metodologia sustentável e capaz de substituir reagentes sintéticos convencionais usados na síntese de NpAg, em um esforço para reduzir sua toxicidade e manter a atividade antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

ABDEL-MOHSEN, A., RAHMAN ABDEL, R., FOU DA, M., VOJTOVA, L., UHROVA L., HASSAN A. DEYAB A., EL-SHAMY I., JANCAR J. Preparation, characterization and cytotoxicity of schizophyllan/silver nanoparticle composite, **Carbohydrate Polymers**, Volume 102, 2014, Pages 238-245, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.11.040>.

ABDIAN, N. et l., Preparation and characterization of chitosan/hydroxyapatite scaffolds containing mesoporous SiO₂-HA for drug delivery applications, **Materials Chemistry and Physics**, Volume 301, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127672>.

ABREU C., DE PAULA, H., SEABRA, V., FEITOSA J., SARMENTO B., DE PAULA, R., Synthesis and characterization of non-toxic and thermo-sensitive poly(N-isopropylacrylamide)-grafted cashew gum nanoparticles as a potential epirubicin delivery matrix, **Carbohydrate Polymers**, Volume 154, 2016, Pages 77-85, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.08.031>.

AHMAD M., SAEED, A. OSMAN A., ALI, E. ALASIRI S., BASEL A., ABDEL-WAHAB, ALQAHTANI A., PATHAK K., SAIKIA R., KAKOTI B., DAS A., Chitosan-based topical formulation integrated with green-synthesized silver nanoparticles utilizing Camellia sinensis leaf extracts: A promising approach for managing infected wounds, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 257, Part 1, 2024, 128573, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128573.7>

ARAÚJO, C., SANTANA, M., CAVALCANTE, A., NUNES, L., BERTOLINO, L., BRITO, C., BARRETO, H., EIRAS, C. Cashew-gum-based silver nanoparticles and palygorskite as green nanocomposites for antibacterial applications, **Materials Science and Engineering: C**, Volume 115, 2020, 110927, ISSN 0928-4931, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110927>.

ARAUJO, M. M. de ., & LONGO, P. L... Teste da ação antibacteriana in vitro de óleo essencial comercial de *Origanum vulgare* (orégano) diante das cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. **Arquivos Do Instituto Biológico**, 2016, 83. <https://doi.org/10.1590/1808-1657000702014>

AKBARZADEH A, REZAEI-SADABADY R, DAVARAN S. Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale Res. Lett.** 2013;8(1):102.

BETTS, J.W., HORNSEY M., LA RAGIONE R. Novel antibacterials: alternatives to traditional antibiotics. **Advances in microbial physiology**. Vol. 73. Academic Press, 2018. 123-169.

BEZERRA, J. OLIVEIRA A., LEÃO A., RIBEIRO F., BORBA E., HALLWASS F., SILVA T., SILVA D., ROLIM-NETO P., SILVA-FILHO E., SOARES M., SOBRINHO J. Cashew gum-based polyelectrolyte complex for oral insulin delivery, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Volume 100, 2024, 106015, ISSN 1773-2247, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106015>.

BHARATI, R. GANESH, S., HARINI, G., VATSALA K., ANUSHIKAA R., AVARIND S., ABINAYA S., SELVAMURUGAN N. Chitosan-based scaffolds as drug delivery systems in bone tissue engineering, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 222, Part A, 2022, Pages 132-153, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.058>.

BRANDÃO, M. JESUS, J., ARAÚJO A., CARVALHO J., PEIXOTO M., PLÁCIDO A., EATON P., KUCKELHAUS, S.,LIMA F., BATAGIN-NETO A., DA SILVA D., LEITE J., MONTAGNA E., Acetylated cashew-gum-based silver nanoparticles for the development of latent fingerprints on porous surfaces, **Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management**, Volume 14, 2020, 100383, ISSN 2215-1532, <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2020.100383>.

BRESOLIN, B.M.Z.; DALL'STELLA, J.K.; DA SILVA, S.E.F. Pesquisa sobre a bactéria *Staphylococcus aureus* na mucosa nasal e mãos de manipuladores de alimentos em Curitiba/Paraná/Brasil. *Estudos de Biologia* , v.27, n.59, p. 27-32, 2005.

BRUNA T. MALDONADO-BRAVO F., JARA P., CARO N. Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. **Int. J. Mol. Sci.** 2021, 22, 7202. <https://doi.org/10.3390/ijms22137202>

CALLISTER, W. D. J.; RETHWISCH, D. G. Ciência e engenharia de materiais: uma introdução, 8ª edição, Rio de Janeiro, RJ: São Paulo, SP, LTC - Livros Técnicos e Científicos, 2012.

CASTRO-MAYORGA J., FREITAS, F., REIS, M., PRIETO M., LAGARON J., Biosynthesis of silver nanoparticles and polyhydroxybutyrate nanocomposites of interest in antimicrobial applications, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 108, 2018, Pages 426-435, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.007>.

CHEN, Y., YAO F., MING K. WANG D. HU Y. LIU J. Polysaccharides from Traditional Chinese Medicines: Extraction, Purification, Modification, and Biological Activity. **Molecules** 2016, 21, 1705. <https://doi.org/10.3390/molecules21121705>

CHUGH, H., SOOD D., CHANDRA I., TOMAR V., DHAWAN G., CHANDRA R., Role of gold and silver nanoparticles in cancer nano-medicine. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, 2018, 46(sup1), 1210–1220. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1449118>

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA, 2022

COSTA S., RODRIGUES J., PAULA, R. Monitorização do Processo de Purificação de Gomas Naturais: Goma do Cajueiro." *Polímeros: Ciência e Tecnologia* 6.2 (2013): 4-4.

CUNHA, M.A. Métodos de detecção de microrganismos indicadores. Saúde & Ambiente em Revista Duque de Caxias , v.1, n.1, p.09-13, 2006.

CUNHA P.L.R., MACIEL J., SIERAKOWSKI M., PAULA R., FEITOSA J. Oxidation of cashew tree gum exudate polysaccharide with TEMPO reagent. **J Braz Chem Soc** [Internet]. 2007;18(1):85–92. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000100009>

DA SILVA, D. DE PAULA R., FEITOSA J. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum, **European Polymer Journal**, Volume 43, Issue 6, 2007, Pages 2620-2629, ISSN 0014-3057, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.03.041>.

DA SILVA, D. FEITOSA J., MACIEL J., PAULA H., PAULA R. Characterization of crosslinked cashew gum derivatives, **Carbohydrate Polymers**, Volume 66, Issu 1, 2006, Pages 16-26, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.02.021>.

DE PAULA, R., HEATLEY F., BUDD P. Characterization of Anacardium occidentale exudate polysaccharide. **Polymer International** 45.1 (1998): 27-35.

DEVASVARAN, K., ALALLAM, B., LEE, C., Yoke Keong Yong, Vuanghao Lim, Clinacanthus nutans crude polysaccharide extract as a green platform for microwave-assisted synthesis of silver nanoparticles: Optimization, characterization, and evaluation of bioactivities, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 278, Part 3, 2024, 134893, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134893>.

DEVENDRAPANDI, G., PADMANABAN, D., THANIKASALAM, R., PANNEERSELVAM, A., PALRAJ, R., RAJABATHAR J., RAJENDIRAN, N., BALU, R., OH, T. RAMASUNDARAN, S., Direct sunlight induced room temperature synthesis of anticancer and catalytic silver nanoparticles by shrimp shell waste derived chitosan,

International Journal of Biological Macromolecules, Volume 252, 2023, 126205, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126205>.

DEVI R., GIRIGOSWAMI A., SIDDHART M., GIRIGOSWAMI K. Applications of Gold and Silver Nanoparticles in Theranostics. **Appl Biochem Biotechnol**. 2022 Sep;194(9):4187-4219.2022, doi: 10.1007/s12010-022-03963-z.

DE LA ROSA, G., Functionalized Platinum Nanoparticles with Biomedical Applications. **Int. J. Mol. Sci.** 2022, 23, 9404. <https://doi.org/10.3390/ijms23169404>

DEY, P. BAL T., GUPTA R., Fabrication and invitro evaluation of electrospun gum ghatti-polyvinyl alcohol polymeric blend green nanofibre mat (GG-PVA NFM) as a novel material for polymeric scaffolds in wound healing, **Polymer Testing**, Volume 91, 2020, 106826, <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2020.106826>.

DIAS S., NOGUEIRA S., DOURADO F., GUIMARÃES M., PITOMBEIRA N., GOBBO G., PRIMO F., DE PAULA R., FEITOSA J., TEDESCO A., NUNES L., LEITE J., DA SILVA, D., Acetylated cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethylamine, **Carbohydrate Polymers**, Volume 143, 2016, Pages 254-261, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.004>.

DUVAL-TERRIÉ, C.; LEBRUN, L.; Polymerization and Characterization of PMMA. Polymer Chemistry Laboratory Experiments for Undergraduate Student; **Journal of Chemical Education**, 2006, American Chemical Society, <https://doi.org/10.1021/ed083p443>

ELAKKIYA, K; BARGAVI, P; BALAKUMAR, S, 3D interconnected porous PMMA scaffold integrating with advanced nanostructured CaP-based biomaterials for rapid bone repair and regeneration, **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, Volume 147, 2023, 106106, ISSN 1751-6161, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.106106>.

FAN, Y., LIU, Y., WU, Y., DAI, F., YUAN, M., WANG, F., BAI, Y., Hongbing DENG, H., Natural polysaccharides based self-assembled nanoparticles for biomedical applications – A review, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 192, 2021, Pages 1240-1255, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.074>.

FARJADIAN F., GHASEMI, A., GOHARI, O., ROOINTAN, A., KARIMI, M., HAMBLIN, M. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. **Nanomedicine (Lond)**. 2019 Jan;14(1):93-126. doi: 10.2217/nnm-2018-0120.

FERREIRA, C. RAMOS, E., ARAUJO, L., SOUZA, L., FEITOSA J., CUNHA, A., OLIVEIRA, M., MANO, J., MACIEL, J. Synthesis and characterization of scaffolds produced under mild conditions based on oxidized cashew gums and carboxyethyl chitosan, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 176, 2021, Pages 26-36, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.178>.

FEIZI H., MOLLANIA N., MOLLANIA H., MOLLANIA F., Methanolic extract of *Arctium lappa* and *Eryngium billardieri*: Anti diabetic, antibacterial, anticancer and silver nanoparticles biosynthesis evaluation, **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, Volume 57, 2024, 103079, ISSN 1878-8181, <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2024.103079>.

FREIRE, N. B.; PIRES, L.; OLIVEIRA, H.; COSTA, M. Atividade antimicrobiana e antibiofilme de nanopartículas de prata sobre isolados de *Aeromonas* spp. obtidos de organismos aquáticos. **Pesq. Vet. Bras.** 38(2):244-249, fevereiro 2018 DOI: 10.1590/1678-5150-PVB-4805

FURTADO, R. F., RIBEIRO, F. W. M., MENDES, L. G., MARIANO, A. C. M., ALVES, C. R., BASTOS, M. do S. R., COSTA, J. M. C. d "Modificação química de goma de cajueiro: novas características e potencialidades de aplicações." (2013).

GUILHERME M, REIS A., TAKAHASHI S., RUBIRA A, FEITOSA J., MUNIZ E., Synthesis of a novel superabsorbent hydrogel by copolymerization of acrylamide and cashew gum modified with glycidyl methacrylate, **Carbohydrate Polymers**, Volume 61, Issue 4, 2005, Pages 464-471, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.06.017>.

HASHIMOTO, M. YAMAGUCHI S., SASAKI J., KAWAI K., KAWAKAMI H., IWASAKI Y., IMAZATO S. Inhibition of matrix metalloproteinases and toxicity of gold and platinum nanoparticles in L929 fibroblast cells. **Eur. J. Oral. Sci.** **2016**, *124*, 68–74.

HEUER-JUNGEMANN, A., FELIU, N., BAKAIMI, Y., HAMALY, M., ALKILANY, A., CHAKRABORTY, I., MASOOD, A., CASULA., M., KOSTOPOULOU, A., OH, E., SUSUMU, K., STEWART, M., MEDINTZ, I., STRATAKIS, E., PARAK, W., KANARAS, A. The Role of Ligands in the Chemical Synthesis and Applications of Inorganic Nanoparticles, 2019, **Chemical Reviews**, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00733

HUDAYA, I., SITUMORANG, V., HARDIANTO, F., PUTRA, E., SATRIA, D., HERTRIANI, T., HARTATI, R., SEPTAMA, W., Biofabrication of silver nanoparticles using *Artocarpus heterophyllus* leaves extract: Characterization and evaluation of its antibacterial, antibiofilm, and antioxidant activities, **Journal of Crystal Growth**, Volume 644, 2024, 127827, ISSN 0022-0248, <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2024.127827>.

IDER M. ABDERRAFI K., EDDABHI A., OUASKIT S., KASSIBA A. Silver metallic nanoparticles with surface plasmon resonance: synthesis and characterizations. **Journal of Cluster Science** 28 (2017): 1051-1069.

JUNGHANNS J-UA, MULLER RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. **Int. J. Nanomed.** **2008**;3(3):295.

KADIM, A. M. ABDULKAREEM A., ALRUBAIE A., ABASS K., Formation of PVA-PMMA-PAAm blend with various content of dextrin for drug delivery application, **Materials**

Today: Proceedings, Volume 80, Part 3, 2023, Pages 2474-2479, ISSN 2214-7853, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.06.391>.

KADIM, A., ABDULKAREEM, A., ALRUBAIE, A., ABASS, K., Formation of PVA-PMMA-PAAm blend with various content of dextrin for drug delivery application, **Materials Today: Proceedings**, Volume 80, Part 3, 2023, Pages 2474-2479, ISSN 2214-7853, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.06.391>.

KALISHWARALAL, K., KANTH, S., PANDIAN, S., DEEPAK, V., GURUNATHAN, S. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*, **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, Volume 79, Issue 2, 2010, Pages 340-344, ISSN 0927-7765, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.04.014>.

KANDULA, S., SINGH P., KAUR, G., TIWARI, A. Trends in smart drug delivery systems for targeting cancer cells, **Materials Science and Engineering: B**, Volume 297, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2023.116816>.

KARIMI, M., GHASEMI, A., MIRKIANI, S., MOOSAVI, M., HAMBLIN M. *Carbon Nanotubes: Properties and Classification*. **Morgan & Claypool Publishers**; CA, USA: 2017.

KIM, S.T. LEE, Y., HWANG Y., LEE S. Study on aggregation behavior of Cytochrome C–conjugated silver nanoparticles using asymmetrical flow field-flow fractionation, **Talanta**, Volume 132, 2015, Pages 939-944, ISSN 0039-9140, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.05.060>.

K. MEERA, M.T. RAMESAN, Tailoring the performance of boehmite nanoparticles reinforced carboxymethyl chitosan/cashew gum blend nanocomposites via green synthesis, **Polymer**, Volume 268, 2023, 125706, ISSN 0032-3861, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2023.125706>.

KOYYADA, A. ORSU, P. Natural gum polysaccharides as efficient tissue engineering and drug delivery biopolymers, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Volume 63, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102431>.

LEÃO, D. Nanopartículas gastrorresistentes de hidróxidos duplos lamelares e glibenclamida: da síntese monitorada por NIR à nanotoxicidade em modelo animal diabético. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.

LEE, S.H.; JUN, B.-H. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. **Int. J. Mol. Sci.** **2019**, *20*, 865. <https://doi.org/10.3390/ijms20040865>

LEIN J., LIMA V., FEIRA, J., CAMASSOLA M., BRANDALISE R., FORTE, M. Preparation of cashew gum-based flocculants by microwave- and ultrasound-assisted methods, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 107, Part B, 2018, Pages 1550-1558, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.09.118>.

LI, Z., SHI J., YI W., LI Y., LIU W., XU R., WANG S., CHEN L., YE X., ZHANG X., WEI X. Development of modified PMMA cement in spine surgery, **Engineered Regeneration**, Volume 4, Issue 4, 2023, Pages 375-386, ISSN 2666-1381, <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2023.06.001>.

LIMA, I., MORENO L., DIAS S., SILVA, D., OLIVEIRA A., SOARES, L., SOUZA, R., DITZ, D., ROLIM, H., NUNES, L. Acetylated cashew gum nanoparticles for mesalazine delivery, **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, Volume 5, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2022.100265>.

LIU, J., WILLFOR, S., XU, C., A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications, **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, Volume 5, Issue 1, 2015, Pages 31-61, ISSN 2212-6198, <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2014.12.001>.

MAADANI, A. DAVOODIAN, F. SALAHINEJAD, E. Effects of PLGA coating on biological and mechanical behaviors of tissue engineering scaffolds, **Progress in Organic Coatings**, Volume 176, 2023, 107406, <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107406>.

MAKADIA, H. SIEGEL, S. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. **Polymers** **2011**, 3, <https://doi.org/10.3390/polym3031377>

MARAMBIO-JONES, C; HOEK E. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment." **Journal of nanoparticle research** 12 (2010): 1531-1551.

MEHER, A., TANDI, A., MOHARANA, A., CHAKROBORTY, S., MOHAPATRA, S., MONDAL, A., DEY, S., Silver nanoparticle for biomedical applications: A review, **Hybrid Advances**, Volume 6, 2024, 100184, ISSN 2773-207X, <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100184>.

MISHRA, A., KUMAR R., MISHRA, J., DUTTA, K., AHLAWAT, P., KUMAR, A., DHANASEKARAN, S., GUPTA, A., SINHA, S., BISHI, D., GUPTA, P., NAYAK, S. Strategies facilitating the permeation of nanoparticles through blood-brain barrier: An insight towards the development of brain-targeted drug delivery system, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Volume 86, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104694>.

MOAD G., RIZZARDO E., THANG S. Toward Living Radical Polymerization, 2008, **Accounts of Chemical Research**, American Chemical Society, <https://doi.org/10.1021/ar800075n>

MOGES, A., GOUD, V., Optimization, characterization, and evaluation of antioxidant and antibacterial activities of silver nanoparticles synthesized from Hippophae salicifolia D. Don, **Inorganic Chemistry Communications**, Volume 146, 2022, 110086, ISSN 1387-7003, <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2022.110086>.

MOHAMMADI H. ABEDI A., AKBARZADEH A., MOKHTARI M., EBRAHIMI S., MEHRABI M., JAVADIAN S., CHIANI M. Evaluation of synthesized platinum nanoparticles on the MCF-7 and HepG-2 cancer cell lines. **Int. Nano Lett.** **2013**, 3, 28.

MOHAMMADI, R. Preparation of pH-responsive magnetic nanocomposite hydrogels based on k-carrageenan/chitosan/silver nanoparticles: Antibacterial carrier for potential targeted anticancer drug delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 246, 2023, 125546, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125546>.

MONDAL, A., MAITY, S., MONDAL, A., MONDAL, N. Antibacterial, antibiofilm and larvicidal activity of silver nanoparticles synthesized from spider silk protein, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 258, Part 1, 2024, 128775, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128775>.

MOTHÉ, C., OLIVEIRA, N., FREITAS, J., MOTHÉ, M. Cashew Tree Gum: A Scientific and Technological Review, **International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology**, Volume 2, Issue 2, 2017 <http://dx.doi.org/10.22161/ijeab/2.2.14>.

MUKHERJI., BHARTI, S., SHUKLA, G. MUKHERJI S. Synthesis and characterization of size- and shape-controlled silver nanoparticles, **Physical Sciences Reviews**, vol. 4, no. 1, 2019, pp. 20170082. <https://doi.org/10.1515/psr-2017-0082>

NAKAMURA, S. Synthesis and Application of Silver Nanoparticles (Ag NPs) for the Prevention of Infection in Healthcare Workers. **Int. J. Mol. Sci.** 2019, 20, 3620. <https://doi.org/10.3390/ijms20153620>

NAQVI S., ISLAM S., KUMAR A., PATIL C., KUMAR A., AHMAD A., Enhanced anti-cancer potency of sustainably synthesized anisotropic silver nanoparticles as compared with L-

asparaginase, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 263, Part 1, 2024, 130238, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130238>.

NATAN, M.; BANIN, E. From Nano to Micro: Using nanotechnology to combat microorganisms and their multidrug resistance. **FEMS Microbiol. Rev.** **2017**, *41*, 302–322.

NESVADBA, P. Radical Polymerization in Industry, 2012, <https://doi.org/10.1002/9781119953678.rad080>

NETO E. MACIEL J., CUNHA P., DE PAULA R., FEITOSA J., "Preparation and characterization of a chemically sulfated cashew gum polysaccharide." **Journal of the Brazilian Chemical Society** 22 (2011): 1953-1960.

NISHANTI R.; MALATHI, S.; JOHN PAUL, S.; PALANI, P. Green synthesis and characterization of bioinspired silver, gold and platinum nanoparticles and evaluation of their synergistic antibacterial activity after combining with different classes of antibiotics. **Mater. Sci. Eng. C** **2019**, *96*, 693–707.

OLIVEIRA, A., ARAUJO, A., QUELEMES P., NADVORNY D., SOBRINHO J., LEITE J., SILVA-FILHO E., SILVA D. Solvent-free production of phthalated cashew gum for green synthesis of antimicrobial silver nanoparticles, **Carbohydrate Polymers**, Volume 213, 2019, Pages 176-183, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.02.033>.

OLIVEIRA, A., SILVA, E., OLIVEIRA, T., RIBEIRO F., NADVORNY, D., OLIVEIRA J., BORREGO-SANZHEZ, A., RODRIGUES K., SILVA, M., ROLIM-NETO, P., VISERAS C., SILVA-FILHO E., SILVA, D., CHAVES, L., SOARES, M., SOBRINHO, J. pH-responsive phthalate cashew gum nanoparticles for improving drugs delivery and anti-Trypanosoma cruzi efficacy, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 230, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123272>.

OLIVEIRA A.C.J., CHAVES, L.L., RIBEIRO, F.O.S., DE LIMA, L.R.M., OLIVEIRA, T.C., GARCÍA-VILLEN, F., VISERAS, C., DE PAULA, P.R.C.M., ROLIM-NETO, P.J., HALLWAS, F., SILVA-FILHO, E.C., DURCILENE, S, M.F.L. Microwave-initiated rapid synthesis of phthalated cashew gum for drug delivery systems, **Carbohydrate Polymers**, Volume 254, 2021, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117226>.

PAL, N., AGARWAL M. & GOSH A., Green synthesis of silver nanoparticles using polysaccharide-based guar gum, *Materials Today: Proceedings*, Volume 76, Part 1, 2023, Pages 212-218, ISSN 2214-7853, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.01.048>.

PORTO, B.C., AUGUSTO, P.E.D. & CRISTIANINI, M. A Comparative Study Between Technological Properties of Cashew Tree Gum and Arabic Gum. **Journal of Polymers and the Environment** 23, 392–399 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10924-014-0698-z>

PRAJAPATI, V., JANI, G., MORADIYA, N., RANDERIA, N. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms, **Carbohydrate Polymers**, Volume 92, Issue 2, 2013, Pages 1685-1699, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.11.021>.

PRÈRE, M.F.; FAYET, O. A new genetic test for the rapid identification of shigatoxins producing (STEC), enteropathogenic (EPEC) *E. coli* isolates from children. **Pathologie Biologie**, Paris, v.53, p.466-469, 2005.

QUELEMES, P.V.; ARARUNA, F.B.; DE FARIA, B.E.F.; KUCKELHAUS, S.A.S.; DA SILVA, D.A.; MENDONÇA, R.Z.; EIRAS, C.; SOARES, M.J.; LEITE, J.R.S.A. Development and Antibacterial Activity of Cashew Gum-Based Silver Nanoparticles. **Int. J. Mol. Sci.** 2013, 14, 4969-4981. <https://doi.org/10.3390/ijms14034969>

QIU F., LU H., WANG X., YANG Y., DING M., et al., Evaluation of the nephroprotective properties of silver nanoparticles green-mediated by arabic gum on the lipopolysaccharide-

induced acute kidney injury, **Inorganic Chemistry Communications**, Volume 155, 2023, 111043, ISSN 1387-7003, <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.111043>.

RAJAWAT, S., KOUTU, V., SAHA, S., MALIK, S. Biopolymers as silver nanoparticle carriers for targeted drug delivery, **Materials Today: Proceedings**, 2023, ISSN 2214-7853, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.12.226>.

RAJORA, A. BAL, T. Evaluation of cashew gum-polyvinyl alcohol (CG-PVA) electrospun nanofiber mat for scarless wound healing in a murine model, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 240, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124417>.

RIBEIRO, A., SOUZA, F., BEZERRA, J., OLIVEIRA, C., NADVORNY, D., SOARES, M., NUNES, L., SILVA-FILHO, F. VEIGA, F., SOBRINHO, J. Gums' based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives, **Carbohydrate Polymers**, Volume 147, 2016, Pages 188-200, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.042>.

ROCHA, L. SOUZA, R., SANTOS, M., NETO, N., SOARES, L., ALVES, F., CARVALHO, M., OSAJIMA, J., SILVA-FILHO, E. Development of a new biomaterial based on cashew tree gum (*Anacardium occidentale* L.) enriched with hydroxyapatite and evaluation of cytotoxicity in adipose-derived stem cell cultures, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 242, Part 2, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124864>.

ROSTAMI H., KHOSRAVI, F. MOHSENI, M., ROSTAMI A., Biosynthesis of Ag nanoparticles using isolated bacteria from contaminated sites and its application as an efficient catalyst for hydrazine electrooxidation, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 107, Part A, 2018, Pages 343-348, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.179>.

SAHU, T., RATRE, Y., CHAUHAN, S., BHASKAR, L. NAIR, M., VERMA, H. Nanotechnology based drug delivery system: Current strategies and emerging therapeutic potential for medical science, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Volume 63, 2021, 102487, ISSN 1773-2247, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102487>.

SATHISHKUMAR, M., SNEHA K., YUN Y. Immobilization of silver nanoparticles synthesized using Curcuma longa tuber powder and extract on cotton cloth for bactericidal activity, **Bioresource Technology**, Volume 101, Issue 20, 2010, Pages 7958-7965, ISSN 0960-8524, <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.05.051>.

SHELTON, D.R.; KARNS, J.S.; HIGGINS, J.A.; VAN KESSEL, J.A.S.; PERDUE, M.L.; BELT, K.T.; RUSSELL-ANELLI, J.; DEBROY, C. Impact of microbial diversity on rapid detection of enterohemorrhagic Escherichia coli in surface waters. **FEMS Microbiology Letters** , v.261, p.95-101, 2006.

SILVA D., DE PAULA, R., FEITOSA, J. DE BRITO, A., MACIEL J., PAULA H., Carboxymethylation of cashew tree exudate polysaccharide, **Carbohydrate Polymers**, Volume 58, Issue 2, 2004, Pages 163-171, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2004.06.034>.

SILVA D., DE PAULA, R., FEITOSA, J. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum, **European Polymer Journal**, Volume 43, Issue 6, 2007, Pages 2620-2629, ISSN 0014-3057, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.03.041>.

SILVA D., PAULA, H. R., FEITOSA, J. DE PAULA R., Synthesis and characterization of cashew gum/acrylic acid nanoparticles, **Materials Science and Engineering: C**, Volume 29, Issue 2, 2009, Pages 437-441, ISSN 0928-4931, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.08.029>.

SINGH, B., DHIMAN, A., KUMAR, S., Designing silver nanoparticles impregnated acacia and tragacanth gum based copolymeric hydrogels for drug delivery applications, **Results in Surfaces and Interfaces**, Volume 16, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.rsurfi.2024.100256>.

SOLOMONS, T. W. Graham. **Química orgânica**. 10ª edição, Rio de Janeiro, RJ: São Paulo, SP, LTC - Livros Técnicos e Científicos, 2017

SONG J.Y., JANG H.K., KIM, B.S. Biological synthesis of gold nanoparticles using Magnolia kobus and Diopyros kaki leaf extracts, **Process Biochemistry**, Volume 44, Issue 10, 2009, Pages 1133-1138, ISSN 1359-5113, <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.06.005>.

SOOD, A. GUPTA, A. AGRAWAL, G. Recent advances in polysaccharides based biomaterials for drug delivery and tissue engineering applications, **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, Volume 2, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2021.100067>.

SUN L, DENG X, YANG X., Co-delivery of doxorubicin and curcumin by polymeric micelles for improving antitumor efficacy on breast carcinoma. **RSC Adv.** 2014;4(87):46737–46750.

TEODORESCU, M. BERCEA, M. MORARIU, S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges, **Biotechnology Advances**, Volume 37, Issue 1, 2019, Pages 109-131, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.008>.

THOMAS V., YALLAPU M., SREEDHAR B., BAJPAI S. Versatile strategy to fabricate hydrogel–silver nanocomposites and investigation of their antimicrobial activity. **Journal Colloid and Interface Science**, 2007, 315(1), 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2007.06.068>

TIAN, B. HUA, S. LIU, J. Cyclodextrin-based delivery systems for chemotherapeutic anticancer drugs: A review, **Carbohydrate Polymers**, Volume 232, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115805>.

TSUJI, GOMI S., MAEDA Y., MATSUNAGA M., HIKINO S., , UTO K., TSUJI T., KAWAZUMI, H. Rapid Transformation from Spherical Nanoparticles, Nanorods, Cubes, or Bipyramids to Triangular Prisms of Silver with PVP, Citrate, and H₂O₂ **American Chemical Society** 0743-7463 <https://doi.org/10.1021/la3001027>

TUDU, M. SAMANTA, A. Natural polysaccharides: Chemical properties and application in pharmaceutical formulations, **European Polymer Journal**, Volume 184, 2023, 111801, ISSN 0014-3057, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111801>.

UF A., YOUNAS, M., NAZIR, A., HASSAN, F., IQBAL, M., HAMZA, B., MUKHTAR S., , KHALID, A., ISHFAQ, A., Biosynthesis and characterization of silver nanoparticles using strawberry seed extract and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities, **Journal of Saudi Chemical Society**, Volume 26, Issue 6, 2022, 101558, ISSN 1319-6103, <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2022.101558>.

VENKATPURWAR, V. POKHARKAR, V. Green synthesis of silver nanoparticles using marine polysaccharide: Study of in-vitro antibacterial activity, **Materials Letters**, Volume 65, Issue 6, 2011, Pages 999-1002, ISSN 0167-577X, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2010.12.057>.

VIEIRA, F.F.; AGOSTINI, J.S. Prevalence and profile of Staphylococcus aureus infections caused by isolated in a public Hospital of Dourados-MS. In: **INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, 8. Anais... Ribeirão Preto: CIFARP, 2011.

WALDEN, R., AAZEM, I., HINDER, S., BRENNAN, B., GOSWAMI, A., MCGRANAGHAN, SURESH, G., PILLAI, C. Parametric optimisation of PDMS/PMMA nanofibers prepared using emulsion electrospinning technique, **Results in Materials**, Volume 22, 2024, 100576, ISSN 2590-048X, <https://doi.org/10.1016/j.rinma.2024.100576>.

WANG J, MONGAYT D, TORCHILIN VP. Polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs: preparation and anticancer activity *in vitro* of paclitaxel incorporated into mixed micelles

based on poly(ethylene glycol)-lipid conjugate and positively charged lipids. **J. Drug Target.** 2005;13(1):73–80.

WANG, L., XU, Z., ZHANG, HAN. YAO C. A review on chitosan-based biomaterial as carrier in tissue engineering and medical applications, **European Polymer Journal**, Volume 191, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112059>.

WANG, Z. CUI F., SUI Y., YAN J. Radical chemistry in polymer science: an overview and recent advances, *Beilstein J. Org. Chem.* 2023, 19, 1580–1603.<https://doi.org/10.3762/bjoc.19.116>

WILLIAMS P. PHILLIPS G., Introduction to food hydrocolloids, Editor(s): Glyn O. Phillips, Peter A. Williams, In Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Handbook of Hydrocolloids (Third Edition), Woodhead Publishing, 2021, Pages 3-26, ISBN 9780128201046, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820104-6.00017-6>.

YALPANI, M. Polysaccharides: syntheses, modifications and structure/property relations, **Studies in Organic Chemistry**, 36, 2013.

ZAHRAN, M. KHALIFA, Z., ZAHRAN, M., AZZEM M. Gum Arabic-capped silver nanoparticles for electrochemical amplification sensing of methylene blue in river water, **Electrochimica Acta**, Volume 394, 2021, 139152, ISSN 0013-4686, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2021.139152>.

ZEGRE, M. BARROS, J., RIBEIRO IAC., SANTOS, C., CAETANO, L.A. GONÇALVES L., MONTEIRO F.J. FERRAZ M.P., BETTENCOURT., A. Poly(DL-lactic acid) scaffolds as a bone targeting platform for the co-delivery of antimicrobial agents against S. aureus-C.albicans mixed biofilms, **International Journal of Pharmaceutics**, Volume 622, 022, 121832, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121832>.

ZEENA P.S.; KAMAT, P.V. What Factors Control the Size and Shape of Silver Nanoparticles in the Citrate Ion Reduction Method? **The Journal of Physical Chemistry B**, 2004, American Chemical Society <https://doi.org/10.1021/jp037018r>

ZHAO, P., HAN, W., SHU, Y., LI, M., SUN, Y., SUI, X., LIU, B., TIAN, B., LIU, Y., FU, Q. Liquid–liquid phase separation drug aggregate: Merit for oral delivery of amorphous solid dispersions, **Journal of Controlled Release**, Volume 353, 2023, Pages 42-50, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.11.033>.

ZHAO Z., LI P., XIE R., CAO, X., SU, D., SHAN Y., Biosynthesis of silver nanoparticle composites based on hesperidin and pectin and their synergistic antibacterial mechanism, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 214, 2022, Pages 220-229, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.06.048>.

ZHOU, Y., LIN, W., HUANG, J. WANG W., GAO Y., LIN L., LI Q., LIN L. DU M. Biosynthesis of Gold Nanoparticles by Foliar Broths: Roles of Biocompounds and Other Attributes of the Extracts. **Nanoscale Res Lett** 5, 1351 (2010). <https://doi.org/10.1007/s11671-010-9652-8>

ZIA, K. TABASUM S., NASIF M., SULTAN N., ASLAM N., NOREEN A., ZUBER M., A review on synthesis, properties and applications of natural polymer based carrageenan blends and composites, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 96, 2017, Pages 282-301, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.11.095>.