



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

HANNAH FERREIRA SOARES LYRA

**OBTENÇÃO DE CURATIVO BIOATIVO À BASE DE BIOPOLÍMERO PARA
TRATAMENTO DE QUEIMADURAS**

Recife
2017

HANNAH FERREIRA SOARES LYRA

**OBTENÇÃO DE CURATIVO BIOATIVO À BASE DE BIOPOLÍMERO PARA
TRATAMENTO DE QUEIMADURAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mônica Felts de La Roca Soares

Recife

2017

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

Lyra, Hannah Ferreira Soares.

Obtenção de curativo bioativo à base de biopolímero para tratamento de
queimaduras / Hannah Ferreira Soares Lyra. - Recife, 2017.
65p : il., tab.

Orientador(a): Mônica Felts de La Roca Soares

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de
Biociências, Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, 2017.
Inclui referências.

1. Biopolímeros . 2. Goma caraia. 3. Curativos. 4. Queimaduras. I. Soares,
Mônica Felts de La Roca . (Orientação). II. Título.

570 CDD (22.ed.)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profª Drª Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ernani Carvalho

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Profª Drª Maria Eduarda de Larrazábal

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Profª Drª Oliane Maria Correia Magalhães

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

Profª Drª Maira Galdino da Rocha Pitta

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

Prof. Dr. João Policarpo Rodrigues de Lima



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

Recife, 27 de setembro de 2017

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA** em 27 de setembro de 2017, cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Profa. Dra. Monica Felts de La Roca Soares

(Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

(Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Leandro de Moura França

(Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

Aos meus pais, pelo amor, incentivo, apoio e fé em mim. À minha avó Maria de Lourdes (in memoriam), por sempre ter sido um exemplo de amor, fé e dedicação.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Gelaneide, meu aconchego, por seu amor incondicional. Ao meu pai, Washington, pelo amor, compreensão e apoio. Sem vocês nada disso seria possível.

À minha querida família por todo amor, carinho e compreensão quanto as minhas ausências para me dedicar ao projeto. Em especial à minha tia Gilza, por sempre me amparar e acolher, por ser minha segunda mãe; e a minha prima Caroline, pelas risadas e companheirismo.

Aos Prof^a Dr^a Mônica Felts de La Roca Soares e Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho, por terem aberto as portas do seu laboratório para mim, por todos conselhos, ensinamentos e ajuda, por todo aprendizado pessoal e profissional; muito obrigada por tudo.

Aos queridos Thaisa, João, Izak, Dayanne, Amanda e Daniela, pelo apoio durante toda a trajetória do mestrado, paciência para me ouvir e discutir sobre o projeto, pela constante ajuda, pelo apoio emocional e por sempre me oferecerem um ombro amigo.

Aos amigos Fernanda, Mayara e Soueury por sempre estarem comigo mesmo não sendo fisicamente, pela paciência, compreensão e companheirismo.

À Farmácia de Manipulação Dose Certa, pela gentil doação do fármaco utilizado no projeto.

À Ricardo de Araújo, do laboratório LITE (UFPI), pela ajuda nas realizações dos testes mecânicos, pela paciência e disposição, mesmo ocupado com suas atividades. E ao Prof. Dr. Livio Cesar Cunha Nunes, pela disponibilização do equipamento e do laboratório como um todo.

À Taisa Passos pela ajuda na realização dos ensaios microbiológicos.

À equipe do laboratório LTM e o seu coordenador Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto, pela disponibilização do seu espaço para realização de experimentos e ajuda.

À Paulo Brito, secretário do PPGIT, pela gentileza e disposição em ajudar nos mais variados problemas.

Aos colegas da equipe do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC), pelo convívio, amizade e ensinamentos.

Ao Ministério da Educação (MEC), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade

de Pernambuco (PROPESQ-UFPE) pelo suporte financeiro durante o curso deste trabalho.

A todos os colegas e amigos que de forma direta e indireta contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

“Feliz aquele que transfere o sabe e aprende o que ensina.”

Cora Coralina

RESUMO

A goma caraia é um biopolímero obtido a partir do exsudato da árvore *Sterculia urens* que apresenta propriedades que o tornam apto a ser usado para produção de curativos, como capacidade de retenção de água e de óleo, alta viscosidade e adesividade. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo a obtenção de filmes de goma caraia incorporados de sulfadiazina de prata para aplicação de tratamento de queimaduras, bem como sua caracterização. A influência da composição do filme foi estudada variando-se a concentração da goma, o plastificante usado (e posteriormente sua concentração) e o solvente usado na sua obtenção. Os filmes produzidos com adição de fármaco continham concentração de 10 mg de sulfadiazina de prata por g de goma caraia. O estudo da influência da concentração de glicerol e da presença do fármaco nas características dos filmes mostrou que ambos interferem nos resultados obtidos para espessura, tensão de ruptura, porcentagem de deformação e absorção de água. Os espectros de infravermelho e as curvas termogravimétricas dos filmes contendo sulfadiazina de prata não exibiram pontos característicos do fármaco, exibindo pontos decorrentes da interação entre os componentes em maior concentração, a goma caraia e o glicerol. A espectrofotometria na região UV-Vis foi utilizada para comprovação da presença do fármaco. Todos os filmes contendo fármaco apresentaram atividade antibacteriana frente a cepas de *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Diante disso é possível concluir que os filmes produzidos nesse estudo apresentaram características adequadas para uma possível utilização como tratamento de queimaduras.

Palavras-chave: curativos; queimaduras; biopolímeros; goma caraia; sulfadiazina de prata.

ABSTRACT

Karaya gum, a biopolymer obtained from the tree *Sterculia urens*'s exudate, has features such as water and oil retention capacity, high viscosity and adhesiveness that make it suitable for usage in the manufacturing of wound dressings. Hence, the present study aims in the development and characterization of karaya gum films loaded with silver sulfadiazine as a wound dressing to treat burns. The influence in film's composition was studied by varying the gum's concentration, the plasticizer used (and subsequently its concentration) and the solvent used in its preparation. The loaded film had the concentration of 10 mg of silver sulfadiazine per g of karaya gum. The analysis of glycerol's concentration and drug presence influence on the characteristics of the films showed that both interfere in the results obtained for thickness, rupture stress, percentage of deformation and water absorption. The infrared spectra and the thermogravimetric curves of the loaded films did not show characteristic points of the drug, showing points resulting from the interaction between the components in greater concentration, karaya gum and glycerol. UV-Vis spectrophotometry was then used to prove the drug's presence on film. All loaded films showed antibacterial activity against strains of *P. aeruginosa* and *S. aureus*. Therefore, it is concluded that the films produced in this study presented proper characteristics for a possible use as burn treatment.

Keywords: dressings; burns; biopolymers; gum caraya; silver sulfadiazine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Representação esquemática da pele	18
Figura 2 –	Estrutura química do fármaco sulfadiazina de prata	24
Figura 3 –	Representação de fragmento estrutural da GC	30
Figura 4 –	Esquema representativo do processo de síntese de filmes à base de GC	33
Figura 5 –	Gráficos referentes ao perfil de intumescimento dos filmes sem fármaco (A) e com fármaco (B) em água deionizada	44
Figura 6 –	Espectro de infravermelho da GC	46
Figura 7 –	Espectro de Infravermelho da SFAg	46
Figura 8 –	Espectro de Infravermelho do glicerol	47
Figura 9 –	Comparação dos espectros de infravermelho dos filmes sem fármaco (A), com fármaco (B) e dos respectivos filmes com a mesma concentração de glicerol: 40 % (C), 50 % (D) e 60 % (E)	48
Figura 10 –	Curva termogravimétrica da GC	51
Figura 11 –	Curva termogravimétrica da SFAg	52
Figura 12 –	Comparação das curvas termogravimétricas dos filmes sem fármaco (A), com fármaco (B) e dos respectivos filmes com a mesma concentração de glicerol: 40 % (C), 50 % (D) e 60 % (E)	53
Figura 13 –	Imagens fotográficas do teste de atividade antibacteriana em placas de cultura com <i>P. aeruginosa</i> dos filmes GCGli4 (1), GCGli5 (2) e GCGli6 (3) e com <i>S. aureus</i> dos filmes GCGli4 (4), GCGli5 (5) e GCGli6 (6)	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificação de queimaduras quanto ao grau	21
Tabela 2 –	Propriedades-chave dos curativos mais comuns	27
Tabela 3 –	Principais fontes de gomas naturais	29
Tabela 4 –	Composição e características de filmes formados com plastificante glicerol	39
Tabela 5 –	Composição e abreviatura dos filmes à base de GC e resultados para espessura, tensão de ruptura e porcentagem de alongamento	40
Tabela 6 –	Resultados da TG para análise do comportamento térmico das amostras dos diferentes filmes obtidos, bem como dos seus componentes isolados	54
Tabela 7 –	Diâmetro de inibição da atividade bacteriana dos filmes medidos após 24 horas	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASTM	American Society for Testing Materials
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
DDS	Drug Delivery System
FDA	Food and Drug Administration
FTR	Espectroscopia de absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier
GC	Goma Caraia
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
Mf	Massa final
Mi	Massa inicial
RI	Razão de Intumescimento
SFAg	Sulfadiazina de prata
SFL	Sistema de Liberação de Fármacos
TG	Termogravimetria
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Espectrofotometria de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	PELE	18
2.2	QUEIMADURAS	19
2.2.1	Infecções em queimaduras	22
2.3	SULFADIAZINA DE PRATA	24
2.4	CURATIVOS	25
2.5	POLÍMEROS	28
2.6	GOMAS	28
2.6.1	Goma Caraia	29
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	MATERIAL	33
4.2	OBTENÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS	33
4.3	CARACTERIZAÇÃO	34
4.3.1	Espessura	34
4.3.2	Ensaio de tração: tensão de ruptura e deformação	34
4.3.3	Absorção de água	35
4.4	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO MÉDIO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	35
4.5	ESPECTROFOTOMETRIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL (UV-Vis)	35
4.6	TERMOGRAVIMETRIA (TG)	36
4.7	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IN VITRO	36
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1	OBTENÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS	38
5.2	CARACTERIZAÇÃO	40

5.2.1	Espessura	40
5.2.2	Ensaio de tração: tensão de ruptura e deformação	41
5.2.3	Absorção de água	42
5.3	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	44
5.4	ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL (UV-Vis)	49
5.5	TERMOGRAVIMETRIA (TG)	50
5.6	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IN VITRO	55
6	CONCLUSÃO	57
7	PERSPECTIVAS	58
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1 INTRODUÇÃO

O dano à integridade da pele acarreta um déficit em sua função principal de proteção do organismo, podendo ocasionar desequilíbrio fisiológico, com possível prejuízo da capacidade funcional (NERY, 2014). Queimaduras são as lesões cutâneas mais comuns e significativas, seguidas por traumas e úlceras secundárias ocasionadas por doenças preexistentes como diabetes e doenças venosas (BOLGIANI E SERRA, 2010). Estas lesões podem ser classificadas quanto à origem, profundidade, extensão e perda de tecido cutâneo; sendo que a presença de infecções pode prejudicar o processo de cicatrização (PAUL E SHARMA, 2004).

Queimaduras são comumente tratadas com curativos oclusivos associados à antimicrobianos de uso tópico, entretanto esses curativos tendem a aderir na superfície da lesão e exigem trocas frequentes, dificultando o processo cicatricial e de reepitelização (HELM et al., 2012; ONOFRE, 2014).

Na intenção de melhorar a qualidade de vida de pacientes acometidos com queimaduras, diversos tipos de curativos modernos têm sido desenvolvidos para aplicação nessa área (Santana, 2015). Estes curativos são produzidos com a finalidade de auxiliar na regeneração do tecido lesionado, prevenindo a perda de líquidos e eletrólitos e o aparecimento de infecções (OSMAN, SOUZA E DOLCI, 2007).

É comum a utilização de polímeros de origem natural na produção desses curativos, por conta da sua semelhança química biológica aos tecidos naturais do ser humano; além da sua biodegradabilidade, bioadesividade e bioatividade (KIM et al., 2008; RODRIGUES, 2008). Curativos desenvolvidos a partir de biopolímeros tendem a ser atóxicos, confortáveis, impermeáveis a microrganismos, de simples manutenção e remoção, e não exigem troca frequente; aumentando a qualidade final do processo regenerativo (NERY, 2014). Alguns deles possuem medicamentos, que são liberados durante seu uso, prevenindo ou tratando infecções e reestabelecendo o processo de cicatrização (YUDANOVA E RESHETOV, 2006).

A goma caraia é um biopolímero polissacarídico, proveniente do exsudato da árvore *Sterculia urens*, conhecida por ter grande viscosidade e capacidade de formar géis, além de propriedades emulsificantes, estabilizantes e espessantes (POSTULKOVA et al., 2017). É aplicada na indústria de papel e também na farmacêutica, fazendo parte de preparações dentárias adesivas e de sistemas de

liberação controlada, como cafeína, diclofenaco e ibuprofeno (BRITO et al., 2004).

A associação de antibióticos em curativos é desejada, visto que lesões e consequente disfunções do tecido causadas por queimaduras facilitam e contribuem para o surgimento de infecções, que pode causar retardo na cicatrização e inclusive evoluir para infecções sistêmicas. A sulfadiazina de prata se destaca por ser o tratamento padrão de queimaduras há mais de trinta anos. Sua atividade é mediada no DNA microbiano, impedindo a replicação bacteriana; e também atua na membrana e parede celular de microrganismos, promovendo o enfraquecimento destas (CAETANO, 2008).

Este estudo tem como objetivo a síntese de filmes à base de goma caraia incorporados de sulfadiazina de prata, e sua caracterização; para obtenção de um potencial curativo que contribua para o arsenal terapêutico do tratamento de queimaduras.

2 REVISÃO DA LITERATURA

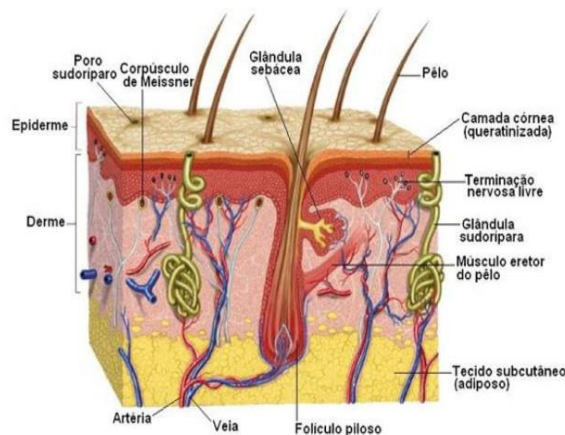
2.1 PELE

A pele é um órgão complexo e heterogêneo, responsável pelo revestimento do corpo humano (MORAIS et al., 2013). Ocupa em média 2 m², o que corresponde a cerca de 16 % do peso corporal total de um indivíduo adulto, sendo por isso considerada o maior órgão do corpo humano (RIBEIRO, 2010).

É a primeira linha de defesa do organismo, sendo responsável pelo desempenho de diversas funções como proteção contra traumas físicos, químicos, toxinas, microrganismos patógenos, impedimento da perda excessiva de água e proteínas, regulação da temperatura corpórea, excreção de eletrólitos (GOTO, 2011; ONOFRE, 2014). Possui ainda função imunitária, com a presença de células de defesa; sensorial, pela presença de terminações nervosas; metabólica, com a produção de vitamina D, além de proteção contra efeitos nocivos da radiação ultravioleta (UV) (BRINGEL, 2011).

É composta essencialmente por três camadas de tecidos: uma superior, a epiderme; uma camada intermediária, a derme; e uma camada mais profunda, a hipoderme (CAMARGO- JUNIOR, 2006) (Figura 1). Na pele podem ser visualizadas, ainda, diversas estruturas anexas como pelos, unhas e glândulas sudoríparas e sebáceas.

Figura 1 – Representação esquemática da pele



Fonte: VIEIRA, 2013.

A epiderme é constituída por tecido estratificado pavimentoso, e ainda é dividida em quatro subcamadas (CAMARGO-JUNIOR, 2006). Na sua parte superior existe a camada córnea (também chamada de estrato córneo), composta por queratinócitos, que atua como uma fronteira ativa que se interpõe entre o organismo e o ambiente. Em seguida, há a camada granulosa, responsável pela síntese da bicamada lipídica que forma o estrato córneo, essa barreira superficial é impermeável à água. Posteriormente, encontra-se a camada espinhosa, constituída por células escamosas (ou espinhosas) ligadas entre si por desmossomos, tendo grande importância na manutenção da coesão das células da epiderme, conferindo à mesma resistência ao atrito. E finalmente, há a camada basal, que contém melanócitos (responsáveis pela proteção solar natural), células de Langherans (que atuam no sistema imunológico da pele) e células de Merkel (mediadoras da sensação do tato) (PEREIRA, 2011).

A derme é o tecido conjuntivo sobre o qual a epiderme apoia-se, sendo, portanto, considerada a base da pele (CAMARGO-JUNIOR, 2006). É dividida em duas partes de limites pouco distintos: a derme papilar, que se encontra em contato direto com a epiderme e a derme reticular, localizada abaixo da derme papilar (SANTANA, 2015). Ambas camadas contêm fibras de colágeno e elastina, responsáveis, em parte, pela elasticidade da pele. Abriga ainda os apêndices cutâneos (pelos, unhas glândulas sudoríparas e sebáceas), como também vasos sanguíneos e linfáticos (VIERA, 2013).

A hipoderme é a camada mais profunda, formada por tecido conjuntivo frouxo. Dependendo da região em estudo e do grau de nutrição do organismo, a hipoderme poderá ter uma camada variável de tecido adiposo, responsável pelo depósito de reserva energética (CAMARGO-JUNIOR, 2006). Sua principal função é fornecer apoio e conectar a epiderme e a derme ao restante do corpo (SANTANA, 2015).

Ocorrendo dano ou destruição da pele, é importante a rápida intervenção, para garantir a restituição de suas funções e evitar desequilíbrio fisiológico, que pode, em casos mais graves, levar até a morte do indivíduo. A principal causa de perda de integridade cutânea são as queimaduras, as demais incluem úlceras e traumas (RODRIGUES, 2012).

2.2 QUEIMADURAS

A queimadura se caracteriza por uma lesão na pele que pode ser causada por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos (DALLAN, 2005). Atinge tecidos de revestimento do corpo humano, ocasionando destruição parcial ou total da pele e seus anexos (pelos, unhas, nervos e vasos), podendo acometer camadas mais profundas, como o tecido celular subcutâneo, músculos, tendões e ossos (FILHO et al., 2012). Sua manifestação varia desde uma pequena bolha até formas mais graves capazes de desencadear respostas sistêmicas proporcionais à gravidade e extensão da lesão.

Estima-se que em torno de um milhão de pessoas sejam acometidas por algum tipo de queimadura no Brasil a cada ano, porém existem poucos números de avaliações epidemiológicas mais completas (TAVARES E HORA, 2011). De modo geral, são classificadas em graus de 1 a 3 de acordo com a sua profundidade. Na Tabela 1 é possível observar as características de cada um.

As queimaduras podem ser ainda classificadas, de acordo com sua gravidade em leves, moderadas e graves. Queimaduras leves englobam as de primeiro grau de qualquer extensão, as de segundo grau que acometem menos de 10% da superfície corpórea e as de terceiro grau que acometem menos de 2 % do corpo. Queimaduras moderadas envolvem as de segundo grau que atinge de 10-20% do corpo e as de terceiro grau que atingem de 3-10% do corpo. Por fim, as queimaduras graves englobam as de segundo grau que afetam mais de 20% da superfície corpórea, e as de terceiro grau que abrangem mais de 10% da superfície corpórea (DALLAN, 2005).

Queimaduras mais extensas (com mais de 30% de superfície corpórea queimada) promovem uma resposta hipermetabólica do corpo, com aumento da temperatura corporal, aumento do consumo de glicose e oxigênio, aumento da formação de CO₂, glicogenólise, lipólise e proteólise (LIMA E FILHO, 2006). Também ocorre a liberação local de citocinas e mediadores inflamatórios (radicais livres do oxigênio, metabólitos do ácido aracdônico e complemento) que desencadeiam uma reação sistêmica, que progride com aumento da permeabilidade capilar, vasoconstrição esplâncnica e periférica, acúmulo de sal e água, aumento da concentração de cortisol, hipoperfusão de órgãos, entre outras consequências; levando a distúrbios hidroeletrólíticos, desnutrição, infecção e demais ameaças à

vida (DALLAN, 2005; LIMA et al., 2014; SANTANA, 2015).

Catecolaminas também estão envolvidas nesse processo de hipermetabolismo no grande queimado, sendo liberadas pelos terminais nervosos e medula adrenais, sendo que o nível de noradrelanina pode atingir até 10 vezes os níveis normais na proporção da área queimada, com forte influência na falência múltipla de órgãos e na mortalidade (LIMA E FILHO, 2006). Essas respostas metabólicas são imediatas e o estado hipermetabólico resulta em severo catabolismo protéico, diminuição da imunidade e consequente retardo na cicatrização (MARKO et al., 2003).

Tabela 1 – Classificação de queimaduras quanto ao grau

Grau da queimadura	Estrutura atingida	Características	Tempo de recuperação
Primeiro grau	Epiderme	Ocorre hiperemia, edema e dor; não ocorre formação de bolhas.	4-6 dias
Segundo grau	Epiderme e derme	Superficial: formação de bolhas de base rósea, dolorosa, exsuda líquido claro e espesso. Profunda: formação de bolhas de base branca, seca e indolor. Apresenta alteração s hemodinâmicas.	7-21 dias
Terceiro grau	Todas as camadas da pele (podendo se estender para tecidos subjacentes como o ósseo e muscular)	Lesões mais profundas, na qual a área queimada perde a sensibilidade ao tato; ocasionalmente formam-se bolhas, e normalmente são indolores, porque as terminações nervosas da pele são destruídas. Pode causar choque hipovolêmico.	Não reepiteliza, necessitando enxerto.

Fonte: Autoria própria (Adaptado de: ROCHA et al., 2012; SANTANA, 2015).

O processo de cicatrização de uma lesão causada por queimadura é uma ordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem com a finalidade de reconstituição do tecido lesionado (ONOFRE, 2014). Esse processo ocorre em três fases distintas e complexas: a inflamatória, a proliferativa e a de maturação ou remodelação (ANDRADE et al., 2013).

A fase inflamatória se inicia com o tamponamento de vasos rompidos através da coagulação, e, em seguida, ocorre a migração de células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos (OLIVEIRA E DIAS, 2012). Na fase seguinte, a proliferativa, ocorre proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno e angiogênese, com consequente formação de tecido de granulação (ONOFRE, 2014). Ainda nesta fase ocorre contração da lesão e reepitelização, sendo que ao final desta fase o leito da lesão está completamente preenchido pelo tecido formado (BALBINO, PEREIRA E CURI, 2005). Por fim, ocorre a fase de remodelação, na qual os elementos reparativos da cicatrização são transformados em tecido maduro, havendo aumento na produção de colágeno, com final formação do tecido cicatricial (OLIVEIRA E DIAS, 2012).

Aspectos como localização, extensão, agente causador do trauma, estado nutricional do paciente, presença de doenças crônicas degenerativas, faixa etária e presença ou não de infecção apontam a gravidade da lesão e podem afetar o processo cicatricial, e com isso devem influenciar a escolha do tratamento utilizado (FERREIRA et al., 2003).

O tratamento convencional das lesões causadas por queimaduras visa principalmente a prevenção e/ou tratamento de infecções, através do uso tópico de agentes antimicrobianos. Curativos oclusivos com medicamentos à base de prata têm sido amplamente utilizados devidos às suas propriedades antimicrobianas. Estes curativos, entretanto, tendem a aderir à superfície da lesão e exigem trocas frequentes, dificultando a reepitelização. Além disso, esses curativos não impedem a desidratação por perda de líquido (HELM et al., 2012).

2.2.1 Infecções em queimaduras

Queimaduras são um ambiente propício para o desenvolvimento de infecções por atingir a pele, primeiro órgão na defesa da entrada de microrganismos e sua função imunológica (GONELLA et al., 2014). Essa perda ou comprometimento da

barreira de proteção acaba interferindo no equilíbrio entre a microbiota normal e o tecido sadio, e isso tende a evoluir para danos maiores, caso ocorra alguma falha no processo cicatricial (REMPEL et al., 2011). Assim, o paciente torna-se susceptível a invasões de microrganismos patogênicos, possibilitando infecções nestes locais. As infecções são as complicações mais frequentes da queimadura, e as causas mais comuns de morte após esse tipo de lesão (GONELLA et al., 2014; OLIVEIRA E SERRA, 2011).

Disfunções do sistema imune, hospitalização prolongada, procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos e a obstrução vascular (que dificulta a chegada de antibióticos à área queimada) também contribuem para o quadro infeccioso (OLIVEIRA E SERRA, 2011). Outro fator relacionado à proliferação bacteriana são as moléculas sintetizadas nas lesões produzidas por queimaduras, como fibrinogênio e colágeno, que são expostas na superfície da lesão; muitas espécies bacterianas possuem receptores específicos para tais moléculas, por isso essas lesões são facilmente colonizadas por bactérias (SANTANA, 2015).

As fontes de microrganismos podem ser endógenas (flora normal do paciente) ou exógena (proveniente do ambiente ou do próprio cuidado médico). Organismos associados a infecções em pacientes queimados incluem gram-positivos, gram-negativo e, até mesmo, fungos (OLIVEIRA E SERRA, 2011).

Segundo diversos estudos, os principais patógenos encontrados tanto em amostras de sangue como na superfície da lesão de pacientes queimados são *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, e os sítios de infecção mais predominantes são a corrente sanguínea, a própria lesão resultante da queimadura e o pulmão (MACEDO E SANTOS, 2006; SILVA et al., 2009; OLIVEIRA E SERRA, 2011; REMPEL et al., 2011).

A espécie *S. aureus* pertence à família *Micrococaceae* e ao gênero *Staphylococcus*, morfológicamente classificadas como cocos gram-positivos de metabolismo aeróbio ou anaeróbio facultativo. Os fatores de virulência estão na sua superfície celular que é composta de peptidoglicano, ácido teóico, proteína A, toxinas e enzimas (NASCIMENTO, 2013).

O *S. aureus* penetra na pele e invade o tecido subcutâneo, formando abscessos que obstruem as defesas do hospedeiro e prejudicam a terapia antibiótica, levando a uma possível disseminação hematogênica da infecção (MACEDO et al., 2005). Uma das fontes pode ser o próprio paciente carreador de *S.*

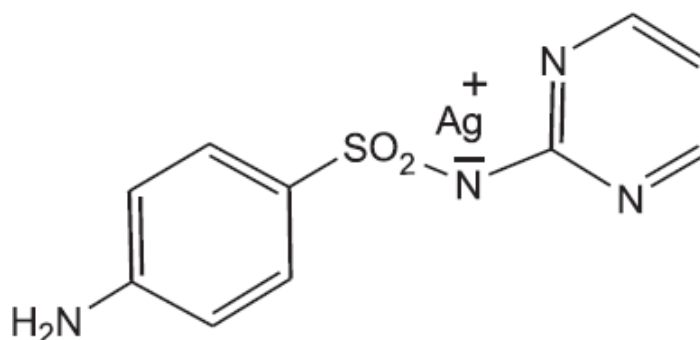
aureus prévio à queimadura, já que faz parte da sua flora, tendo como principais sítios reservatórios o vestíbulo nasal, a região perineal, umbilical e axilar (AZULAY E AZULAY, 2008).

Bactérias pertencentes à espécie *P. aeruginosa* são bacilos gram-negativos, não fermentadores e considerados oportunistas, causando infecções em pessoas imunodeprimidas (OLIVEIRA et al., 2009). *P. aeruginosa* é encontrada principalmente em hospitais, sendo considerada um patógeno de grande relevância no que diz respeito a infecções hospitalares (SANTANA, 2015). Essa bactéria possui predileção por ambientes quentes e úmidos criados em lesões (OLIVEIRA E SERRA, 2011).

2.3 SULFADIAZINA DE PRATA

A sulfadiazina de prata (SFAg) é um antibiótico pertencente à classe antibiótica das sulfonamidas, que são análogos sintéticos do ácido p-aminobenzoico (PABA), substrato necessário para a formação de ácido fólico, que, por sua vez, forma precursores de DNA e RNA em microrganismos (GOODMAN E GILMAN, 2010). Sua estrutura química pode ser observada na Figura 2.

Figura 2 – Estrutura química do fármaco sulfadiazina de prata.



Fonte: Borges e col., 2005.

Está disposta na forma de pó cristalino de coloração branca à ligeiramente amarelada, e apresenta peso molecular de 357, 14 g/mol. É praticamente insolúvel em água, etanol, éter e clorofórmio; e sofre oxidação quando exposta à luz (VOGLER E KUNKELY, 1989). Foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1973, e a partir de sua aprovação, tornou-se rapidamente o fármaco de

escolha para o tratamento de queimaduras de segundo e terceiro grau devido ao amplo espectro de ação antimicrobiano, sendo eficaz contra bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* sp., *P. aeruginosa*), gram-positivas (*S. aureus*) e fungos (*Candida* sp.) (RAGONHA et al., 2005).

A SFAg tem um efeito antimicrobiano duplo: a prata livre pode reagir tanto com grupos sulfidril de enzimas microbianas como com DNA, e a sulfadiazina inibe a síntese de DNA pela interrupção na produção de folato (EL-FEKY et al., 2017).

É encontrada comercialmente na forma de creme hidrossolúvel na concentração de 1%. O tratamento tradicional de lesões por queimaduras consiste na sua aplicação sobre a área lesada, seguida de proteção com curativos. Esses curativos devem ser alterados com frequência, pois a ação bacteriana dura apenas 12 horas (já que a SFAg oxida quase que totalmente nesse período de tempo, devido à exposição à luz e umidade), e isso pode gerar desconforto, pois o creme acaba secando e o curativo adere à lesão, levando a dor e danos consideráveis no epitélio recém-formado quando o mesmo é removido (KIM et al., 2001; CAMARGO et al., 2013).

A necessidade de curativos alternativos, que contornem os problemas advindos do tratamento de queimaduras, tem despertado o interesse da indústria farmacêutica nos últimos anos, resultando na pesquisa e desenvolvimento de uma ampla variedade de curativos sintéticos e biológicos para o fechamento e cicatrização de lesões na pele (BOATENG et al., 2008; THOMAS, 2010). A combinação adequada de agentes tópicos com revestimento de lesões que são biocompatíveis e biodegradáveis pode diminuir a probabilidade de infecção e aprimorar o tratamento e cicatrização de lesões (AZEVEDO et al., 2006; ECCLESTON, 2017).

2.4 CURATIVOS

Curativos foram desenvolvidos ao longo dos anos, da aplicação de plantas, gordura animal e mel até o uso de engenharia de tecidos na criação de substitutos cutâneos (BOATENG et al., 2008). Ao longo das duas últimas décadas, um grande número de novos curativos foi disponibilizado, com base no conceito de criação de um ambiente ótimo para o tratamento de lesões.

Podem ser necessários para manter ou proporcionar um ambiente úmido, absorver excesso de exsudato, promover o desbridamento autolítico (processo de

limpeza natural da ferida), fornecer isolamento térmico, aliviar dor, proteger a lesão de traumatismo ou infecção. No entanto, destaca-se que ainda não existe apenas um curativo adequado para todos os tipos de lesões ou para o tratamento de um ferimento durante todas as fases de cicatrização (AULTON E TAYLOR, 2016), e por causa disso vários tipos são frequentemente utilizados durante o processo de cura de uma única lesão (THOMAS, 2010).

Os curativos dividem-se em várias categorias, dependendo de sua função na lesão (oclusiva, absorvente, aderente), do tipo de material utilizado para produzir o curativo (poliuretano, alginato, colágeno, silicone) ou da forma física do penso (filme, espuma, gel). Alguns são impregnados com medicamentos, como agentes antibacterianos ou agentes de desbridamento da ferida operatória, sendo denominados curativos bioativos. As propriedades dos tipos de curativo mais comuns em relação ao tipo de ferida a ser tratada estão resumidas na Tabela 2.

Filmes são películas adesivas permeáveis ao vapor da água e gases; variam em espessura e tamanho, porém são elásticos e altamente confortáveis em utilização e, por isso, são apropriados para utilização em áreas flexíveis, como cotovelos e joelhos (AULTON E TAYLOR, 2016). Este tipo de curativo mantém um ambiente úmido, promovendo a formação de tecido de granulação (BOATENG et al., 2008).

Curativos bioativos liberam substâncias ativas na lesão para cicatrização das mesmas. Podem ser preparados a partir de combinações de biopolímeros, que tem papel importante no processo de cicatrização natural de lesões, como colágeno, ácido hialurônico, alginatos, elastina e quitosana (THOMAS, 2010; AULTON E TAYLOR, 2016). Quando são compostos por combinação de proteínas, polímeros e células são usualmente descritos como substitutos cutâneos (BOATENG et al., 2008).

As alternativas mais recentes criadas para engenharia de tecidos envolvem substâncias biodegradáveis, formando filmes a partir de, por exemplo, colágeno, que atua como um suporte sobre o qual substâncias e até células podem ser semeadas, para proporcionar o crescimento de novos tecidos (THOMAS, 2010). Estes curativos devem ter propriedades mecânicas próximas ao tecido que substituem; e por serem biodegradáveis, quando introduzidos no corpo degradam-se gradualmente e são absorvidos - não sendo necessária sua retirada; e deixam uma matriz de tecido conjuntivo (DALLAN, 2005; AULTON E TAYLOR, 2016).

Tabela 2 – Propriedades-chave dos curativos mais comuns

Tipos de Curativos	Pontos-chave	Uso
Gaze impregnada (parafina mole ou cloreto de sódio)	Inúmeros graus de absorção. Baixo custo. Necessidade de mudança frequente. O curativo pode aderir à lesão, causando dor e dano.	Lesão com exsudação normal ou intensa, infectadas e necróticas. Para aplicação de cremes ou pomadas sobre a lesão.
Filmes	Permeável ao vapor de água. Em conformidade com os contornos. Adere à lesão. Impermeável à microrganismos.	Lesões que apresentam exsudação baixa a moderada.
Espumas	Absorvente. Possibilita troca gasosa. Impermeável à água e microrganismos.	Lesões exsudativas.
Alginatos	Forma gel hidrofílico em contato com exsudação da lesão para promover a cura úmida. Absorvente. Proteção física e térmica. Lavados facilmente para fora da lesão.	Lesões com exsudação normal ou intensa. Hemostático. Indicado para lesões infectadas. Não é adequado para lesões secas.
Géis/hidrogéis	Mantêm a lesão úmida por hidratação equilibrada. Absorvente. Não aderente. Necessita curativo secundário.	Incentiva o desbridamento autolítico.
Hidrocolóides	Criam um ambiente úmido. Absorventes. Aderem a lesões úmidas e secas. Não causam dor na remoção. Podem permanecer na lesão por longos períodos. Proporcionam isolamento. Não necessitam de curativo secundário.	Adequados para a luz de lesões moderadamente exsudativas. Facilitam a reidratação e o desbridamento autolítico de lesões com crosta, escara ou necróticas.

Fonte: AULTON E TAYLOR (2016).

2.5 POLÍMEROS

Materiais poliméricos, sejam sintéticos ou naturais, representam uma das classes de materiais mais versáteis que existem, apresentando inúmeras aplicações, destacando-se sua utilização no setor farmacêutico, alimentício e industrial (VILLANOVA et al., 2010). Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), polímeros são substâncias compostas de moléculas caracterizadas pela múltipla repetição de uma ou mais espécie de átomos ou grupo de átomos (unidades constitucionais) ligados entre si em quantidades suficientes para fornecer um conjunto de propriedades que não variam notavelmente com a adição ou remoção de uma ou de algumas (poucas) unidades constitucionais, podendo ser obtidos de forma sintética ou natural.

São empregados como excipientes em preparações convencionais de medicamentos e cosméticos como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, emulsificantes, gelificantes, estabilizantes, entre outros (ROWE, SHESKEY E QUINN, 2009). Em medicamentos inovadores (sistemas de administração desenvolvidos para modular a liberação de fármacos no organismo; chamados de sistemas de liberação de fármacos -SLF ou drug delivery systems - DDS), os polímeros são componentes essenciais, pois exercem ação direta na liberação dos fármacos (VILLANOVA et al., 2010).

Podem ser classificados como sintéticos e naturais, ou ainda em aniônicos, catiônicos e não iônicos (MAHAJAN et al., 2013). Polímeros naturais são comumente divididos em quatro diferentes categorias, incluindo polissacarídeos, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. De acordo com PRAJAPATI et al. (2013), os polímeros naturais são preferíveis quando comparados com os sintéticos, pois são inertes, não tóxicos, biocompatíveis, biodegradáveis, de baixo custo e disponíveis em abundância na natureza. Por isso, polímeros naturais e seus derivados vem sendo largamente empregados nos centros de pesquisas, indústrias farmacêuticas e alimentícia (YANG et al., 2015).

2.6 GOMAS

O termo “goma” é usado para descrever um grupo de polímeros polissacarídicos naturais de alto peso molecular, solúveis ou dispersáveis em água,

com diversas aplicações industriais devido a sua capacidade de formar géis, soluções viscosas ou estabilizar emulsões.

Gomas solúveis em água, também conhecidas como hidrocolóides, tem aplicação como fibras dietéticas, modificadores de textura, agentes gelificantes, espessantes, estabilizadores, agentes de revestimento e filmes para embalagem (MIRHOSSEINI E AMID, 2012).

As gomas naturais podem ser classificadas segundo sua origem: exsudato de plantas (esse exsudato sendo resultado de mecanismo de proteção da planta contra danos físicos e/ou contaminação microbológica), endospermas de sementes, extrato de algas marinhas, fermentação bacteriana e animal (RANA et al., 2011). A Tabela 2 relaciona exemplos de gomas de acordo com sua origem.

Tabela 3 – Principais fontes de gomas naturais

Origem	Goma
Exsudato de plantas	Goma arábica
	Goma caraia
	Goma
	adraganta
	Goma ghatti
	Goma acácia
Endosperma de sementes	Goma guar
	Goma locusta
Extrato de algas marinhas	Alginato
	Goma
	agar
	Goma carragena
Microbiana	Goma xantana
	Goma gelana
	Goma
	dextrana
Animal	Quitosana

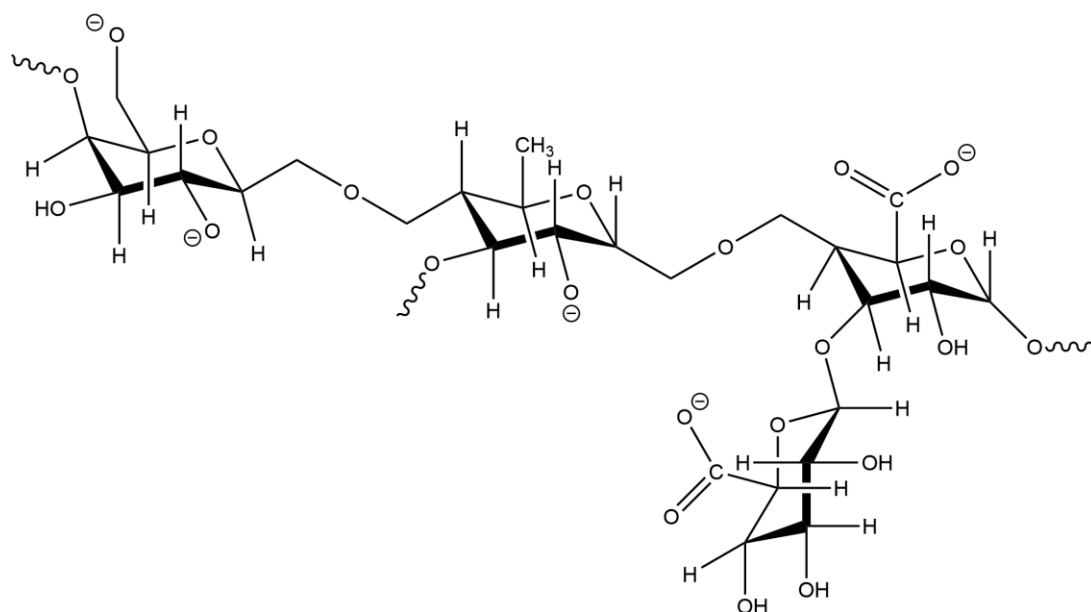
Fonte: MIRHOSSEINI E AMID (2012).

2.6.1 Gomas caraia

Goma caraia (GC) é o produto obtido por secagem do exsudato do tronco e dos ramos da árvore *Sterculia urens*, encontrada na Índia e em algumas regiões da África. É um polissacarídeo complexo, ramificado com um peso molecular de 9.000.000 Da (SARATHCHANDIRAN E SURESH KUMAR, 2014). É conhecida por apresentar teores elevados de ácidos e alta viscosidade, além de ser capaz de formar gel em água (EIRAS et al., 2007).

Sua estrutura química, representada na Figura 3, é composta por 55-60% de resíduos monossacarídicos neutros (D-galactose e L-ramnose), 8% de grupos acetil e 37-40% de resíduos de ácidos urônicos (ácidos D-galacturônico e D-glicurônico, esse último em cadeias laterais). Apesar dos diferentes locais de origem, a composição química de amostras de goma revela-se bastante semelhante (MIRHOSSEINI E AMID, 2012; SINGH E PAL, 2008). Sua estrutura geral aparenta ser a de um “framework” alongado com uma multiplicidade de grupos ácidos ionizáveis intercalados com áreas hidrofóbicas, providos pelo grupo metil de unidades de ramnose (STEPHEN et al., 2006).

Figura 3 – Representação de fragmento estrutural da GC



Fonte: Autoria própria.

É a menos solúvel das gomas comerciais e forma verdadeiras soluções apenas em concentrações muito baixas (<0,02 % em água fria; 0,06 % em água quente), e dispersões coloidais altamente viscosas podem ser produzidas em concentrações de até 5 % (STEPHEN et al., 2006). Tem a capacidade de intumescer tanto na presença de água, álcool e soluções diluídas de ácidos orgânicos (MALLADI E GAYATHRI, 2016).

A GC é utilizada em produtos farmacêuticos devido a características funcionais específicas, como capacidade de retenção de água (water holding capacity -WHC), capacidade de retenção de óleo (oil holding capacity -OHC), propriedades de espessamento, emulsificante e de aderência, além viscosidade estável em condições ácidas (MIRHOSSEINI E AMID, 2012). Também pode ser utilizado como agente de controle de liberação de fármacos (MUNDAY E COX, 2000). Apresenta ação antimicrobiana, sendo também utilizado para o tratamento de úlceras (SINGH E SHARMA, 2008).

Nas últimas décadas a goma caraia foi utilizada como excipiente em comprimidos de liberação sustentada (PARK E MUNDAY, 2004), potencializador de dissolução em drogas pouco solúveis (MURALI MOHAN BABU et al., 2002) e na entrega transdérmica de AZT (OH et al., 1998), adesivo para dentaduras (COLLYS et al., 1997) e comprimidos mucoadesivos (BAHULKAR et al., 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Obtenção e caracterização de filmes poliméricos à base de goma caraia incorporados com sulfadiazina de prata.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliação da influência da concentração de glicerol e da adição de fármaco nas propriedades físicas e mecânicas dos filmes;
- Avaliação dos filmes através das técnicas de FTIR, UV-Vis e TG;
- Avaliação da atividade antimicrobiana dos filmes.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

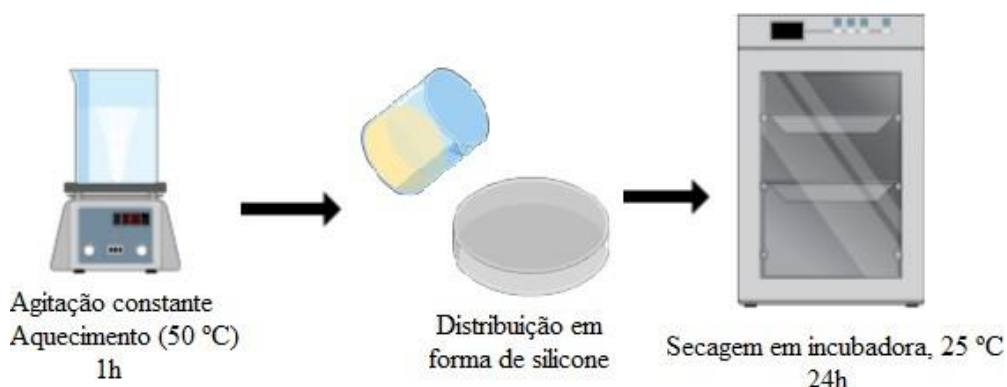
Para obtenção dos filmes foram utilizados como reagentes goma caraia (Sigma-Aldrich Co., lote: SLBP5629V), glicerol (Alphatec, lote: 24065), manitol (Sigma-Aldrich Co., lote: SLBP1798V), ácido acético glacial (Dinâmica, lote: 60821); PEG 400 (Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade - DCFar – UFPE) e o fármaco sulfadiazina de prata (Pharma Nostra, lote: 16C01-B042-0048). Todos os reagentes utilizados possuem qualidade analítica certificada. A água utilizada nos ensaios é destilada e deionizada em sistema Milli-Q (Millipore).

4.2 OBTENÇÃO DE FILMES POLIMÉTRICOS

Os filmes à base do polímero GC foram sintetizados a partir de uma adaptação de PIERMARIA et al. (2009) utilizando o método de “casting”, que é a secagem de uma solução/dispersão filmogênica, onde ocorre a evaporação do solvente de forma lenta a uma temperatura controlada.

As dispersões de CG foram preparadas sob agitação constante e aquecimento (50° C) durante 1 hora, e posteriormente foram distribuídas em formas de silicone, e deixadas para secagem em incubadora (SOLAB, SL222) a 25 °C $\pm$ 1 por 24 horas, conforme mostrado no esquema da Figura 4.

Figura 4 – Esquema representativo do processo de síntese de filmes à base de GC.



Fonte: Autoria própria.

Na obtenção dos filmes variou-se a concentração da goma caraia na dispersão (1% e 2%), o uso ou não de plastificantes (foram usados 3 tipos de plastificantes: glicerol, manitol e PEG 400) e a concentração destes (10, 20, 30, 40 e 50 g por 100 g de CG); e por fim o solvente utilizado para a dispersão (água e solução ácido acético 1%).

Os filmes contendo fármaco SFAG foram preparados realizando o mesmo procedimento acima descrito, sendo acrescido o mesmo numa concentração de 10 mg/ g de CG. A escolha da quantidade da SFAG se refere à sua concentração comercialmente veiculada em formulação tópica (equivalente a 1%).

4.3 CARACTERIZAÇÃO

4.3.1 Espessura

A espessura dos filmes foi determinada com auxílio de um paquímetro digital (LeeTools, modelo 684132), de precisão 0,01 mm. Medidas foram tomadas em 5 pontos diferentes de cada amostra, em triplicata, totalizando 15 medidas para cada tratamento. Os resultados foram expressos através das médias das medidas de cada filme.

4.3.2 Ensaios de tração: tensão de ruptura e deformação

Os ensaios de tração foram realizados conforme a norma da American Society for Testing Materials (ASTM) D 882-02, em texturômetro (Stable Micro Systems, modelo TA.XT Plus) utilizando corpos de prova medindo 7 cm x 2,5 cm; os valores de espessura de cada filme foram obtidos com o auxílio de paquímetro digital, conforme descrito do tópico anterior (4.3.1 Espessura). A velocidade de tração (ou taxa de deformação) foi de 10 mm/min, a distância entre as garras foi de 25 mm. Os valores médios de resistência à tração (ou tensão máxima de ruptura) e porcentagem de deformação (ou porcentagem de alongamento) foram obtidas a partir de triplicatas de cada amostra.

Os dados de tensão foram calculados pelo equipamento a partir dos dados de área de seção transversal fornecido para cada amostra medida e os resultados de tensão e deformação foram lidos diretamente no gráfico tensão x deformação, no

ponto de ruptura.

4.3.3 Absorção de água

O ensaio de absorção de água foi realizado a partir da avaliação da razão de intumescimento (RI), onde ocorre um aumento de volume devido à absorção de água, conforme descrito por LIMA et al. (2007). Para tanto, as amostras, em triplicata, foram secas em estufa (FANEM, modelo 315 SE) a 105 ± 1 °C por 24 horas. Posteriormente foram pesadas em balança analítica a fim de se obter a massa inicial (M_i). As amostras de massa conhecida foram imersas em 20 mL de água deionizada à temperatura ambiente, sob agitação constante de 100 rpm em mesa agitadora (Ethik Technology, modelo 109/1TC). Em intervalos de tempos pré- estabelecidos, os filmes foram retirados da água e o excesso de água foi removido com auxílio de papel filtro e a massa final foi determinada em balança analítica. O processo foi repetido até peso constante. A RI foi determinada a partir da Equação 1.

Equação 1

$$RI = \frac{M_f}{M_i}$$

Onde:

RI= Razão de Intumescimento

M_f = Massa final

M_i = Massa inicial

4.4 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO MÉDIO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Os filmes obtidos, assim como a GC e o fármaco SFAG, foram caracterizados pela técnica de Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) em um espectrofotômetro PerkinElmer®, modelo Spectrum 400, acessório ATR, por reflectância difusa com 30 varreduras entre 4000 e 500 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e intervalo de 2 cm^{-1} . Posteriormente os dados foram plotados no software OriginPro 8.

4.5 ESPECTROFOTOMETRIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL (UV-Vis)

Análises varredura de espectrofotometria de na região UV-Vis foram efetuadas através de espectro de absorção na faixa de comprimentos de onda (λ) de 190 a 400 nm, em espectrofotômetro Varian modelo Vankel 50 UV/VIS. Os espectros foram obtidos a partir dos filmes posicionados diretamente no porta-amostra.

4.6 TERMOGRAVIMETRIA (TG)

As curvas TG da GC, do fármaco SFAg e dos filmes foram obtidas em termobalança PerkinElmer® (STA 6000), em porta amostra de alumínio, sob razão de aquecimento de 10 °C. min⁻¹, na faixa de temperatura de 25 a 900 °C. O experimento foi executado com amostras contendo aproximadamente 15 mg (± 1); índio e zinco foram utilizados para calibração do equipamento. As curvas termogravimétricas obtidas foram plotadas por meio do software OriginPro 8.

4.7 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IN VITRO

Foi realizado o teste de disco-difusão em ágar com as bactérias *P. aeruginosa* e *S. aureus*, conforme padrão estabelecido pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para determinação da capacidade de inibição do crescimento das cepas das bactérias citadas pelos filmes produzidos.

Primeiramente, as colônias bacterianas foram suspensas em meio nutritivo (Mueller- Hinton) numa concentração de 0,5 da escala Mac Farland (1x 10⁸ UFC/mL) e em seguida foi efetuada a semeadura em todas as direções em placas de Petri com ágar Mueller-Hinton, utilizando swab estéril. Posteriormente, discos dos filmes com fármaco (6 mm de diâmetro) foram colocados sobre a superfície do meio inoculado. Discos embebidos com dispersão de SFAg em DMSO na concentração de 10 mg/mL foram utilizados como controle positivo, enquanto discos dos filmes sem fármaco foram utilizados como controle negativo.

As placas foram incubadas em estufa bacteriológica sob temperatura

controlada (37 °C) por 24 horas. Posteriormente, os halos de inibição (diâmetro do círculo inibitório) ao redor dos filmes foram medidos, com auxílio de paquímetro, e comparados com os controles. Os testes foram realizados em triplicata.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram avaliados estatisticamente por meio de Análise de Variância - ANOVA (teste F) a 5% de probabilidade e uma vez constatado o efeito significativo do tratamento aplicou-se então o teste de Tukey, também com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 6.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OBTENÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS

A concentrações de CG, o plastificante e o solvente utilizado nas dispersões formadoras de filme foram selecionadas considerando características obtidas nos filmes como facilidade de remoção da forma e flexibilidade.

Os filmes preparados a partir de dispersões aquosas e de solução ácido acético 1%, nas concentrações de 1 e 2 % de CG, sem a adição de plastificante se mostraram rígidos. PIEMARIA et al. (2013) relatou essa rigidez de filmes à base de polissacarídeos, retificando, portanto, o uso de plastificantes para facilitar o manuseio e melhorar as suas propriedades mecânicas.

Em relação aos plastificantes utilizados, os filmes produzidos com manitol foram descartados, pois possivelmente o plastificante não se misturou à goma nem quando a dispersão foi feita com água, nem com solução ácido acético 1%; sendo possível visualizar no produto seco os cristais precipitados de cor branca, semelhante ao manitol no seu estado puro. Filmes produzidos com PEG se comportaram de modo semelhante, produzindo filmes rígidos e quebradiços, com pontos brancos nas bordas.

Os filmes obtidos com plastificante glicerol (em todas as concentrações) a partir de dispersões aquosas de GC tanto de 1 quanto de 2% se mostraram quebradiços, frágeis ao manuseio e de difícil remoção da forma.

Quando o solvente usado nas dispersões filmogênicas foi o ácido acético 1% e a GC estava na concentração de 1% (glicerol ainda como plastificante), os filmes resultantes foram semelhantes aos filmes produzidos em dispersões aquosas: quebradiços e frágeis; porém eram facilmente removidos da forma. O mesmo ocorreu nos filmes produzidos com ácido acético 1%, GC 2% e glicerol nas concentrações de 10, 20 e 30 %. Por fim, os filmes produzidos com dispersão de 2% GC em ácido acético 1% com glicerol nas concentrações de 40 e 50 %, apresentaram fácil remoção, elasticidade e adesividade; especialmente o último. Na tabela 4 pode ser observado um resumo dos filmes produzidos com plastificante glicerol, incluindo sua composição e características.

A partir desses resultados, os filmes formados de dispersões de GC 2% em ácido acético 1% com glicerol nas concentrações de 40 e 50 % foram os

selecionados para caracterização.

Tabela 4 – Composição e características de filmes formados com plastificante glicerol.

Solvente	GC %	Glicerol % (m/m GC)	Características do filme formado
Água	1	10	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	2	10	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	1	20	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	2	20	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	1	30	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	2	30	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	1	40	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	2	40	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	1	50	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Água	2	50	Quebradiço, pouco resistente ao manuseio
Ácido Acético	1	10	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	2	10	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	1	20	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	2	20	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	1	30	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	2	30	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	1	40	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	2	40	Facilmente removido da forma, apresentou elasticidade e adesividade;
Ácido Acético	1	50	Facilmente removido da forma, porém frágil ao manuseio
Ácido Acético	2	50	Facilmente removido da forma, apresentou elasticidade e adesividade;

Fonte: Autoria própria.

Também foram sintetizados filmes formados por dispersão GC 2% em ácido acético 1% com glicerol a 60% (m/m de GC), para fins comparativos da influência da concentração de glicerol sobre as características dos filmes (a melhor formulação continha 50% de glicerol, assim também foram caracterizados filmes com 10 % a mais e a menos deste plastificante).

As dispersões preparadas com a adição do fármaco SFAg (na concentração de 10 mg/ g de GC) apresentaram turbidez branca, que foi possível observar mesmo depois da evaporação do solvente, no filme formado. A Tabela 5 mostra os 6 tipos de filmes estudados e caracterizados, com suas respectivas composições e abreviatura (assim como resultados da caracterização dos mesmos que serão discutidos a seguir).

Tabela 5. Composição e abreviatura dos filmes à base de GC e resultados para espessura, tensão de ruptura e porcentagem de alongamento.

Filmes	Abreviatura	Espessura (μm) *	Tensão Ruptura (MPa)*	de Alongamento (%)*
GC:Glicerol 40 % (m/m)	GCGli4	78 ± 14^a	$5,5 \pm 0,6^a$	$11,72 \pm 1,8^a$
GC:Glicerol 50 % (m/m)	GCGli5	89 ± 12^b	$2,9 \pm 0,8^b$	$4,9 \pm 1,0^b$
GC:Glicerol 60 % (m/m)	GCGli6	102 ± 14^c	$4,3 \pm 0,6^c$	$16,32 \pm 1,0^c$
GC:Glicerol 40 % (m/m) SFAg 10 mg/g	GCGli4-SFAg	83 ± 12^d	$3,8 \pm 1,7^d$	$12,23 \pm 1,6^d$

GC:Glicerol 50 % (m/m) SFAg 10 GCgli5-SFAg	70 ± 14^e	$2,7 \pm 0,2^e$	$28,37 \pm 2,2^e$
mg/g			
GC:Glicerol 60 % (m/m) SFAg 10 GCgli6-SFAg	66 ± 15^f	$4,7 \pm 1,3^f$	$7,3 \pm 0,5^f$
mg/g			

*Resultados expresso por média $\pm$ desvio padrão. Diferentes letras na mesma coluna correspondem a valores com diferença significativa pelo teste de Tukey ($p < 0,05$)

Fonte: Autoria própria.

5. 2 CARACTERIZAÇÃO

5.2.1 Espessura

Os valores de espessura dos diferentes filmes obtidos estão apresentados na Tabela 5. De acordo com MORAES (2013), para que um curativo dérmico seja considerado ideal, ele deve possuir uma espessura mais fina que a pele humana normal (500 a 2000 μm). Entretanto, na literatura filmes com espessura entre 40 e 80 μm são considerados adequados para utilização no tratamento de lesões cutâneas (RODRIGUES, 2008; GHASEMLOU et al, 2011; RHIM, WANG E HONG, 2013; NERY, 2014; ONOFRE, 2014; SANTANA, 2015).

Neste trabalho, as espessuras médias dos diferentes filmes obtidos variaram de 66 a 102 μm , estando assim, dentro dos valores sugeridos como adequados. Além disso, a análise estatística revelou que diferentes quantidades de glicerol e a presença do fármaco influenciam na espessura dos filmes. À medida que a concentração de glicerol aumenta, a espessura do filme também aumenta, e isso pode acontecer porque quanto maior a concentração de glicerol no meio, maior a quantidade de interações do tipo ligação de hidrogênio entre este e o polímero, e consequentemente há uma maior expansão da matriz polimérica. Em contrapartida, os filmes com acréscimo do fármaco tiveram valores de espessura menores, e isso pode ocorrer por causa do íon metálico da prata (um cátion), que pode interagir com

o polímero (que tem natureza aniônica), promovendo uma maior compactação da matriz polimérica, e diminuindo a disponibilidade para interações do tipo ligação de hidrogênio.

5.2.2 Ensaios de tração: tensão de ruptura e deformação

Os resultados obtidos, expressos em termos de valores médios para um conjunto de três amostras por composição de filmes podem ser visualizados na Tabela 5.

As propriedades mecânicas dos polímeros dependem de vários fatores, entre os quais massa molar, linearidade da cadeia, cristalinidade, natureza química, além do fato de que as propriedades podem ser influenciadas pela adição de plastificante (ALCÂNTARA, 2013). Por outro lado, os resultados obtidos na avaliação das propriedades mecânicas também são muito influenciados por variáveis externas, independente das características intrínsecas do material analisado, como por exemplo temperatura, velocidade, etc. Durante a aplicação de força de tensão ocorre alinhamento das cadeias poliméricas e expulsão da água do seu interior, podendo acarretar alterações significativas na área de seção transversal, comprometendo a precisão da medida de tensão (ALCÂNTARA, 2013).

De acordo com a literatura (DAI et al., 2002; LU et al., 2010; SILVA et al., 2013) o aumento da concentração de glicerol em filmes resulta numa maior porcentagem de deformação e numa menor tensão de ruptura, pois ele concede mobilidade à matriz polimérica por aumentar o espaço intermolecular entre as cadeias de polímeros e consequentemente, a elasticidade. Entretanto esse padrão não foi observado no ensaio realizado, mesmo utilizando os requisitos recomendados (e considerando que a escolha do equipamento para a realização dos ensaios foi devido à sua sensibilidade, que permite a avaliação das propriedades de materiais frágeis), as medidas das propriedades mecânicas continuaram sujeitas a variáveis externas que interferiram nos resultados.

Ao se analisar os resultados dos filmes com fármaco também não foi verificado um padrão que fosse possível analisar a partir das características físicas e químicas dos compostos. A SFAG é um composto cristalino e supostamente aumentaria a cristalinidade do material, mesmo que de forma sutil, conferindo rigidez aos filmes, que se resultaria em menores porcentagens de deformação e menores

tensões de ruptura.

Apesar de não seguir um padrão, os resultados apresentaram-se adequados para a finalidade proposta, visto que resistência à tração da pele normal varia entre 2,5 a 16 MPa (Wang e col., 2002), e todos os filmes produzidos apresentam valores que estão dentro deste intervalo. Já em relação à porcentagem de alongamento, a pele humana normal apresenta elasticidade de aproximadamente 70% (Dallan, 2005), porém os resultados obtidos para a deformação dos filmes variaram entre 4,9 -28,37 %, ficando muito aquém ao valor considerado adequado.

5.2.3 Absorção de água

A figura 5 apresenta as curvas do grau de intumescimento dos filmes em água deionizada. Pode ser observado na Figura 5-A, que há um aumento na absorção de água conforme a concentração de glicerol aumenta (máximo de absorção de água de 3,6 e 8% para concentrações de 40,50 e 60% de glicerol, respectivamente), isso pode ter acontecido porque a glicerina aumenta o espaço intermolecular entre as cadeias de GC, aumentando assim a quantidade de grupos hidrofílicos expostos, permitindo que a água se difunda através da matriz polimérica..

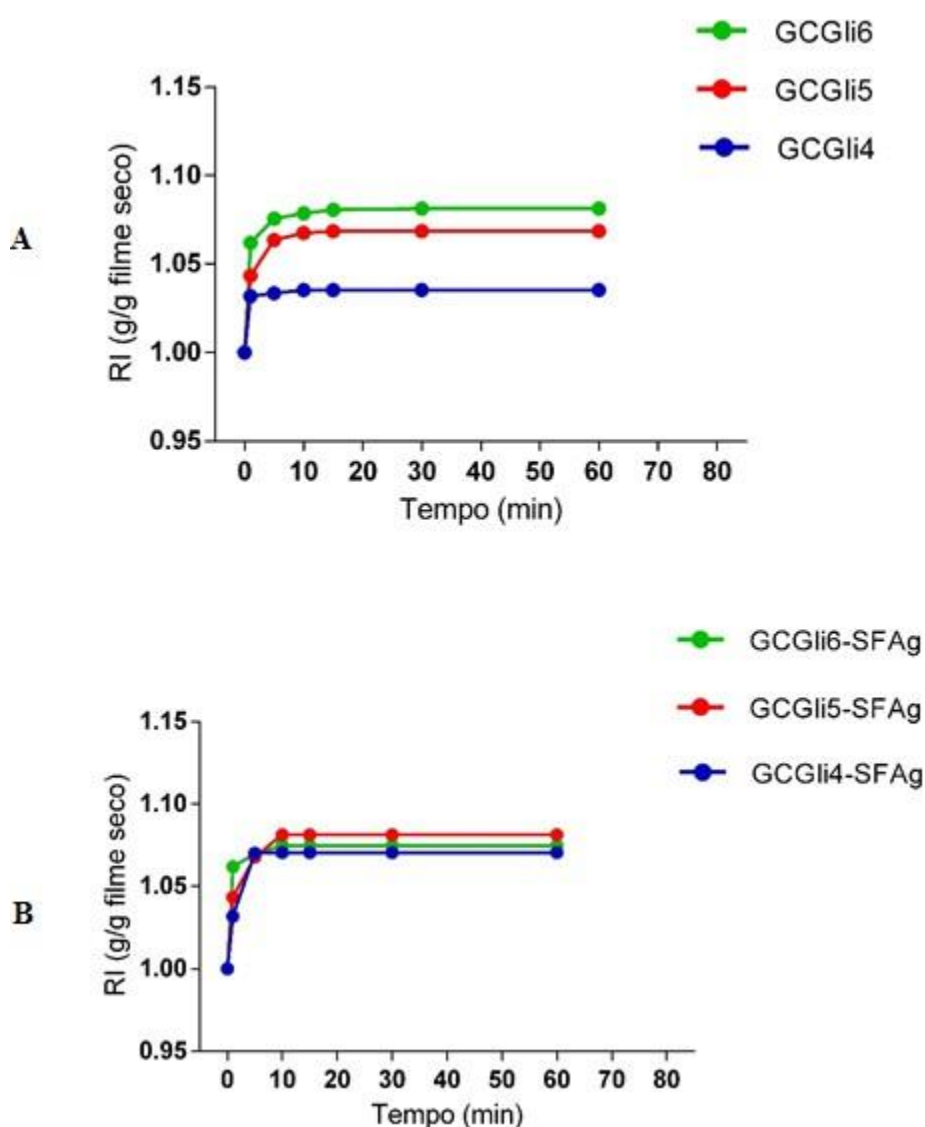
Comparando os dados de grau de intumescimento dos filmes com fármaco, que podem ser observados na Figura 5-B, com os filmes sem fármaco é evidente que a incorporação da SFAG afeta essa propriedade. Os três filmes com SFAG apresentaram o mesmo percentual máximo de aumento (7%), esse comportamento pode ser atribuído a presença dos íons prata que provavelmente afeta a interação entre a GC e o glicerol, como citado anteriormente.

Além disso, há uma maior quantidade de grupos hidrofóbicos por causa da presença de sulfadiazina (que tem dois anéis aromáticos em sua estrutura). Essa maior quantidade de grupos hidrofóbicos interfere porque o intumescimento promovido pela absorção de água se inicia quando as moléculas desta entram na matriz polimérica hidratando os grupos hidrofílicos mais polares (hidratação primária), e como consequência dessa hidratação ocorre o intumescimento da rede polimérica, que expõe seus grupos hidrofóbicos, que irão reorganizar as moléculas de água nas proximidades, ocasionando a hidratação secundária. Posteriormente, moléculas adicionais de água entram nos interstícios da rede polimérica ocupando os espaços entre as cadeias desta rede; essa água adicional é chamada de água de

preenchimento. (HOFFMAN, 2002; NERY, 2014).

Todos os filmes sintetizado absorveram o máximo da capacidade de água em 15 minutos, atingindo o equilíbrio de intumescimento. Ao final de 1 hora de ensaio foi possível observar por inspeção visual que os filmes não estavam mais com superfície e estrutura preservada, se dissolvendo na água. Uma solução para esse problema seria a reticulação dos filmes, como citam SINGH E PAL (2008), que usaram glutaraldeído para reticulação por cross- linking de GC modificada através da adição de polivinil álcool (PVA) para produção de curativo.

Figura 5. Gráficos referentes ao perfil de intumescimento dos filmes sem fármaco (A) e com fármaco (B) em água deionizada.



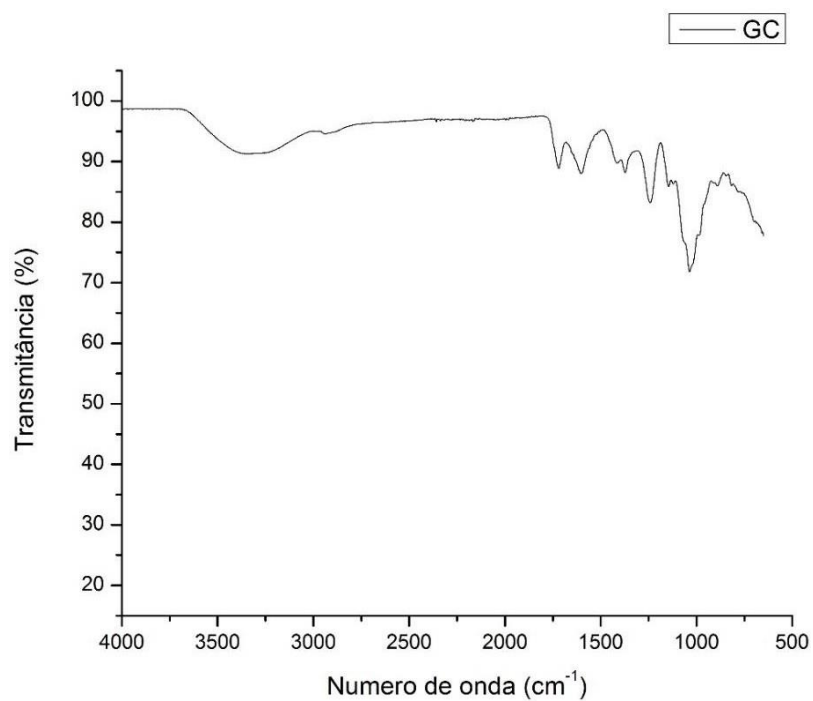
Fonte: Autoria própria.

5.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO MÉDIO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

O espectro na região média de IR da GC, mostrado na Figura 6, apresentou uma banda vibracional relativamente larga variando de 3670 à 3030 cm^{-1} que é atribuída ao alongamento de grupos OH; banda em 2922 cm^{-1} proveniente do alongamento C-H de grupos CH₂ alifáticos, bandas em 1719 e 1239 cm^{-1} atribuídas a vibrações de alongamento da carbonila (C=O) dos ácidos carboxílicos livres e dos ésteres de ácido galacturônico metilados da goma; bandas em 1600 e 1419 cm^{-1} atribuídos ao alongamento de do sal carboxilato (COO⁻); em 1373 cm^{-1} resultante da vibração C-H do grupo acetil e bandas em 1141 e 984 cm^{-1} relacionadas aos anéis de piranose do polissacarídeo (vibração grupal dos anéis de açúcar) . Os resultados estão em concordância com relatos da literatura (LE CERF, IRINEI, E MULLER, 1990; ABO-SHOSHA et al, 2008; SINGH E PAL, 2008; SINGH E SHARMA, 2008; SINGH E VASHISHTHA, 2008; SINGH, SHARMA, E CHAUHAN, 2010; SINGH, SHARMA, E PAL, 2011; BAHULKAR et al., 2015; BERA et al., 2015; MITTAL, MAITY, E RAY, 2015; PATRA et al., 2015; PADIL et al., 2016).

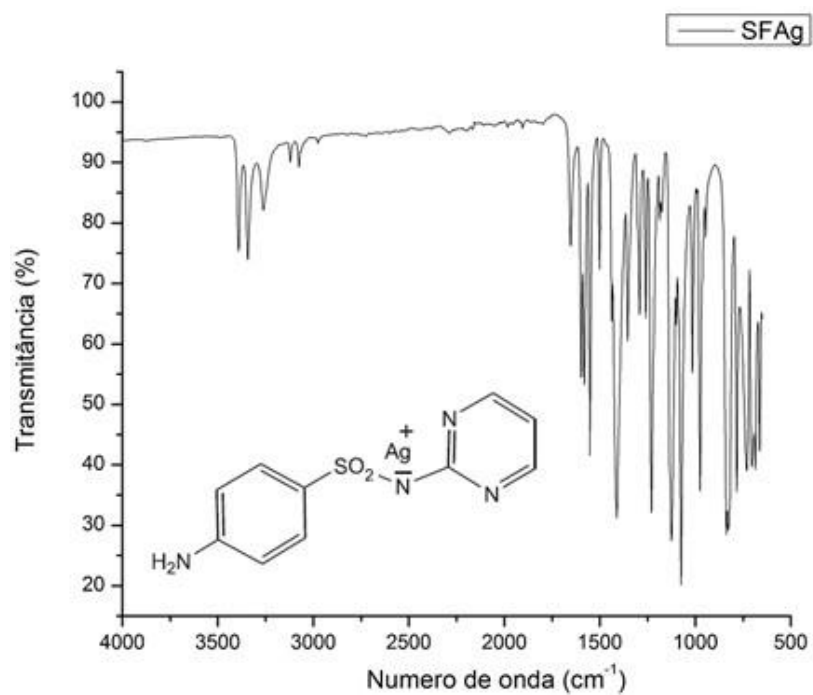
Em relação ao espectro de IR do fármaco SFAg (Figura 7) foram identificadas 4 bandas características desse composto: em 3389 e 3343 cm^{-1} relativas ao alongamento N-H de NH₂; em 1552 cm^{-1} relacionada ao alongamento vibracional da estrutura fenil conjugada ao grupo NH₂; e em 1230 cm^{-1} que se refere ao alongamento assimétrico da ligação S=O. Vale salientar que, como apontou ZEPON et al. (2014), entre 1600 e 1300 cm^{-1} ; e também entre 900 e 675 cm^{-1} são percebidos vários picos de absorção associados estiramento e contração de todas as ligações presentes no anel aromático. Esses resultados estão de acordo com a literatura (PRIETO et al., 2006; CAMARGO et al., 2013; FAJARDO et al., 2013; JODAR et al., 2015; SHAO et al. 2015; LI et al., 2016; KUMAR E GHOSH, 2017).

Figura 6. Espectro de infravermelho da GC



Fonte: Autoria própria.

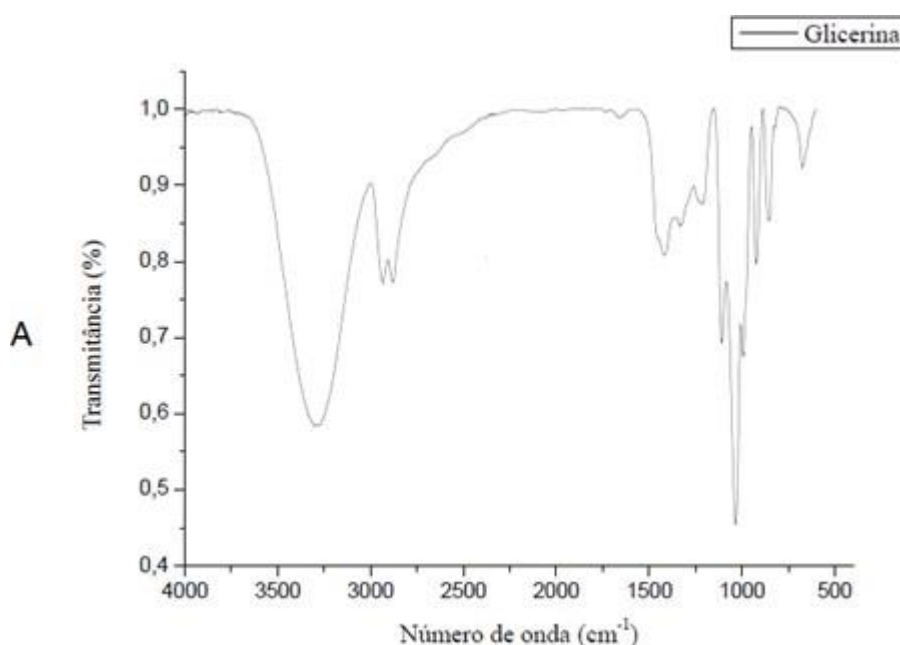
Figura 7. Espectro de Infravermelho da SFAg



Fonte: Autoria própria.

O glicerol (Figura 8) apresenta bandas em 3386 cm^{-1} , atribuída ao alongamento do grupo hidroxila (O-H); entre $2941\text{-}2886\text{ cm}^{-1}$, referentes à vibração C-H do grupo alcano; banda em 1412 cm^{-1} , referente à deformação axial simétrica e assimétrica de C-H em grupos funcionais metileno (CH_2); e bandas nas regiões entre 1111 e 1043 cm^{-1} relacionados à insaturação do carbono α do glicerol, essa vibração se refere à deformação axial da ligação C- O (SILVA et al., 2013; SANTANA, 2015).

Figura 8. Espectro de Infravermelho do glicerol.



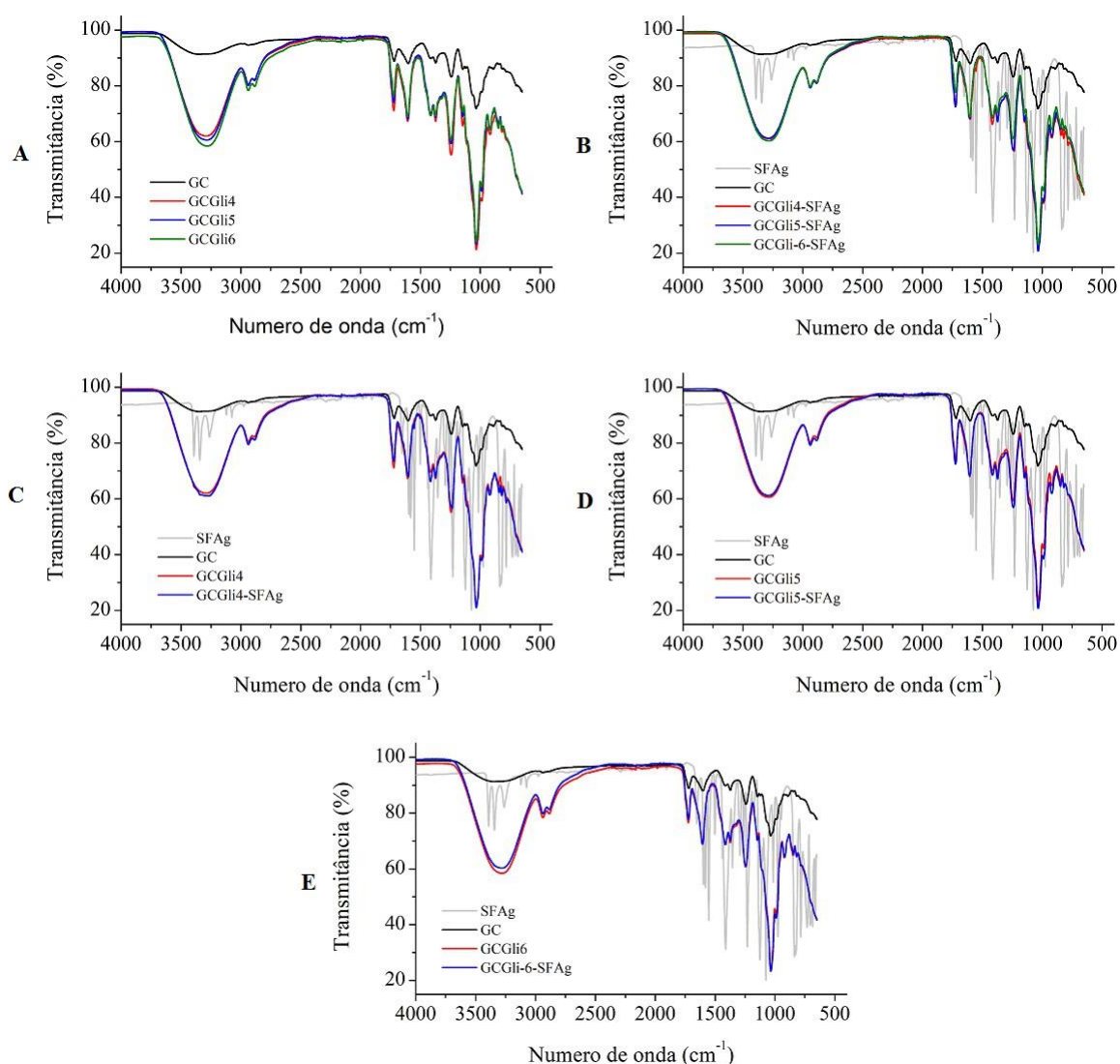
Fonte: SANTANA, 2015.

A Figura 9-A mostra a comparação dos espectros dos filmes de GC sem o fármaco com o espectro da GC. A GC e o glicerol apresentam absorção de infravermelho em regiões iguais ou adjacentes, além disso os dois estão sujeitos a interagir e formar ligações de hidrogênio entre grupos hidroxila do glicerol e resíduos de ácido carboxílico, carbonilas e hidroxilas da goma. O aumento de intensidade de picos nos espectros dos filmes quando comparados ao espectro da goma isolada pode estar associado não só à presença de glicerol, como também pela presença dessas interações.

Quando apenas se compara os espectros dos filmes, pode ser observado que eles apresentam espectros análogos, com picos semelhantes entre si, e com

superposição em algumas partes. Ocorrem pequenas diferenças apenas na intensidade dos picos; à medida que a concentração do glicerol aumenta, ocorre aumento da intensidade dos picos em 3300 e 2900- 2800 cm^{-1} , atribuídos ao alongamento de grupos OH e alongamento C-H de grupos alcano, respectivamente.

Figura 9. Comparação dos espectros de infravermelho dos filmes sem fármaco (A), com fármaco (B) e dos respectivos filmes com a mesma concentração de glicerol: 40 % (C), 50 % (D) e 60 % (E).



Fonte: Autoria própria.

Os espectros dos filmes de GC com SFAg, mostrados na Figura 10-B também foram semelhantes entre si, porém quando comparados ao espectro da SFAg foi observado que os picos característicos do fármaco não foram detectados. A possibilidade para a ausência dos picos característicos da SFAg é o fato do

fármaco estar numa concentração muito menor (como mencionado anteriormente, a SFAG está numa concentração de 10 mg para cada g de GC).

Quando se compara os espectros dos pares de filmes com mesma concentração de glicerol (um filme com fármaco e o outro sem) também é evidenciada a ausência dos picos característicos do fármaco ou de deslocamentos e aumentos de intensidade de picos que poderiam ser provenientes da interação com o fármaco. Os filmes com e sem fármaco possuem o mesmo espectro de absorção no espectro do infravermelho, ocorrendo inclusive a sobreposição destes; salientando a prevalência das características dos compostos encontrados numa maior concentração. Na Figura 10-C, 10-D e 10-E pode ser observada essa sobreposição para filmes na concentração de 40, 50 e 60% de glicerol, respectivamente.

A SFAG tem um grupo amina disponível para realizar ligações de hidrogênio com os grupos carbonila e hidroxila da GC e do glicerol. A interação entre o grupo -NH₂ com C=O ou -OH por ligação de hidrogênio promoveria uma mudança no alongamento das bandas de NH₂ para um número de onda menor; e se esperaria que acontecesse o mesmo para as bandas de C=O e -OH.

O estudo de matrizes de extrusão compostas de acetato de celulose, amido de milho e SFAG, conduzido por ZEPON et al. (2014), apresentou comportamento similar; o mesmo aconteceu com AZEVEDO et al. (2006) quando analisados filmes formados pela quitosana contendo SFAG, que também utilizou glicerol como plastificante. Isso sugere que o aspecto químico do fármaco foi preservado durante a produção do filme, essa sugestão da falta de interação química entre os componentes é positiva do ponto de vista que o fármaco está apenas sendo transportado no filme, o que de outra forma poderia reduzir a sua atividade antimicrobiana (JODAR et al., 2015).

5.4 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL (UV-Vis)

Nesse estudo, as análises espectrofotométricas foram realizadas para verificar e comprovar a incorporação de SFAG nos filmes poliméricos, já que através da técnica de espectroscopia do infravermelho não foi possível identificar bandas características desse fármaco nos filmes sintetizados.

A GC e o plastificante glicerol, um carboidrato e um álcool, respectivamente, não apresentam picos de absorção na região estudada (ultravioleta, de 200 a 400 nm), o que permite inferir que sua presença nos filmes não interfere nos máximos de absorção referente à SFAg, que apresenta grupos cromóforos (aminobenzeno e pirazina), que produzem picos característicos nessa mesma região, em 254 nm (PRIETO et al., 2006; ZEPON et al., 2014)

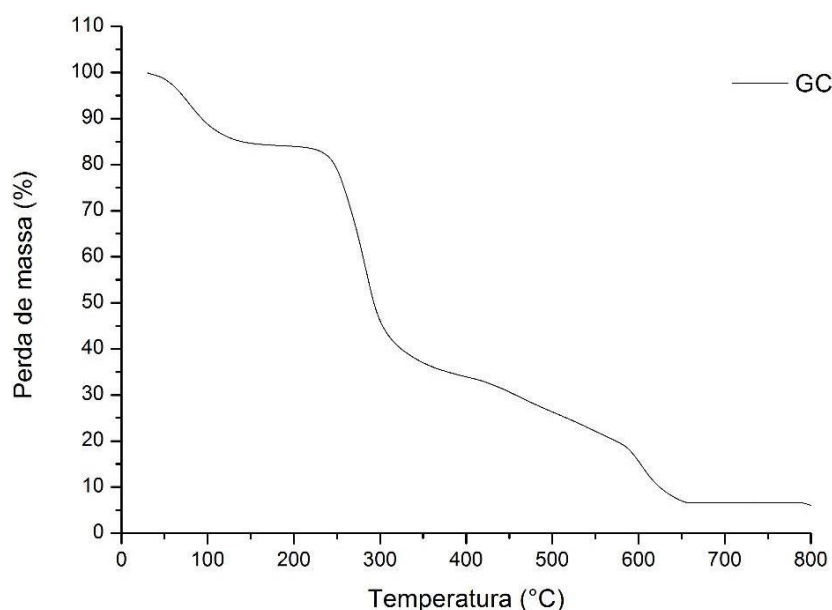
Como esperado os filmes poliméricos de GC não apresentaram picos de absorção. Os filmes poliméricos de GC incorporados de SFAg apresentaram um pico máximo de absorbância em 254 nm.

É importante salientar que nesse estudo os espectros dos filmes de GC com SFAg possui seu máximo de absorção no mesmo comprimento de onda que o espectro da dispersão de SFAg em água, preservando assim o grupamento para-aminobenzenossulfonamida, que é um dos responsáveis pela ação bacteriana do fármaco (GOODMAN E GILLMAN, 2010), evidenciando que o processo de produção dos filmes não alterou sua estrutura.

5.5 TERMOGRAVIMETRIA (TG)

A análise da curva termogravimétrica da GC, que pode ser observada na Figura 10, permite identificar que na faixa de temperatura de 31-100 °C ocorreu um evento de perda de massa de 12%, referente à liberação de moléculas de água não ligada (água de umidade). Em seguida, é verificado um patamar de estabilidade térmica, entre 100 e 232 °C. Enquanto que na faixa de temperatura de 232- 400 °C ocorreu uma perda de massa de 42 %; 232° C pode ser indicada como a temperatura onde a degradação polimérica realmente começou. Segundo PARIKHA E MADAMWAR (2006), nessa etapa ocorre despolimerização acompanhada da ruptura de ligações C-O e C-C das unidades de anéis, que resultam na evaporação de CO, CO₂ e H₂O. Subsequentemente, ocorre um evento de perda de massa de 39 %, referente à formação de material carbonáceo (400-650 °C).

Figura 10. Curva termogravimétrica da GC.

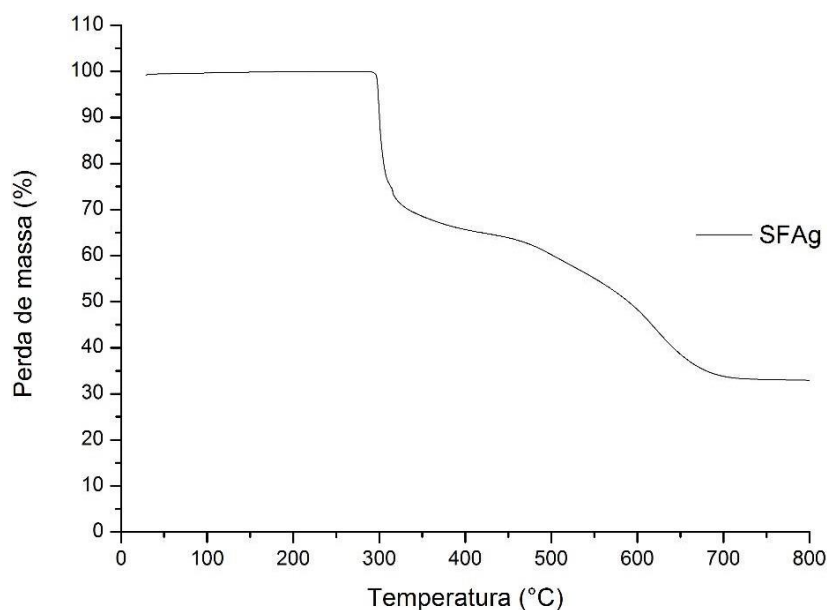


Fonte: Autoria própria.

Segundo SCHLEMER et al., (2010) e CHAGAS (2016), na curva termogravimétrica do glicerol podem ser observadas duas etapas de perda de massa, sendo a primeira em 87 °C, com perda de massa de 8%, atribuída à umidade; e a segunda etapa entre 160-310 °C, com perda de massa de aproximadamente 88%.

Na curva termogravimétrica da SFAG, mostrada na Figura 11, não foi verificado nenhum evento envolvendo perda de massa até a temperatura próxima de 293 °C. Essa característica provavelmente está relacionada à estabilidade que o íon metálico da prata promove ao composto (TRINDADE, 2015). A partir de 293 °C, pode-se observar dois eventos envolvendo perda de massa. A primeira perda de massa (29%) ocorreu entre 293-328 °C, correspondente à decomposição da aminopirazina. Em seguida, observa-se o segundo evento envolvendo perda de massa (38%) entre 452-703 °C, referente à decomposição do anel aromático e dióxido de enxofre.

Figura 11. Curva termogravimétrica da SFAg



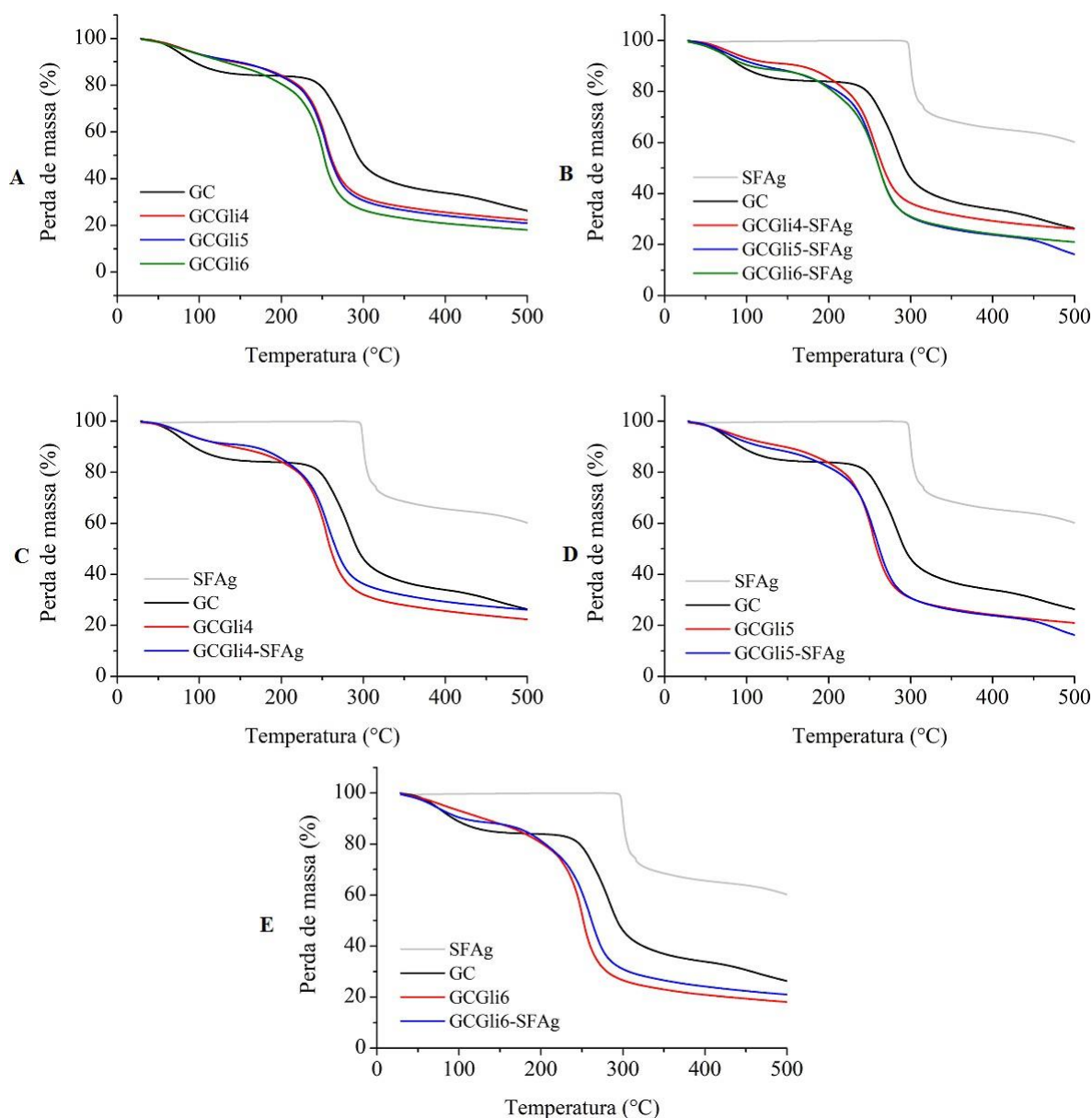
Fonte: Autoria própria.

A Figura 12-A mostra a comparação das curvas termogravimétricas dos filmes sem fármaco com a da goma isolada. Os três tipos de filmes apresentaram duas etapas de decomposição (uma a menos que a goma isolada), com temperaturas e porcentagem de resíduos semelhantes entre si (inclusive em alguns pontos essas curvas de sobrepõem). Os valores de cada etapa estão listados na Tabela 6.

Nos três filmes sem fármaco, na faixa de temperatura entre 31-110 °C observa-se a etapa que pode ser associada à desidratação da amostra. Já entre 180 -500 °C ocorre a decomposição térmica do material formado (GC+ glicerol), com geração de material residual carbonizado.

A comparação das curvas TG dos filmes contendo SFAg com as curvas da goma e do fármaco isolados pode ser visualizada na Figura 12-B. Todos filmes com fármaco adicionado apresentaram duas etapas de decomposição: entre 31-106 °C, desidratação da amostra; e entre 158-500 °C, a decomposição térmica do material formado, com resíduo carbonizado. Esses valores também podem ser visualizados na Tabela 6.

Figura 12. Comparação das curvas termogravimétricas dos filmes sem fármaco (A), com fármaco (B) e dos respectivos filmes com a mesma concentração de glicerol: 40 % (C), 50 % (D) e 60 % (E).



Fonte: Autoria própria.

O efeito protetor do íon prata que é observado no fármaco isolado não aparece na curva termogravimétrica dos filmes com fármaco: a perda de massa começa a ocorrer logo no início da análise, em contrapartida o fármaco se apresenta estável até aproximadamente 300 °C. Isso provavelmente acontece por conta da pequena concentração de íons prata quando comparado com a concentração dos principais materiais, a goma e o plastificante; assim as características destes predominam.

Isso pôde ser comprovado pela comparação das curvas termogravimétricas dos filmes com mesma concentração de glicerol (um deles com fármaco e o outro sem) que podem ser observadas na Figura 12-C para filmes com concentração de 40% de glicerol, Figura 12-D para filmes com concentração de 50% de glicerol e Figura 12-E para filmes com concentração de 60% de glicerol. As curvas se sobrepõem (assim como aconteceu na análise de FTIR), evidenciando a prevalência de características da goma e do plastificante sobre as características do fármaco.

Tabela 6. Resultados da TG para análise do comportamento térmico das amostras dos diferentes filmes obtidos, bem como dos seus componentes isolados.

Amostras	Etapas	Faixa de temperatura (°C)	Δm (%)
GC	1	31-100	12
	2	232-400	42
SFAG	1	293-328	29
	2	452-703	38
Glicerol*	1	87-153	8
	2	160-310	88
GCGLi4	1	31-105	7
	2	180-500	72
GCGLi5	1	31-104	7
	2	185-500	74
GCGLi6	1	31-109	8
	2	184-500	72
GCGLi4-SFAG	1	31-106	8
	2	172-500	67
GCGLi5-SFAG	1	31-102	8
	2	158-500	70
GCGLi6-SFAG	1	31-104	10
	2	158-500	70

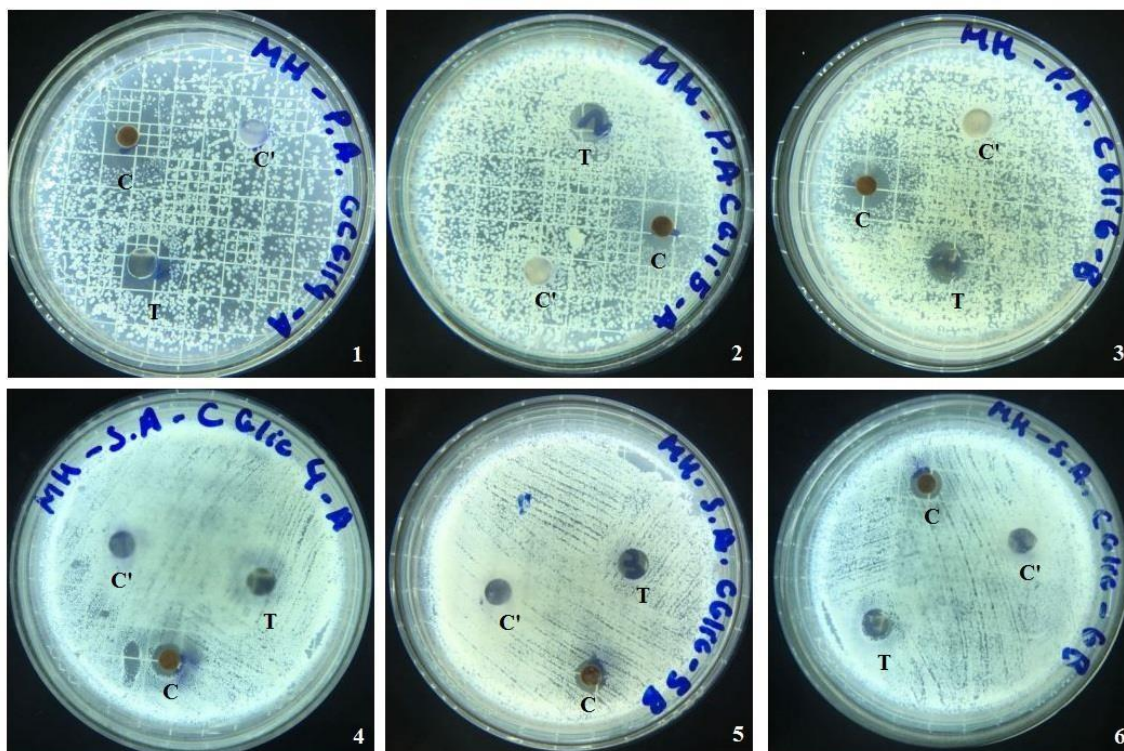
*Dados obtidos de SCHLEMMER et al., 2010 e CHAGAS (2016).

Fonte: Autoria própria.

5.6 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IN VITRO

Na Figura 13 é possível observar imagens das placas de cultura inoculadas com cepas de *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Os valores do diâmetro de inibição relacionados com os controles estão apresentados na Tabela 7.

Figura 13. Imagens fotográficas do teste de atividade antibacteriana em placas de cultura com *P. aeruginosa* dos filmes GCGLi4 (1), GCGLi5 (2) e GCGLi6 (3) e com *S. aureus* dos filmes GCGLi4 (4), GCGLi5 (5) e GCGLi6 (6).



Legenda: T =filme com fármaco, C= Controle positivo, C' = filme sem fármaco (controle negativo).

Fonte: Autoria própria.

Tabela 7. Diâmetro de inibição da atividade bacteriana dos filmes medidos após 24 horas.

Organismos testados	Zona de inibição (diâmetro -mm)					
	GCGLi4	GCGLi5	GCGLi6	GCGLi4-SFAG	GCGLi5-SFAG	GCGLi6-SFAG
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	15 ± 2,1	13,3 ± 1,5	11,3 ± 0,5
<i>S. aureus</i>	0	0	0	7,5 ± 0,5	8,3 ± 0,2	8 ± 0,5

Fonte: Autoria própria.

Os resultados mostram que todos os filmes contendo fármaco apresentaram atividade antibacteriana, diferente de seus controles, os filmes sem fármaco. Foi verificado que a atividade antibacteriana é mais efetiva contra a proliferação da

bactéria *P. aeruginosa* e independentemente da concentração de glicerol utilizada o resultado foi virtualmente o mesmo, indicando que a ação antibacteriana se dá apenas pela presença da SFAG nos filmes.

Para a bactéria *S. aureus* as zonas de inibição observadas foram menores; a diferença entre os resultados entre os dois tipos de bactérias testadas pode ser explicada pelo fato da *P. aeruginosa* ter uma parede bacteriana mais fina e com muitas camadas, o que permite que a SFAG penetre mais facilmente nessa parede para interferir nas vias metabólicas da bactéria (FAJARDO et al., 2013).

Os resultados dessa análise estão consistentes com outros estudos que também discutem a ação bacteriana de SFAG incorporada em filmes para uso como curativos (KUMAR, 2010; FAJARDO et al., 2013).

6 CONCLUSÃO

- Filmes produzidos a partir do polímero polissacarídico GC necessitam de plastificante na sua formulação, para diminuir a rigidez e aprimorar suas propriedades físicas e mecânicas;
- A variação na concentração do plastificante glicerol nos filmes pode exercer importantes influências em propriedades físicas dos como espessura e absorção de água;
- A presença de fármaco também influenciou o desempenho físico dos filmes produzidos;
- Todos os filmes sintetizados absorveram o máximo da capacidade de água em 15 minutos, atingindo equilíbrio de intumescimento;
- Espectros de infravermelho de filmes contendo fármaco não apresentaram picos específicos deste, tendo espectros semelhantes aos filmes sem fármaco na concentração de glicerol correspondente;
- O mesmo aconteceu com as curvas termogravimétricas dos filmes com fármaco: não apresentaram características do fármaco;
- Isso provavelmente acontece pela baixa razão polímero: fármaco que é de 100:1;
- Foi possível identificar a presença de fármaco através da espectrofotometria na região do ultravioleta;
- Todos os filmes contendo fármaco apresentaram atividade bacteriana contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*, sendo que a atividade foi maior no último por causa de características próprias do microrganismo.

7 PERSPECTIVAS

- Avaliar características de força bioadesiva;
- Avaliar distribuição/ uniformidade do fármaco nos filmes;
- Realização de ensaios de cinética de liberação de fármaco;
- Realização de ensaios de citotoxicidade celular in vitro;
- Realização de ensaios pré-clínicos in vivo.

8 REFERÊNCIAS

- ABO-SHOSHA, M. H.; IBRAHIM, N. A.; ALLAM, E.; EL-ZAIRY, E. Preparation and characterization of polyacrylic acid/karaya gum and polyacrylic acid/tamarind seed gum adducts and utilization in textile printing. **Carbohydrate Polymers**, v. 74, n. 2, p. 241–249, 2008.
- ANDRADE, M. G. L.; CAMELO, C. N.; CARNEIRO, J. A.; TERÊNCIO, K.P. Evidence of changes in the healing process of burns in diabetic subjects: literature review. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 12, n. 1, p. 42-48, 2013.
- ALCÂNTARA, M. T. S. **Hidrogéis poliméricos com nanopartículas de prata para aplicações médicas**. 2013. 166 f. Tese (Doutorado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear-Materiais), Universidade de São Paulo, São Paulo.
- AZEVEDO, E. P.; SALDANHA, T. D. P.; NAVARRO, M. V. M. Mechanical properties and release studies of chitosan films impregnated with silver sulfadiazine. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, n. 4, p. 3462–3470, 2006.
- BAHULKAR, S. S.; MUNOT, N. M.; SURWASE, S. S. Synthesis, characterization of thiolated karaya gum and evaluation of effect of pH on its mucoadhesive and sustained release properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 130, p. 183–190, 2015.
- BERA, H.; BODDUPALLI, S.; NAYAK, A. K. Mucoadhesive-floating zinc-pectinate-sterculia gum interpenetrating polymer network beads encapsulating ziprasidone HCl. **Carbohydrate Polymers**, v. 131, p. 108–118, 2015.
- BOATENG, J. S.; MATTHEWS, K. H.; STEVENS, H. N. E.; ECCLESTON, G. M. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 8, p. 2892–2923, 2008.
- CAMARGO-JUNIOR, F. B. DE. **Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo pantenol e avaliação dos seus efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea**. 2006. 156 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
- CAMARGO, F. P. DE; RAFFIN, R.; ROSSATO, J.; SILVA, I. Z. DA; HOELZEL, S. C. DA S. M. Preparação, caracterização, atividade antimicrobiana e simulação computacional do complexo de inclusão de sulfadiazina de prata com β -ciclodextrina. **Disciplinarium Scientia**,

v. 14, n. 1, p. 73–88, 2013.

LE CERF, D.; IRINEI, F.; MULLER, G. Solution properties of gum exudates from *Sterculia urens* (Karaya gum). **Carbohydrate Polymers**, v. 13, n. 4, p. 375–386, 1990.

DALLAN, P. R. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração da pele**. 2005. 212 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química). Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

EIRAS, C.; PASSOS, I. N. G.; DE BRITO, A. C. F. Nanocompósitos eletroativos de poli-o-metoxianilina e polissacarídeos naturais. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1158–1162, 2007.

EL-FEKY, G. S.; SHARAF, S. S.; EL SHAFEI, A.; HEGAZY, A. A. Using chitosan nanoparticles as drug carriers for the development of a silver sulfadiazine wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 158, p. 11–19, 2017.

FAJARDO, A. R.; LOPES, L. C.; CALEARE, A. O. Silver sulfadiazine loaded chitosan/chondroitin sulfate films for a potential wound dressing application. **Materials Science and Engineering C**, v. 33, n. 2, p. 588–595, 2013.

GONELLA, H. A.; QUEVEDO, F.; CARLOS, L.; GARBOSSA, D. Colonização bacteriana nas primeiras 24 horas das queimaduras. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 13, n. 2, p. 99–102, 2014.

JODAR, K. S. P.; BALCÃO, V. M.; CHAUD, M. V. Development and Characterization of a Hydrogel Containing Silver Sulfadiazine for Antimicrobial Topical Applications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 2241–2254, 2015.

KUMAR, P. M.; GHOSH, A. Development and evaluation of silver sulfadiazine loaded microsphere based gel for partial thickness (second degree) burn wounds. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 243–254, 2017.

LI, P.; WU, L.; LI, B.; ZHAO, Y.; QU, P. Highly water-dispersible silver sulfadiazine decorated with polyvinyl pyrrolidone and its antibacterial activities. **Materials Science and Engineering C**, v. 60, p. 54–59, 2016.

LIMA, O.; FILHO, F. S. L. Queimados : alterações metabólicas , fisiopatologia , classificação e interseções com o tempo de jejum. **Medicina perioperatória**, p. 803–815, 2006.

LIMA, A. M. F.; ANDREANI, L.; SOLDI, V.; BORSALI, R. Influência da adição de

plastificante e do processo de reticulação na morfologia, absorção de água e propriedades mecânicas de filmes de alginato de sódio. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 832–837, 2007.

LIMA, J. F. S.; OLIVEIRA, E. A.; ARAÚJO, A. C. R. A.; OLIVEIRA, M. M. Infection in children with burns: Review of literature. **Rev. Bras. Queimados**, v. 13, n. 2, p. 67–75, 2014.

MACEDO, J. L. S.; SANTOS, J.B. Complicações infecciosas em pacientes queimados. **Rev. Soc. Bras. Cir. Plást.**, v. 441, p. 420-426, 2014.

MAHAJAN, P.; KAUR, A.; AGGARWAL, G.; HARIKUMAR, S. L. Mucoadhesive Drug Delivery System : A Review. **Int. J. Drug Dev. & Res.**, v. 5, n. 1, p. 11–20, 2013.

MALLADI, R. V; GAYATHRI, A. R. Viscosity Studies on Gum Karaya. **International Journal of Science and Research (IJSR)**, v. 5, n. 7, p. 1710–1713, 2016.

MIRHOSSEINI, H.; AMID, B. T. A review study on chemical composition and molecular structure of newly plant gum exudates and seed gums. **Food Research International**, v. 46, n. 1, p. 387–398, 2012.

MITTAL, H.; MAITY, A.; RAY, S. S. Synthesis of co-polymer-grafted gum karaya and silica hybrid organic-inorganic hydrogel nanocomposite for the highly effective removal of methylene blue. **Chemical Engineering Journal**, v. 279, p. 166–179, 2015.

MORAIS, D. C. M., BARROS, P. O., TAMOS, E. F., ZUIM, N. R.B. Ação cicatrizante de substâncias ativas: d-pantenol, óleo de girassol, papaína, propólis e fator de crescimento de fibroblastos. **Rev FOCO**, v. 4, n. 4, p. 83-97, 2013.

MOSER, H.; PEREIRA, R. R.; PEREIRA, M. J. L. Evolution os silver dressings in the treatment of partial thickness burns. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 12, n. 12, p 60-67, 2013.

MURALI MOHAN BABU, G. V.; PRASAD, C. D. S.; RAMANA MURTHY, K. V. Evaluation of modified gum karaya as carrier for the dissolution enhancement of poorly water-soluble drug nimodipine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 234, n. 1–2, p. 1–17, 2002.

NERY, J. C. Obtenção e caracterização de filmes contendo alginato de sódio e quitosana para potencial aplicação no tratamento de lesões cutâneas. 2014. 81 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais). Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte.

OH, S. Y.; JEONG, S. Y.; PARK, T. G.; LEE, J. H. Enhanced transdermal delivery of AZT (Zidovudine) using iontophoresis and penetration enhancer. **Journal of Controlled Release**, v. 51, n. 2–3, p. 161–168, 1998.

OLIVEIRA, F. P. S.; FERREIRA, E. A. P.; CARMONA, S. S. Crianças e adolescentes vítimas de queimaduras: caracterização de situações de risco ao desenvolvimento. **Rev. Bras. Cresc. Des. Hum.**, v. 19, n. 1, p. 19-34, 2009.

OLIVEIRA, F. L.; SERRA, M. C. DO V. F. Infecções em queimaduras: Revisão. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 10, n. 3, p. 96–99, 2011.

ONOFRE, N. A. **Desenvolvimento e caracterização de filmes poliméricos a partir de ágar, agarose e kefirana com incorporação de nanopartículas de prata**. 2014. 110 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica). Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

PADIL, V. V. T.; SENAN, C.; WACŁAWEK, S.; ČERNÍK, M. Electrospun fibers based on Arabic, karaya and kondagogu gums. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 91, p. 299–309, 2016.

PARK, C. R.; MUNDAY, D. L. Evaluation of Selected Polysaccharide Excipients in Buccoadhesive Tablets for Sustained Release of Nicotine. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, n. 6, p. 609–617, 2004.

PATRA, N.; MARTINOVÁ, L.; STUCHLIK, M.; ČERNÍK, M. Structure-property relationships in Sterculia urens/polyvinyl alcohol electrospun composite nanofibres. **Carbohydrate Polymers**, v. 120, p. 69–73, 2015.

PEREIRA, T. A. **Obtenção e caracterização de nanoemulsões O/A à base de óleo de framboesa, maracujá e pêssego: avaliação das propriedades cosméticas da formulação**. 2011. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

PIERMARIA, J. A.; PINOTTI, A.; GARCIA, M. A.; ABRAHAM, A. G. Films based on kefir, an exopolysaccharide obtained from kefir grain: Development and characterization. **Food Hydrocolloids**, v. 23, n. 3, p. 684–690, 2009.

PRAJAPATI, V. D.; JANI, G. K.; MORADIYA, N. G.; RANDERIA, N. P. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, n. 2, p. 1685–1699, 2013.

PRIETO, M. J.; BACIGALUPE, D.; PARDINI, O. Nanomolar cationic dendrimeric sulfadiazine as potential antitoxoplasmic agent. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 326, n. 1–2, p. 160–168, 2006.

RAGONHA, A. C. O.; FERREIRA, E.; ANDRADE, D. DE; ROSSI, L. A. Avaliação microbiológica de coberturas com sulfadiazina de prata a 1%, utilizadas em queimaduras. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 4, p. 514–521, 2005.

RANA, V.; RAI, P.; TIWARY, A. K. Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, n. 3, p. 1031–1047, 2011.

REMPEL, L. C. T.; TIZZOT, M. R. P. A.; VASCO, J. F.M. Incidência de infecções bacterianas em pacientes queimados sob tratamento em hospital universitário de Curitiba. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 10, n. 1, p. 3-9, 2011.

RHIM, J. W.; WANG, L. F.; HONG, S. I. Preparation and characterization of ágar/silver nanoparticles composite films with antimicrobial activity. **Food Hydrocolloids**, v. 33, p. 327-335, 2013.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia aplicada a dermoestética**. 2ª Ed. 2010.

ROCHA, F. S.; SAKAI, R. L.; SIMÃO, T. S.; CAMPOS, M. H.; PINTO, D. C. S.; MATTAR, C. A.; ALMEIDA, P. C. C.; FAIWICHOW, L. Avaliação comparativa do uso de hidroalginato com prata e o curativo convencional em queimaduras de segundo grau. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 11, n. 3, p. 106-10, 2012.

RODRIGUES, B. F. F. S. **Engenharia de tecidos para regeneração da pele: retrospectiva e perspectivas futuras**. 2012. 69 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Sixth Edition, ed. Londres, Reino Unido: Pharmaceutical Press, 2009.

SANTANA, G. M. DE. **Desenvolvimento e caracterização de filmes poliméricos baseados em agarose com a incorporação de ciprofloxacina para utilização como novo substituto temporário de pele**. 2015. 105 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica). Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

SARATHCHANDIRAN, I.; SURESH KUMAR, P. Characterization and Standardization of Gum Karaya. **International Journal of Biopharmaceutics**, v. 5, n. 2, p. 142–151, 2014.

SCHLEMMER, D.; SALES, M. J. A.; RESCK, I. S. Preparação, caracterização e degradação de blendas PS/TPS usando glicerol e óleo de buriti como plastificantes. **Polímeros**, v. 20, p. 6–13, 2010.

SHAO, W.; LIU, H.; WU, J. Preparation, antibacterial activity and pH-responsive release behavior of silver sulfadiazine loaded bacterial cellulose for wound dressing applications. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 63, p. 404–410, 2015.

SHAO, W.; WU, J.; WANG, S. Construction of silver sulfadiazine loaded chitosan composite sponges as potential wound dressings. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 1963–1970, 2017.

SILVA, M. C. C.; PACHECO, J. S.; FURTADO, F. V. S.; MATOS -FILHO, J. C.; DAMASCENO, A. K. C. Epidemiologia das infecções em queimaduras no nordeste do Brasil. **Rev. Eletr. Enf** . v. 11, n. 2, p. 390-4, 2009.

SILVA, M. F.; DE MORAES, M. A.; NOGUEIRA, G. M. Glycerin and ethanol as additives on silk fibroin films: Insoluble and malleable films. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 128, n. 1, p. 115–122, 2013.

SINGH, B.; PAL, L. Development of sterculia gum based wound dressings for use in drug delivery. **European Polymer Journal**, v. 44, n. 10, p. 3222–3230, 2008.

SINGH, B.; SHARMA, N. Development of novel hydrogels by functionalization of sterculia gum for use in anti-ulcer drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 74, n. 3, p. 489–497, 2008.

SINGH, B.; SHARMA, V.; CHAUHAN, D. Gastroretentive floating sterculia-alginate beads for use in antiulcer drug delivery. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 88, n. 8, p. 997–1012, 2010.

SINGH, B.; SHARMA, V.; PAL, L. Formation of sterculia polysaccharide networks by gamma rays induced graft copolymerization for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 86, n. 3, p. 1371–1380, 2011.

SINGH, B.; VASHISHTHA, M. Development of novel hydrogels by modification of sterculia gum through radiation cross-linking polymerization for use in drug delivery. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 266, n. 9, p. 2009–2020, 2008.

STEPHEN, A. M.; PHILLIPS, G. O.; WILLIAMS, P. A. **Food Polysaccharides and Their Applications**. 2nd Edition, ed. Boca Raton, Florida, USA: Taylor & FRancis, 2006.

TAVARES, C. S. ; HORA, E. C. Caracterização das vítimas de queimaduras em seguimento ambulatorial. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 92, p. 2245-2251, 2013.

TRINDADE, G. G. G. Obtenção de compósitos hidroxiapatita-quitosana contendo sulfadiazina de prata complexada em β -ciclodextrina. 2015. 91 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Sergipe, São Cristovão.

VIERA, S. P. P. **Promoção da absorção cutânea de fármacos: Estado da arte**. 2013. 72 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v. 20, n. 1, p. 51–64, 2010. .

YANG, J.; HAN, S.; ZHENG, H.; DONG, H.; LIU, J. Preparation and application of micro/nanoparticles based on natural polysaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v. 123, p. 53–66, 2015.

ZEPON, K. M.; PETRONILHO, F.; SOLDI, V.; SALMORIA, G. V.; KANIS, L. A. Production and characterization of cornstarch/cellulose acetate/silver sulfadiazine extrudate matrices. **Materials Science and Engineering C**, v. 44, p. 225–233, 2014.