

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA COMO SUPORTE PARA
BIOATIVOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E
FORMULAÇÃO COSMÉTICA**

Isadora Atrib Garcia

Pelotas, 2025

**MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA COMO SUPORTE PARA
BIOATIVOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E
FORMULAÇÃO COSMÉTICA**

Defesa de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química, da
Universidade Federal de Pelotas, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em
Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Bianchini

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves dos Santos

Pelotas, 2025

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

G216m Garcia, Isadora Atrib

Micropartículas de quitosana como suporte para bioativos [recurso eletrônico] : síntese, caracterização, atividade antimicrobiana e formulação cosmética / Isadora Atrib Garcia ; Daniela Bianchini, orientadora ; Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves dos Santos, coorientadora. — Pelotas, 2025.
93 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2025.

1. Quitosana. 2. Reticulação. 3. Bioativos. 4. Micropartículas. 5. Microplásticos. I. Bianchini, Daniela, orient. II. Santos, Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves dos, coorient. III. Título.

CDD 547.8432

MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA COMO SUPORTE PARA BIOATIVOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E FORMULAÇÃO COSMÉTICA

Defesa de Mestrado aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 28/01/2025

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **DANIELA BIANCHINI**
Data: 25/02/2025 21:35:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Daniela Bianchini (Orientadora)

Dr^a. em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora na Universidade Federal de Pelotas

Documento assinado digitalmente
 **ELIEZER AVILA GANDRA**
Data: 25/02/2025 09:49:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Eliezer Ávila Gandra

Dr^o. em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Pelotas

Professor na Universidade Federal de Pelotas

Documento assinado digitalmente
 **WILIAM BOSCHETTI**
Data: 24/02/2025 12:45:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

William Boschetti

Dr^o. em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor na Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, por sempre estarem presentes comigo, me incentivando e dando força nessa caminhada, sem eles nada seria possível.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Daniela Bianchini pelos ensinamentos e apoio incondicional nessa etapa.

A minha coorientadora Prof^a. Dr^a. Aline Joana pela dedicação, ensinamentos, por me incentivar nos momentos difíceis e aceitar meus desafios propostos nessa jornada de anos.

Agradeço aos meus colegas do Laboratório de Sólidos Inorgânicos (LASIR) da UFPel, pelos momentos de troca de conhecimentos, e de diversão nas horas vagas. Em especial Thais Santos e Henrique Blank nos momentos de estudo e laboratório, gratidão pelas horas de trabalho no campus Capão do Leão.

As minhas amigas Victoria Leon, Taís Poletti, Jeanifer Camacho que foram incansáveis no incentivo e na parceria desses anos. Foram parceiras nos momentos difíceis e nos momentos felizes, que fizeram parte muito especial dessa jornada.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Química – PPGQ da UFPel, pelos ensinamentos que contribuíram para o meu conhecimento profissional.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro, essencial para a realização desta pesquisa.

À Universidade Federal de Pelotas pela disponibilização da infraestrutura de laboratórios e salas de aula utilizadas durante todo o mestrado.

Resumo

GARCIA, Isadora Atrib. **Micropartículas de quitosana como suporte para bioativos: Síntese, caracterização, atividade antimicrobiana e formulação cosmética**. Orientadora: Daniela Bianchini. 2025. 93f. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2025.

Os microplásticos presentes em produtos cosméticos e agentes de limpeza, associado com o descarte incorreto têm gerado grandes quantidades de resíduos ambientais, que são resistentes à degradação. Assim, os biopolímeros estão sendo utilizados como uma alternativa os plásticos por não serem tóxicos e possuírem tempo de degradação menor que os polímeros sintéticos. A quitosana é um biopolímero sintetizado a partir da quitina purificada a partir de exoesqueletos, a exemplo das cascas de camarão. Esse polímero possui grupos funcionais que permitem modificações e reticulação com bioativos, como vanilina e ácido gálico, de forma a manter e/ou potencializar as propriedades biológicas de cada componente. O objetivo deste trabalho é a síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de micropartículas de quitosana, reticuladas com bioativos, para formação de produto com propriedades sustentáveis, que proporcionem alternativas ao uso de microplásticos em formulações cosméticas de higiene e limpeza. As micropartículas foram sintetizadas pelo método de gelificação, fazendo uso de quitosana sintetizada previamente pelo grupo. O processo de reticulação química e física da quitosana nas micropartículas foi realizado, respectivamente, com uso de sistema de refluxo e solventes atóxicos, pelo período de 5h para a vanilina e 24h para o ácido gálico. Caracterizações químicas, físicas e biológicas foram realizadas. As micropartículas ME-1V evidenciaram retenção de 26,5 % com vanilina e as ME-1V AG evidenciaram retenção de 23,7 % com ácido gálico, a partir da quantificação realizada por método desenvolvido com uso de espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-Vis). As micropartículas ME-1V e ME-1V AG mostraram-se, majoritariamente, estáveis em água, com diferentes valores de pH (2,0; 7,0; 10,0). Em emulsão água/óleo (base cosmética) não foi observado intumescimento das micropartículas ME-1V e ME-1V AG. O grau de intumescimento de ME-1V foi de 97,4% e de ME-1V AG foi de 142%. A análise de espectroscopia na região do infravermelho mostrou as bandas características da reticulação química da vanilina, com a formação da ligação imina (C=N) nas micropartículas ME-1V, e da reticulação física, com ácido gálico, nas micropartículas ME-1V AG, por meio das ligações de hidrogênio, que não estavam presentes no espectro das micropartículas ME-1 que continham apenas quitosana. As micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura evidenciaram formas definidas, tendenciando ao formato esférico, com superfície lisa e homogênea. O tamanho de diâmetro das micropartículas variou de 692-940 μm . A análise de espectroscopia de energia dispersiva indicou os principais constituintes atômicos C, N, O presentes na quitosana, vanilina e ácido gálico. As análises térmicas evidenciaram a estabilidade das micropartículas reticuladas, com destaque para a estabilidade térmica das micropartículas ME-1V AG, que evidenciaram 49,35% de resíduo à 500°C. Em relação ao potencial antimicrobiano, apenas ME-1V AG e os bioativos precursores (quitosana, vanilina e ácido gálico) mostraram essa capacidade, com destaque para ação frente à bactéria Gram - *Escherichia coli*. Dessa forma, ambas micropartículas ME-1V e ME-1V AG mostraram as características adequadas ao emprego alternativo em formulações cosméticas de higiene e limpeza, ao invés ao uso de microplásticos. Por fim, conclui-se que os

resultados obtidos neste trabalho respeitam os preceitos de sustentabilidade definidos pelos objetivos de desenvolvimento sustentável, ao mesmo tempo em que, agregam valor às matérias primas, no desenvolvimento de novos materiais.

Palavras-chave: quitosana, reticulação, bioativos, micropartículas, ODS, alternativa ao microplástico

Abstract

GARCIA, Isadora Atrib. **Chitosan Microparticles as Support for Bioactives: Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity, and Cosmetic Formulation.**

Advisor: Daniela Bianchini. 2025. 93p. Dissertation Masters – Graduate Program in Chemistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2025.

Microplastics present in cosmetic products and cleaning agents, combined with improper disposal, have generated large amounts of environmental waste that are resistant to degradation. Thus, biopolymers are being used as an alternative to plastics due to their non-toxicity and shorter degradation time compared to synthetic polymers. Chitosan is a biopolymer synthesized from chitin, which is purified from exoskeletons, such as shrimp shells. This polymer contains functional groups that allow for modifications and crosslinking with bioactives, such as vanillin and gallic acid, in order to maintain and/or enhance the biological properties of each component. The aim of this study was the synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of chitosan microparticles crosslinked with bioactives, to create a product with sustainable properties, providing alternatives to the use of microplastics in cosmetic hygiene and cleaning formulations. The microparticles were synthesized using the gelation method, employing chitosan previously synthesized by the group. The chemical and physical crosslinking processes of chitosan in the microparticles were performed with the use of a reflux system and non-toxic solvents for 5 hours for vanillin and 24 hours for gallic acid. Chemical, physical, and biological characterizations were carried out. The microparticles ME-1V showed a retention of 26.5% with vanillin, while the ME-1V AG microparticles showed a retention of 23.7% with gallic acid, as determined by quantification using a developed UV-vis spectroscopy method. The ME-1V and ME-1V AG microparticles were predominantly stable in water, with different pH values (2.0; 7.0; 10.0). In the oil/water emulsion (cosmetic base), no swelling was observed in the ME-1V and ME-1V AG microparticles. The swelling degree of ME-1V was 97.4%, and of ME-1V AG was 142%. Infrared spectroscopy analysis showed the characteristic bands of chemical crosslinking of vanillin, with the formation of the imine (C=N) bond in the ME-1V microparticles, and physical crosslinking with gallic acid in the ME-1V AG microparticles, through hydrogen bonds, which were absent in the spectrum of the ME-1 microparticles containing only chitosan. Scanning electron microscopy images revealed well-defined, predominantly spherical shapes, with a smooth and homogeneous surface. The particle diameter ranged from 692-940 μm . Energy dispersive spectroscopy analysis indicated the main atomic constituents C, N, O present in chitosan, vanillin, and gallic acid. Thermal analyses demonstrated the stability of the crosslinked microparticles, with a particular emphasis on the thermal stability of the ME-1V AG microparticles, which showed 49.35% residue at 500°C. Regarding antimicrobial potential, only ME-1V AG and the precursor bioactives (chitosan, vanillin, and gallic acid) exhibited this capacity, particularly against the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*. Thus, both ME-1V and ME-1V AG microparticles demonstrated suitable characteristics for alternative use in cosmetic hygiene and cleaning formulations, as replacements for microplastics. Finally, it is concluded that the results obtained in this study align with the principles of sustainability defined by the sustainable development goals, while also adding value to the raw materials in the development of new materials.

Keywords: chitosan, crosslinking, bioactives, microparticles, SDGs, alternative to microplastic

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura polimérica da quitina, evidenciando os grupamentos acetamida.....	25
Figura 2. Estrutura polimérica da quitosana, evidenciando os grupos amina e acetamida.....	26
Figura 3. Estrutura do polímero de quitosana reticulado com glutaraldeído.....	29
Figura 4. Esquema da estrutura da molécula de quitosana reticulada com TPP.....	30
Figura 5. Estrutura molecular da vanilina.....	33
Figura 6. Reação de condensação entre amina primária da quitosana e aldeído da vanilina, catalisada por ácido, para a formação da Base de Schiff.....	35
Figura 7. Reação de condensação entre a quitosana e aldeído ou cetona para formar base de Schiff.....	35
Figura 8. Estrutura química do ácido gálico.....	36
Figura 9. Reação de formação das micropartículas de quitosana (ME-1) pelo método de gelificação e precipitação.....	40
Figura 10. Reação de reticulação química para síntese das micropartículas de quitosana com vanilina (ME-1V).....	41
Figura 11. Reação de reticulação física para a síntese das micropartículas de quitosana com vanilina e ácido gálico (ME-1V AG).....	42
Figura 12. Fotografia de ME-1 após a síntese, úmidas.....	51
Figura 13. Esquema proposto para a reticulação química presente em ME-1V.....	52
Figura 14. Fotografias de ME-1V, úmidas (esquerda) e secas (direita).....	52
Figura 15. Esquema proposto para a reticulação química presente em ME-1V AG.....	53
Figura 16. Fotografias de ME-1V AG, úmidas (esquerda) e secas (direita).....	53
Figura 17. Espectro de infravermelho. Para as matérias primas (esquerda). Para as micropartículas (direita). Transmitância (%) <i>versus</i> número de onda (cm ⁻¹).....	54
Figura 18. Termogramas. Matérias prima (esquerda). Micropartículas (esquerda). Perda de massa (%) <i>versus</i> Temperatura (°C).....	58
Figura 19. Derivadas (DTG). Matérias prima e micropartículas. Perda de massa (%) <i>versus</i> Temperatura (°C).....	60
Figura 20. Dados de calorimetria para as micropartículas ME-V e ME-1V AG. Fluxo de calor (W/g) <i>versus</i> temperatura (°C).....	61

Figura 21. Micrografias e espectros de EDS. Intensidade (cps eV ⁻¹) <i>versus</i> energia (keV).....	62
Figura 22. Curva de calibração. Vanilina (esquerda) e Ácido Gálico (direita).....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais reagentes utilizados nesse trabalho e procedência.....	38
Tabela 2- Bandas na região do IV para as matérias primas.....	54
Tabela 3. Bandas na região do IV para as micropartículas.	55
Tabela 4. Dados da análise termogravimétrica das matérias primas.	58
Tabela 5. Dados da análise termogravimétrica das micropartículas.....	58
Tabela 6. Dados da análise de DSC comparada com os dados de TGA/DTG.....	61
Tabela 7. Análise semiquantitativa do percentual atômico.	63
Tabela 8. Valores obtidos com a leitura do branco.	64
Tabela 9. Dados das medidas e cálculos estatísticos.	65
Tabela 10. Dados obtidos para a quantificação dos analitos.....	66
Tabela 11. Fotografias de uma micropartícula ME-1V e ME-1V AG.	68
Tabela 12. Avaliação da estabilidade em diferentes valores de pH.....	70
Tabela 13. Contagem das Unidades Formadoras de Colônia (UFC), média da duplicata.....	70
Tabela 14. Avaliação das micropartículas na emulsão.	72

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Equação para calcular a média das absorbâncias.....	45
Equação 2. Equação do desvio padrão.....	45
Equação 3. Equação do limite de detecção (LD).	46
Equação 4. Equação do limite de quantificação (LQ).....	46
Equação 5. Equação do fator de diluição.....	46
Equação 6. Equação para cálculo do grau de intumescimento.....	47

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ATR – Reflectância Total Atenuada em inglês Attenuated Total Reflectance.

CA – Central analítica

CCQFA – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos

CEME-Sul – Centro de Microscopia Eletrônica do Sul

DTG – Termogravimetria Derivada em inglês Differential Thermogravimetry

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial em inglês Differential Scanning Calorimetry

EDS – Espectroscopia de raios-X por Energia Dispersiva em inglês Energy Dispersive X-ray Spectroscopy

FT-IV – Espectroscopia na Região do Infravermelho em inglês Fourier Transform Infrared Spectroscopy

FURG – Universidade Federal do Rio Grande

($\overline{GD}$) – Grau Médio de Desacetilação

LASIR – Laboratório de Sólidos Inorgânicos

LACABIM – Laboratório de Ciência de Alimentos e Biologia Molecular

LD – Limite de Detecção

FD – Fator de Diluição

LQ – Limite de Quantificação

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

Sw – Grau de Intumescimento

TGA – Análise Termogravimétrica em inglês Thermogravimetric Analysis

UFPeI – Universidade Federal de Pelotas

UV-Vis – Espectroscopia no Ultravioleta-Visível em inglês Ultraviolet-Visible Spectroscopy

Sumário

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS GERAIS	20
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
3.1 MICROPLÁSTICOS: POLUIÇÃO E USOS NA COSMETOLOGIA	22
3.2 QUITOSANA	24
3.3 MODIFICAÇÕES NO POLÍMERO DE QUITOSANA	27
3.4 VANILINA COMO RETICULADOR DE QUITOSANA.....	33
3.5 ÁCIDO GÁLICO COMO RETICULADOR DE QUITOSANA	36
4 METODOLOGIA	38
4.1 MATERIAIS	38
4.2 MÉTODOS.....	39
4.2.2 SÍNTESE DAS MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA.....	39
4.2.2.1 SÍNTESE DE MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA - ME-1	39
4.2.2.2 SÍNTESE DE MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA-VANILINA - ME-1V	40
4.2.2.3 SÍNTESE DE MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA-VANILINA-ÁCIDO GÁLICO - ME-1V AG41	
4.2.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS	42
4.2.3.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER E REFLECTÂNCIA TOTAL ATENUADA (FT-IV-ATR).....	42
4.2.3.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA E TERMOGRAVIMÉTRICA DERIVADA (TGA/DTG)...	43
4.2.3.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA ACOPLADA A ESPECTROSCOPIA DE RAIOS-X POR ENERGIA DISPERSIVA (MEV/EDS)	44
4.2.4 DETERMINAÇÃO DA RETENÇÃO DE VANILINA E ÁCIDO GÁLICO NAS MICROPARTÍCULAS POR ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL (UV-Vis)	44
4.2.5 DETERMINAÇÃO DO GRAU DE INTUMESCIMENTO E ESTABILIDADE DAS MICROPARTÍCULAS EM SOLUÇÃO.....	47
4.2.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	48
4.2.7 APLICAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS EM FORMULAÇÃO COSMÉTICA	50
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5.1 MICROPARTÍCULAS	51
5.1.2 ME-1V.....	52
5.1.3 ME-1V AG.....	53
5.2 FT-IV-ATR.....	54

5.3	TGA/DTG.....	57
5.4	DSC	61
5.5	MEV/EDS	62
5.6	UV-Vis	63
5.7	GRAU DE INTUMESCIMENTO E ESTABILIDADE DAS MICROPARTÍCULAS	67
5.8	ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	70
5.9	MICROPARTÍCULAS EM FORMULAÇÃO COSMÉTICA.....	71
6	CONCLUSÃO	74
7.	PERSPECTIVAS FUTURAS	75
8.	REFERÊNCIAS	76

1. Introdução

Desde a década de 1950, a introdução de produtos plásticos no mercado tem aumentado significativamente. Em 2022, a produção global de plásticos alcançou 400,3 milhões de toneladas, conforme dados da *Plastics Europe* (2023). Projeções indicam que a produção global pode atingir 445,25 milhões de toneladas até 2025. (Anagnosti *et al.*, 2021)

A presença de microplásticos, em diferentes níveis tróficos, é atribuída ao descarte, principalmente, de resíduos têxteis, cosméticos, entre outros, considerados como fontes primárias. O tipo de microplástico é influenciado pelos diferentes tipos de polímeros utilizados, como: poliestireno (PS), policloreto de vinila (PVC), polipropileno (PP) e polietileno (PE). (Aliabadi *et al.*, 2020) Devido ao seu tamanho reduzido e ampla área superficial, os microplásticos são amplamente distribuídos no ambiente, ingressando no sistema biológico por meio da cadeia alimentar, o que pode ocasionar impactos negativos, em um primeiro momento, para as espécies aquáticas. (Caron *et al.*, 2018)

Os microplásticos podem ser classificados em secundários ou primários, sendo os secundários originados pela degradação dos plásticos. Já os microplásticos primários são fabricados em tamanhos microscópicos para a utilização, geralmente, em produtos cosméticos. (Brahney *et al.*, 2021)

Os microplásticos, além de representarem um problema ecológico, têm gerado preocupações em relação aos possíveis riscos à saúde humana e a outros organismos vivos. (Zhao *et al.*, 2023) Estudos importantes apontam a presença de microplásticos em fezes humanas, evidenciando sua ingestão por meio de alimentos e água. (Schwabl *et al.*, 2019) Além disso, pesquisas sugerem que os microplásticos podem atuar como transportadores de substâncias químicas tóxicas, o que potencialmente resulta em efeitos prejudiciais à saúde, como inflamação e estresse oxidativo. (Ivy *et al.*, 2023)

Produtos de higiene pessoal, principalmente os esfoliantes, contêm microesferas plásticas, como sabonetes líquidos e produtos de limpeza facial. (Bashir *et al.*, 2021) O contato cutâneo com microplásticos tem sido associado a efeitos adversos, como irritação, podendo, em casos mais graves, contribuir para desregulação endócrina e toxicidade reprodutiva. (Campanale *et al.*, 2020)

Como forma de redução de danos em formulações que contenham microplásticos, a sugestão é o uso de polímeros naturais, biopolímeros, extraídos de plantas, animais e microrganismos. Os polímeros naturais são biodegradados pela ação dos organismos vivos, resultando em compostos nutritivos e potencialmente úteis, que não causam poluição ao meio ambiente. Comparativamente, o período de biodegradação dos polímeros naturais varia entre 100 e 300 dias, aproximadamente 100 vezes mais rápido que os sintéticos. Além disso, esse processo não gera resíduos de degradação que mantenham ou aumentem a toxicidade no meio ambiente, reforçando seu caráter sustentável. (Polman *et al.*, 2021)

Micropartículas baseadas em biomateriais, como copolímeros biodegradáveis, além de copolímeros enxertados derivados de polissacarídeos e bioconjugados poliméricos estão sendo muito utilizados em áreas diversas. (Rennan, Vieira e Conte-junior, 2022)

A quitosana é um biopolímero derivado da quitina que, por sua vez, é amplamente encontrada no exoesqueleto de crustáceos. Este material apresenta características de baixa toxicidade e solubilidade em soluções ácidas. (Hirdes, 2021) A literatura destaca as propriedades químicas, físicas e biológicas da quitosana, que permite a imobilização de moléculas orgânicas e inorgânicas. (Zhang *et al.*, 2025)

As interações ou reticulações possibilitam a modificação de suas propriedades, promovendo o desenvolvimento de novos materiais. (Garcia *et al.*, 2020; Koirala *et al.*, 2025)

A quitosana pode ser modificada por meio de reticulação, que é uma estratégia eficaz para melhorar as propriedades dos biopolímeros, como a resistência mecânica, além de propor a inserção de agentes orgânicos na estrutura polimérica. Os agentes de reticulação podem ser classificados em sintéticos e naturais. Embora agentes sintéticos, como glutaraldeído e glioxal, sejam muito usados, eles apresentam efeitos potenciais adversos às células humanas pela sua toxicidade. (Sapula, Bialik-w e Malarz, 2023) Em contrapartida, os agentes de reticulação naturais baseados em ácido tânico, vanilina, ácido cítrico, ácido gálico destacam-se pela excelente biocompatibilidade e toxicidade baixa ou inexistente. (Zhang *et al.*, 2019)

Já a formação das micropartículas de quitosana, constitui uma técnica interessante, pois além de associar quitosana a outras moléculas, produz uma forma específica, que pode ser caracterizada como forma farmacêutica particulada. O

método de escolha é o método de gelificação ionotrópica, baseado nas interações eletrostáticas entre o grupo amina da quitosana e o grupo carregado negativamente de um poliânion como hidróxido de sódio, cloreto de cálcio, tripolifosfato de sódio entre outros para formar estruturas gelatinosas e normalmente esféricas. Esta técnica vem sendo muito usada na síntese de micro e nanopartículas poliméricas para aplicações biomédicas. (Sacco *et al.*, 2021)

Dessa forma, produzir micropartículas de quitosana reticuladas a bioativos, tais como vanilina e ácido gálico, torna-se interessante no sentido da produção de material particulado que agrega propriedades biológicas de todos seus constituintes. Esse produto caracteriza-se como uma boa alternativa para aplicação em formulações cosméticas, no sentido de substituir micropartículas plásticas e, ao mesmo tempo, agregar propriedades biológicas à formulação cosmética, contribuindo com a sustentabilidade e redução de danos ambientais.

Desta forma, o presente trabalho tem relação com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), especificamente nos ODS: 3 - Saúde e Bem-Estar - Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos; 6 - Água Potável e Saneamento - Garantir disponibilidade e gestão sustentável da água; 9 - Indústria, Inovação e Infraestrutura - Construir infraestruturas resilientes e promover a inovação; 11 - Cidades e Comunidades Sustentáveis - Tornar as cidades mais inclusivas, seguras e sustentáveis; 12 - Consumo e Produção Responsáveis - Garantir padrões sustentáveis de produção e consumo; 13 - Ação Contra a Mudança Global do Clima - Tomar medidas urgentes para combater as mudanças climáticas; 14 - Vida na Água - Proteger e preservar os oceanos, mares e recursos marinhos; 15 - Vida Terrestre - Proteger ecossistemas terrestres e deter a perda da biodiversidade. (ONU, 2025)

As ODS, segundo a ONU (2025) (Organização das Nações Unidas), são os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. São uma agenda global composta por 17 objetivos, com 169 metas a serem alcançadas até 2030, com o intuito de erradicar a pobreza, proteger o planeta e garantir a prosperidade para todas as pessoas, sem deixar ninguém para trás. Esses objetivos foram adotados pelos países membros da ONU em setembro de 2015, durante a **Cúpula das Nações Unidas sobre o Desenvolvimento Sustentável**, como parte da **Agenda 2030**. Eles abrangem diversas áreas como a saúde, a educação, a igualdade de gênero, o

acesso à água potável, a redução das desigualdades, a ação contra as mudanças climáticas e o fortalecimento das parcerias globais.

2. Objetivos Gerais

Propor uma alternativa às micropartículas plásticas presentes em produtos cosméticos, por meio da síntese de micropartículas biodegradáveis de quitosana reticuladas com moléculas orgânicas bioativas.

2.1 Objetivos Específicos

- Sintetizar micropartículas de quitosana, ME-1, a partir de gelificação;
- Imobilizar vanilina nas micropartículas, por meio de reticulação, na síntese de micropartículas ME-1V;
- Imobilizar ácido gálico nas micropartículas reticuladas, na síntese de micropartículas ME-1V AG;
- Caracterizar por métodos físicos e químicos todas as amostras obtidas e comparar as micropartículas entre si, com os precursores e com dados da literatura;
- Avaliar a presença dos principais grupos funcionais em todas as amostras por meio da espectroscopia na região do infravermelho (FT-IV);
- Avaliar a estabilidade térmica das micropartículas por meio de análise termogravimétrica (TGA), termogravimetria derivada (DTG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC);
- Caracterizar a morfologia da superfície das micropartículas, por microscopia eletrônica de varredura (MEV), acoplada à determinação elementar semiquantitativa por espectroscopia por energia dispersiva (EDS);
- Desenvolver método de quantificação dos bioativos (vanilina e ácido gálico) retidos nas micropartículas de quitosana, fazendo uso de espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-Vis);
- Analisar o grau de intumescimento das micropartículas secas em solução tampão fosfato;
- Avaliar seu grau de estabilidade em água e solução tampão e, por fim avaliar sua estabilidade em solução aquosa com diferentes valores de pH;
- Investigar *in vitro* o potencial antimicrobiano das micropartículas, frente às cepas ATCC *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*;
- Avaliar a estabilidade física das micropartículas e mediação de valor de pH em formulação cosmética base emulsão;
- Propor produtos de inovação com cunho sustentável, tais como micropartículas que tenham propriedades biológicas e possam ser utilizadas em formulações cosméticas, como alternativa ao microplástico.

3. Revisão Bibliográfica

3.1 Microplásticos: poluição e usos na cosmetologia

Os plásticos apareceram como substituintes ao vidro e ao papel e tornaram-se essenciais para a população além de facilitar novas inovações técnicas e médicas. No entanto, na contemporaneidade, a utilização global de plásticos e seu descarte errôneo têm proporcionado uma quantidade enorme de resíduos no meio ambiente resistentes à degradação física e biológica. (Geyer, Jambeck e Law, 2017)

Dessa forma, este tipo de material, associado ao descarte incorreto, gera poluição e formação de partículas plásticas microscópicas (Mbachu, Jenkins e Pratt, 2020). Essas partículas caracterizam-se como microplásticos secundários, originados pela degradação dos plásticos. Ainda existem os microplásticos primários, encontrados em tamanhos pequenos, geralmente encontrados em cosméticos, com função de *peeling* ou abrasivo na limpeza. (Brahney *et al.*, 2021)

Os microplásticos, usualmente, referem-se a partículas plásticas que tem tamanhos menores que 5 mm, mas ainda não se tem uma definição concreta sobre seu limite inferior. (Oceanic, 2009; Panel e Chain, 2016) Alguns autores citam a faixa de tamanho de 0,1 e 100 μm para os microplásticos. (Ramsperger, 2019)

Esses microplásticos podem ser inalados ou ingeridos e assim chegar nos órgãos humanos como pulmão e trato gastrointestinal. (Catarino *et al.*, 2018; Prata, 2018) Variados estudos sobre microplásticos em diferentes modelos, como ratos, camundongos e cães, mostraram evidências da presença de microplásticos no fígado (Deng *et al.*, 2017), baço, rins, urina (Deng *et al.*, 2017) e placenta (Ragusa *et al.*, 2021)

Os principais fatores de toxicidade dos microplásticos são o tamanho da partícula (Kelly e Fussell, 2012), forma (Szewc, Graca e Dolega, 2021), potencial zeta (Ramsperger, 2022), biopersistência (Noonan, 2017) e outros fatores como a rugosidade da superfície (Schmid e Stoeger, 2016) e identidade química (monômeros e aditivos) (Mbachu, Jenkins e Pratt, 2020).

Existem microplásticos liberados ao meio ambiente, por meio do uso de cosméticos e produtos pessoais que contêm partículas plásticas. Esses produtos

incluem aqueles para cuidados orais, cuidados cutâneos, proteção solar e proteção capilar, perfumes. (Anagnosti *et al.*, 2021; Guerranti *et al.*, 2019) Normalmente, esses produtos cosméticos são divididos em duas categorias: produtos com e sem enxágue (CE n.º 1223/2009). Os produtos cosméticos que necessitam de enxágue devem ser lavados ou retirados da pele/corpo em seguida após a aplicação e integram produtos como sabão, creme dental e esfoliantes. Os produtos cosméticos sem enxágue abrangem protetores solares, hidratantes, desodorantes, esmaltes e sprays para cabelos. (Alves *et al.*, 2020)

Com a utilização desses produtos em grande escala, ocorre o aumento da exposição humana, por meio de ingestão, inalação e exposição dérmica, embora a absorção por via dérmica seja menos significativa na pele saudável. (Prata *et al.*, 2020) Além disso, as embalagens, que contêm os produtos cosméticos, podem acarretar na liberação, mesmo que mínima, de microplásticos secundários no próprio produto. (Kedzierski *et al.*, 2021; Sobhani *et al.*, 2020)

Dessa forma, o uso de cosméticos que contenha microplásticos, mesmo que o descarte seja permitido, por meio de lavagem da área do corpo, causam poluição ambiental pela liberação de resíduos plásticos no meio ambiente, visto que os microplásticos vão para o sistema de coleta de águas residuais ou aterros sanitários, com grande possibilidade de voltar ao consumo devido à ineficiência no tratamento para este tipo de resíduo. (Silva *et al.*, 2021)

Na década de 2010 os microplásticos ganharam atenção pública, uma vez que, Fendall e Sewell (Fendall e Sewell, 2009) quantificaram a quantidade de microplásticos de alguns esfoliantes faciais. Os resultados mostraram os produtos cosméticos como uma das causas de microplásticos no meio ambiente e discutiram as possíveis consequências ao meio ambiente com a poluição por microplásticos. (Browne *et al.*, 2011; Eriksen *et al.*, 2013)

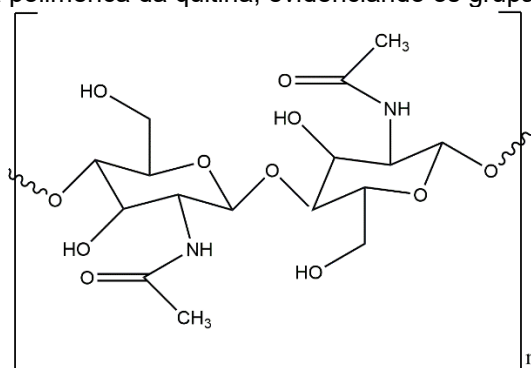
Muitos estudos foram feitos para analisar os tipos de polímeros utilizados em produtos cosméticos, sendo encontrados polímeros como: celofane (CP) em cremes dentais (Madhumitha *et al.*, 2022), polipropileno (PP) em cremes dentais e esfoliantes (Madhumitha *et al.*, 2022; Praveena *et al.*, 2018), polietileno tereftalato (PET) em esfoliantes faciais e glitter de esmaltes (Loncarski *et al.*, 2020; Zada, 2018), poliamida (PA) em cremes dentais (Madhumitha *et al.*, 2022), poliestireno (PS) em produtos de enxágue bucal e esfoliantes faciais (Cheung e Fok, 2017; Suardy, Tahrim e Ramli, 2020).

Com isso, os biopolímeros estão sendo utilizados como uma alternativa, incluindo PLA (ácido polilático), PHA (poli(hidroxicanoato)), furanoato de polietileno (PEF), amido termoplástico (TPS) e poliésteres biodegradáveis, sendo o PLA o mais comum dos biopolímeros. (Kreyenschulte, Krull e Margaritis, 2014) Atualmente, a quitosana tem sido usada na formação de filmes, revestimentos, aerogéis e outros materiais ativos de embalagem de alimentos, que têm sido aplicados no transporte, armazenamento e preservação de carnes, frutas e vegetais. (Liu, Liao e Xia, 2023; Souza *et al.*, 2020) A partir das aplicações e usos descritos na literatura para a quitosana, surgiu a ideia deste trabalho, de propor a síntese de micropartículas de quitosana, que pudessem se aplicadas em formulações, como alternativa ao microplástico, e que, ao mesmo tempo, pudessem evidenciar as propriedades biológicas e biodegradáveis do polímero e dos reticulantes.

3.2 Quitosana

A quitosana é um biomaterial produzido principalmente por método químico que consiste na desacetilação alcalina da quitina. A quitina é o segundo polissacarídeo mais prevalente na natureza, depois da celulose, sendo encontrado principalmente nos exoesqueletos de crustáceos. Sua estrutura consiste em um polissacarídeo linear, composto principalmente por unidades β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-(2-desoxi-D-glucopiranosose), que, após o processo de desacetilação, resulta na quitosana, um poli- β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-(2-desoxi-D-glucopiranosose) (Figura 1). (El Knidri *et al.*, 2018; Kumari *et al.*, 2015) A quitosana é de interesse comercial, valorizada tanto na pesquisa científica quanto no desenvolvimento de produtos.

Figura 1. Estrutura polimérica da quitina, evidenciando os grupamentos acetamida.



Fonte: elaborado pela autora (2024)

Vários crustáceos apresentam quitina em sua constituição, a exemplo do camarão, com uma composição aproximada de 30-50 % de sais inorgânicos, essencialmente o carbonato de cálcio, 20-30 % de quitina, 30-40 % de proteínas e alguns pigmentos contendo carotenoides. Contudo a composição da casca de camarão altera com alguns fatores como: origem, espécie do camarão, fase de crescimento, entre outros. (Hamed, Ozogul e Regenstein, 2016; El Knidri *et al.*, 2018; Kumari *et al.*, 2015)

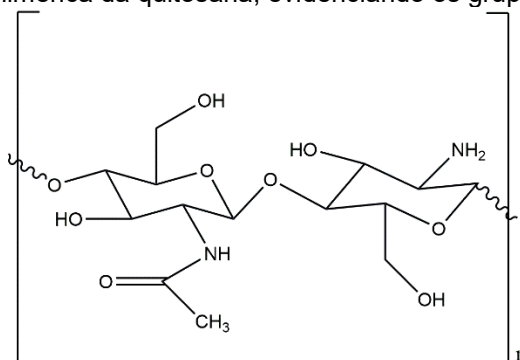
Esse polissacarídeo foi descoberto através do cientista francês H. Braconnot, em 1811, em cogumelos e, por isso, chamado de Fungine. Com o passar dos anos, em 1823, outro cientista chamado A. Odier conseguiu separar a quitina de crustáceos e foi, então, chamada de quitina. Em 1859, o cientista francês Rouget adicionou a quitina a uma solução de hidróxido de sódio em aquecimento e formou um novo material, solúvel em ácidos orgânicos. Um cientista alemão Aoppe-Seuler, no ano de 1894, chamou esse novo material desacetilado de quitosana, a partir desse momento a quitosana foi estudada mundialmente para o desenvolvimento de produtos com diversas aplicações. (Hamman, 2010; Rinaudo, 2006)

A quitina é insolúvel em água, porém seu derivado parcialmente desacetilado, a quitosana, torna-se solúvel em soluções aquosas com pH abaixo de 7. A quitina é um biopolímero natural muito semelhante à celulose, diferindo apenas nos grupos funcionais. Possui alto peso molecular, é abundante e de baixo custo, além de ser biodegradável e não tóxica. Na natureza, a quitina está associada a proteínas, pigmentos e lipídeos, não sendo encontrada em sua forma pura, sendo necessários processos de purificação. (Hamed, Ozogul e Regenstein, 2016; Younes e Ricardo, 2015)

A extração ou purificação da quitina ocorre por processos de desmineralização e desproteínização, por meio de tratamentos químicos ou enzimáticos. (Hamed, Ozogul e Regenstein, 2016; Younes e Ricardo, 2015) A quitina apresenta alta rigidez e solubilidade limitada em parte, devido à capacidade de formar fortes ligações de hidrogênio intermoleculares. (Dutta, Dutta e Tripathi, 2004; Hamed, Ozogul e Regenstein, 2016)

A quitosana é polímero constituído por unidades β -(1,4)-2-acetamido-2-desoxi-D-glicose e β -(1,4)-2-amino-2-desoxi-D-glicose (Figura 2). Possui quatro grupos funcionais distintos: grupos hidroxila primários e secundários, além de grupos amina e acetamida. Esses grupos funcionais podem ser alvo de modificações químicas e físicas, conferindo propriedades desejáveis ao polímero. Destaca-se o grupo amina, responsável pela solubilidade da quitosana em soluções levemente ácidas. (Muxika *et al.*, 2017; Tang *et al.*, 2023)

Figura 2. Estrutura polimérica da quitosana, evidenciando os grupos amina e acetamida.



Fonte: elaborado pela autora (2024)

A amostra é chamada de quitosana quando a porcentagem de grupamentos amino livres presentes é maior que a de grupamentos acetamida, isto é, quando o grau de acetilação ($\overline{GA}$) for menor que 50% ou o grau de desacetilação ($\overline{GD}$) for maior que 50%, do contrário a amostra é chamada de quitina. Além disso, o polímero de quitosana, deve apresentar solubilidade em soluções levemente ácidas. (Blank *et al.*, 2022; Garcia *et al.*, 2022; Mohammadi, Taghavi e Foong, 2023)

A quitosana é um polímero que possui pKa em torno de 6,5 sua solubilidade varia com o valor de pH. Quando em soluções levemente ácidas, o átomo de nitrogênio do grupamento amino liga-se ao H^+ da solução compartilhando elétrons, assim formando um polieletrólito carregado positivamente ($-NH_3^+$). Essas cargas sofrem uma repulsão na cadeia polimérica e com isso as moléculas desdobram-se,

ao mesmo tempo em que as ligações de hidrogênio intermolecular e intramoleculares do polímero são quebradas, resultando na sua solubilização. Esse processo pode ser facilitado com aquecimento e agitação magnética. (Kazemi *et al.*, 2023; Mohammadi, Taghavi e Foong, 2023; Wang e Zhuang, 2017)

O polímero de quitosana apresenta uma grande quantidade de grupos aminos (mais que 50% em relação aos grupos acetamida), com isso possui ação antimicrobiana contra vários fungos, bactérias, vírus e parasitas. Também possui outras propriedades biológicas como biocompatibilidade, adesão à mucosa, atividade antitumoral, entre outras. (Yang *et al.*, 2023)

O polímero de quitosana, como mencionado anteriormente, possui uma ampla gama de aplicações, tais como nas áreas: biomédica (Mujtaba *et al.*, 2019; Tripathy *et al.*, 2015), farmacêutica (Moran *et al.*, 2018), indústria de alimentos (Sivaselvi e Ghosh, 2017), cosmetologia (Agarwal *et al.*, 2016), agricultura (Qu e Luo, 2020), tratamento de efluentes (Mohammadzadeh Pakdel e Peighambardoust, 2018), entre outros.

A quitosana pode ser usada em diferentes conformações, tais como fibras, pós, filmes, esponjas, microesferas, soluções, géis e cápsulas dependendo da aplicação pretendida. (Muxika *et al.*, 2017; Younes e Rinaudo, 2015)

3.3 Modificações no polímero de quitosana

A quitosana é reconhecida por sua cadeia polimérica que contém grupos funcionais de amino e hidroxila, os quais atuam como sítios reativos permitindo diversas modificações na molécula. Esses sítios são versáteis para modificações químicas, podendo ocorrer a inserção de novos grupos funcionais, dando aos seus derivados as propriedades desejadas para aplicações específicas. (Muxika *et al.*, 2017; Nataraj *et al.*, 2018)

O processo de reticulação das cadeias poliméricas de quitosana, conhecido como reação de entrecruzamento, é uma maneira de modificação química e física que procura ligar cadeias poliméricas entre si ou ligá-las a outros polímeros, formando redes poliméricas. (Frick *et al.*, 2018; Sivaselvi e Ghosh, 2017) A maioria dos processos de reticulação estabelece ligações covalentes entre as cadeias

poliméricas, de modo a promover uma ligação permanente entre sítios reativos de cadeias poliméricas separadas, formando ligações intermoleculares, ou entre regiões específicas de uma mesma cadeia, por meio de ligações intramoleculares. As reticulações por interações físicas (iônicas) também são possíveis. (Luo *et al.*, 2023) Essas atrações eletrostáticas fortes passam a ocorrer entre as regiões catiônicas do polímero e os sítios aniônicos de um agente de entrecruzamento com essa característica particular. Apesar das vantagens associadas a esse tipo de reticulação, mecanismo reacional simples e procedimento experimental realizado em etapa única, o mesmo demonstra menor estabilidade, já que é muito sensível a alterações do pH e da força iônica do meio, de modo a tornar o processo de reticulação física reversível. (Lou *et al.*, 2023) A reticulação, química e física, tem como principal função modificar certas propriedades do polímero, como exemplo, estabilidade química, estabilidade térmica, rigidez estrutura, permeabilidade, cor e entre outras. (Mujtaba *et al.*, 2019)

O processo de reticulação é influenciado pelas características físico-químicas da quitosana, como: o grau de desacetilação, a massa molar relativa, a temperatura de reação, o tempo de reação, sendo que maiores tempos normalmente favorecem a reticulação do material. (Garcia *et al.*, 2020; Inoue *et al.*, 2021) A concentração do reticulante e o tipo de reticulante também são fatores importantes no processo de reticulação. Quanto maior o grau de reticulação, menor é a porosidade do material obtido e também a permeabilidade à água. (Sivaselvi e Ghosh, 2017)

A reticulação normalmente é utilizada com o intuito de melhorar as propriedades físico-químicas do produto para sua aplicação com finalidade a exemplo de: materiais adsorventes, polímeros com maior resistência em meio fortemente ácido como resinas e produção de suportes para liberação controlada de fármacos onde são necessários produtos permeáveis à água e com função de aprisionamento, liberação e transporte de substâncias. (Li *et al.*, 2016; Younes e Ricardo, 2015)

Geralmente a reticulação é realizada covalentemente entre as cadeias poliméricas de quitosana por diferentes mecanismos reacionais que depende do agente de entrecruzamento. A reticulação covalente pode ser feita a partir de agente de entrecruzamento como aldeídos monofuncionais (formaldeído) ou bifuncionais (glioxal e glutaraldeído). A reação ocorre com a adição nucleofílica da amina da quitosana à carbonila dos reagentes, em seguida ocorre uma reação de eliminação

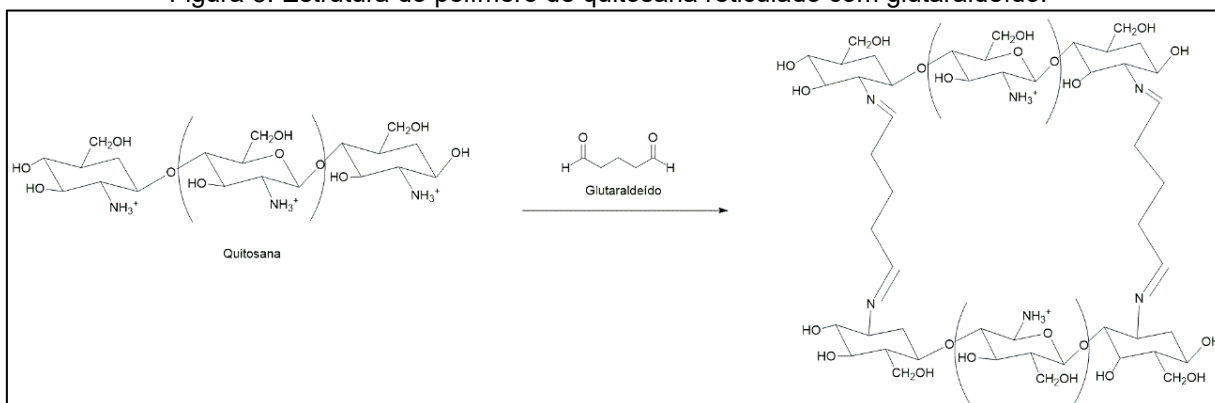
formando aldiminas ou bases de Schiff. Também pode ocorrer com as cetonas bifuncionais (benzoquinona), formando cetiminas no meio. (Frick *et al.*, 2018; Sivaselvi e Ghosh, 2017)

O glutaraldeído (GA) é um aldeído bifuncional amplamente utilizado devido à sua alta estabilidade, apesar de sua toxicidade, sendo de baixo peso molecular, caracterizado como um líquido incolor, solúvel em água, álcool e diversos solventes orgânicos. GA tem afinidade com grupos funcionais amina, imidazol e tiol e, por isso, mostrou-se adequado para reticular quitosana, adequando algumas de suas propriedades. A literatura relata que os grupos hidroxilas podem também reticular com o GA, em soluções ácidas, pelo fato de que o ácido pode ser o catalisador e ocorrer a acetalização entre os grupos hidroxila da quitosana e aldeído do glutaraldeído. (Gadhave, Mahanwar e Gadekar, 2019; Pal, Paulson e Rousseau, 2013; Tashi, Zare e Parvin, 2020)

A reticulação dos grupos amino da quitosana com os grupos aldeído do glutaraldeído pode ser observada por análise de espectroscopia na região do infravermelho, cujo espectro demonstra uma banda em 1650 cm^{-1} de maior intensidade correspondente à ligação $\text{C}=\text{N}$ entre os grupos amina do quitosana e a carbonila do glutaraldeído, caracterizando a formação de grupamento imina. (Gonsalves *et al.*, 2011; Frick *et al.*, 2018)

Pode-se observar na Figura 3 a estrutura química do glutaraldeído que é um agente reticulante bifuncional que promove ligações cruzadas com duas unidades de quitosana para cada molécula de glutaraldeído.

Figura 3. Estrutura do polímero de quitosana reticulado com glutaraldeído.



Fonte: elaborado pela autora (2024) adaptado de Lou et al. (2023).

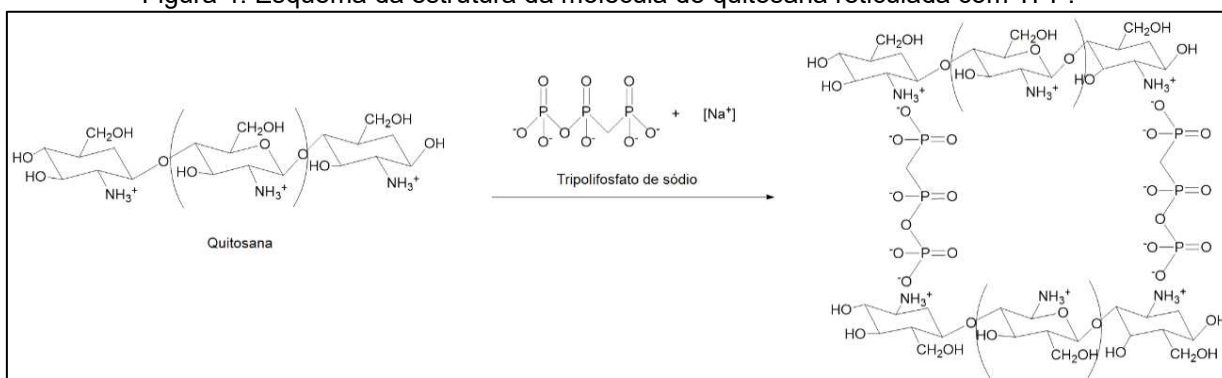
Outros reticulantes também estão sendo usados na reticulação de biopolímeros como, a vanilina (Tomadoni *et al.*, 2019), o ácido tântrico (Reddy, Li e Yang, 2009), ácido fítico (Tashi, Zare e Parvin, 2020) e polietilenoglicol (Zheng *et al.*, 2015).

A reticulação por interações físicas (iônicas) ocorre por meio de atração de forças eletrostáticas fortes, a exemplo de atração de moléculas com grupos catiônicos, como a quitosana (os grupos aminos protonados – NH_3^+ , por moléculas com grupos aniônicos, como do agente reticulante. Este tipo de reticulação possui vantagens como o mecanismo reacional simples, com apenas uma etapa, mas também ocorrem desvantagens como menor estabilidade, sensível a diferentes valores de pH e da força iônica do meio. (Paulraj *et al.*, 2017; Hosseini *et al.*, 2015; Shenvi, Ismail e Isloor, 2014; Weber, 2016)

A reticulação iônica é considerada uma técnica muito versátil e fácil para reticular polímeros, pois apenas necessita misturar os reagentes de entrecruzamento e polímero. É possível utilizar reagentes como tripolifosfato de sódio (TPP), complexos metálicos com Ni(II) (Santos *et al.*, 2016), íons citrato ou sulfato e assim interagindo as cargas positivas do grupo amino da quitosana com as cargas negativas dos agentes reticulantes. (Hassani *et al.*, 2015)

O TPP é um sal, cujo ânion tripolifostato é um poliânion, não tóxico, de baixo custo e de fácil manuseio, que interage com a quitosana catiônica protonada (NH_3^+) por meio de forças eletrostáticas (Figura 4); esse agente reticulante é considerado simples e comum para a formação de micropartículas de quitosana não necessitando usar solventes orgânicos como reticulantes. (Mesas *et al.*, 2024)

Figura 4. Esquema da estrutura da molécula de quitosana reticulada com TPP.



Fonte: elaborado pela autora (2024), adaptado de Dmour e Taha (2017)

A ligação do TPP com a quitosana foi estudada por análise espectroscópica na região do infravermelho e evidenciou as frequências de estiramento em 1654 e 1586 cm^{-1} , correspondentes aos grupos amida e amina presentes na quitosana, sendo que o estiramento em 1586 cm^{-1} foi substituído por uma nova banda em 1530 cm^{-1} , atribuído ao NH_3^+ protonado confirmando a formação dos cátions que interagem eletrostaticamente com ânions TPP^{2-} na reticulação. (Paulraj *et al.*, 2017; Hosseini *et al.*, 2015; Shenvi, Ismail e Isloor, 2014)

Muitos reticulantes sintéticos como mencionado anteriormente, têm sido utilizados para melhorar as propriedades físico-químicas dos polissacarídeos, mas grande parte são reagentes de alto custo e necessita de precauções quanto a sua toxicidade. Em longo prazo, o uso de reticulantes, tais como solventes orgânicos tóxicos, projetam risco ao meio ambiente e aos seres humanos. (Kojic *et al.*, 2012)

Atualmente, a utilização de reações sem solventes tóxicos tem crescido, principalmente, pelos efeitos vantajosos no meio ambiente, bom rendimento, facilidade das condições de reação e seletividade na reticulação de polissacarídeos. (Franklin e Guhanathan, 2015)

Os reticulantes de origem verde correspondem a materiais desenvolvidos com foco na sustentabilidade ambiental, na redução de impactos ecológicos e no uso responsável de recursos naturais (Prado, 2003). Podem ser aplicados a biomacromoléculas ou polímeros com capacidade adesiva, flexível, modulação físico-química de curativos para feridas, entre outras multifuncionalidades. Compostos naturais como ácido tânico, ácido cítrico, vanilina, ácido gálico são alternativas utilizadas como reticulantes verdes, além de apresentarem propriedades biológicas, tais como antioxidante e antimicrobiana. (Parani *et al.*, 2016)

A vanilina (4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído) é um benzaldeído que pode atuar como reticulante. Originalmente, extraída de vagens de baunilha e, atualmente produzido por biotecnologia (Xu *et al.*, 2024) ou de forma sintética. (Zhang *et al.*, 2025) As propriedades de reticulação da vanilina resultam da capacidade do grupo aldeído de formar ligações covalentes com grupos amino, criando bases de Schiff. (Farooq *et al.*, 2023)

A maior parte da vanilina natural é extraída das vagens de *Vanilla planifolia*, *Vanilla tahitensis* e *Vanilla pompon* (Arya *et al.*, 2021; Nadar, Rao e Rathod, 2018), representando menos de 1% do mercado global devido ao seu baixo rendimento, custos elevados de manutenção e exigências climáticas para o crescimento das

plantas de baunilha. Além disso, a produção de vanilina a partir de plantas demanda considerável mão de obra, resultando em um preço de 50 a 200 vezes superior ao da vanilina sintética. (Galadima *et al.*, 2020)

O método convencional de remoção da vanilina natural das vagens de baunilha usando solventes orgânicos é demorado, dispendioso e propenso à oxidação, esterificação e hidrólise da vanilina. (Kaur e Chakraborty, 2013) Recentemente, novos processos de extração estão gradualmente substituindo os métodos tradicionais, incluindo a utilização de fluido supercrítico, remoção enzimática e uma combinação de extração enzimática com métodos físicos. (Huang *et al.*, 2022)

Atualmente, a maior parte é sintetizada quimicamente, predominantemente a partir do guaiacol que é um composto orgânico aromático da classe dos fenóis. Diversos métodos industriais estão disponíveis para a produção de vanilina, incluindo a bioconversão de substratos como álcool vanílico, ácido vanílico, creosol, estilbenos fenólicos, glicose, lignina, isoeugenol e eugenol. (Rahamanivahid, Dios e Haghighi, 2019)

O ácido gálico (ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzoico) é outro composto que pode atuar como reticulante de quitosana. É um antioxidante fenólico encontrado em plantas como nozes-de-galo, sumagre, folhas de chá e casca de carvalho. Apesar de a biogênese exata não ter sido completamente caracterizada, sabe-se que o ácido gálico é derivado da rota do ácido chiquímico, uma via importante na síntese de metabólitos secundários aromáticos observados em plantas e microrganismos. (Keyvani-Ghamsari, Rahimi e Khorsandi, 2023) Além disso, pode ser sintetizado, industrialmente, por meio da quebra enzimática do ácido tânico usando a enzima tanase, encontrada geralmente em variados fungos, especialmente *Aspergillus* spp. e *Penicillium* spp., geralmente por processo de fermentação. (Fernandes *et al.*, 2016) O ácido gálico não é tóxico, é comestível e solúvel em água, o que o torna um reticulador físico ideal para polissacarídeos. (Yu *et al.*, 2011)

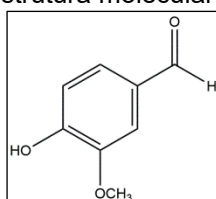
Estudos mostram que o ácido gálico e seus derivados formam diversas ligações de hidrogênio com proteínas, como o colágeno, e com polissacarídeos, mostrando seu potencial como agente reticulador na formação de materiais. A presença do grupo pirogalol no ácido gálico facilita interações inter e intramoleculares, incluindo ligações de hidrogênio e covalentes. (Sanandiya *et al.*, 2019)

O ácido gálico é usado como um reticulante em combinação com quitosana, celulose e entre outros, é relatado na literatura que ocorre a melhora da permeabilidade e propriedades mecânicas dos materiais produzidos. (Bhatia *et al.*, 2022)

3.4 Vanilina como reticulador de quitosana

A vanilina (Figura 5) é um saborizante e conservante biológico amplamente utilizado nas indústrias de alimentos e bebidas (Banerjee e Chattopadhyay, 2019). Além disso, é comumente empregada como intermediário farmacêutico na síntese de dopamina, papaverina, levodopa e outras drogas (Kaur e Chakraborty, 2013). Também como fragrância em cosméticos e perfumes (Arya *et al.*, 2021) e um agente promotor de crescimento na agricultura (Galadima *et al.*, 2020). Estudos, nos últimos anos, demonstraram que a vanilina, como intermediário, pode desempenhar um papel crucial na engenharia biomédica e na ciência dos materiais, incluindo seu uso em curativos para feridas (Zhang *et al.*, 2021), medicamentos antitumorais (Karakurt *et al.*, 2021) e sistemas de administração de medicamentos (Huang *et al.*, 2022).

Figura 5. Estrutura molecular da vanilina.



Fonte: elaborado pela autora (2024) e adaptado de Hu *et al.* (2021).

Além disso, a vanilina demonstra uma notável atividade antibacteriana e biocompatibilidade, reforçando o interesse de utilizá-la como agente de reticulação. (Hu *et al.*, 2021)

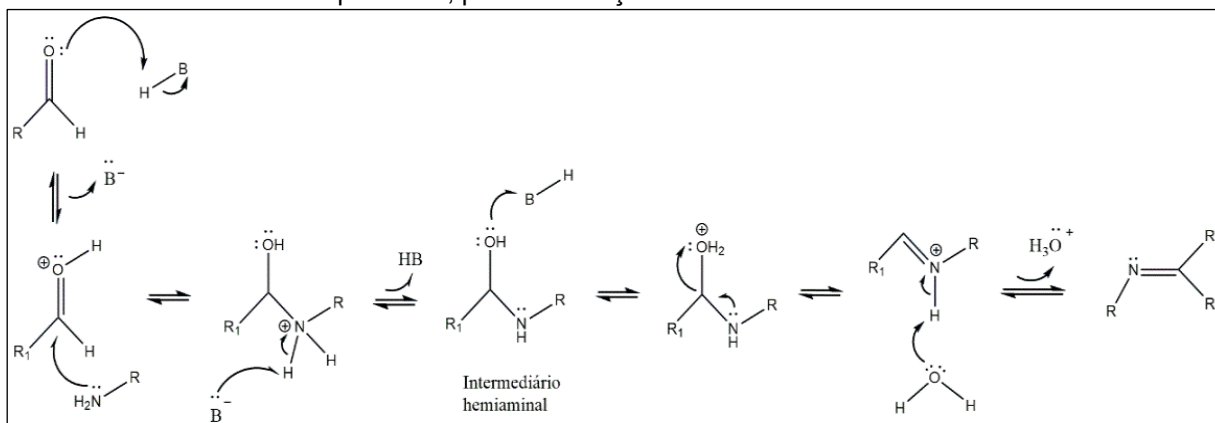
A vanilina possui propriedade de reticulação, o que pode ser interessante em curativos à base de hidrogéis, os quais exibem propriedades autocurativas e oferecem uma atividade antibacteriana aprimorada, além de um potencial de cicatrização superior em comparação a curativos tradicionais, como gaze, algodão absorvente e bandagens. (Neguț, Dorcioman e Grumezescu, 2020)

Além disso, um sistema transdérmico do tipo matriz, composto por quitosana reticulada com vanilina e álcool polivinílico (PVA), foi desenvolvido para a administração local do medicamento enrofloxacin (ENR). A inclusão da vanilina como agente reticulador alterou o mecanismo de difusão, proporcionando uma liberação sustentada de ENR no sistema transdérmico de administração de medicamentos. (Karakurt *et al.*, 2021) O desenvolvimento de sistemas de liberação lenta e controlada de medicamentos pode solucionar os problemas associados ao seu uso excessivo, baixa absorção, administração difícil, bem como, reduzir as flutuações no pico máximo de concentração no sangue e assegurar efeitos terapêuticos contínuos. Entre os métodos de liberação controlada frequentemente utilizados estão as microcápsulas, microesferas, lipossomas e membranas. (Kim *et al.*, 2012)

Quitosana e vanilina reticulam-se quimicamente por ligação covalente, com a formação de bases de Schiff, que se caracterizam pela presença de grupo imina ($C=N$). O átomo de nitrogênio está ligado a um grupo arila ou alquila, mas não a um hidrogênio. Essas bases foram descobertas por Hugo Schiff, nascido na Alemanha e ganhador do Prêmio Nobel em 1864. (Pawariya, De e Dutta, 2023)

Ao analisar o mecanismo da reação de formação do grupo imina (Figura 6), destacam-se etapas principais. Ocorre primeiramente a protonação do oxigênio da carbonila pelo ácido (HB), que atua como catalisador da reação. Em seguida, o nitrogênio da amina atua como nucleófilo e ataca o carbono eletrofílico da carbonila. Na sequência, a base B^- é protonada à HB o forma-se o grupo hidroxila ($-OH$) no intermediário hemiaminal. Dando sequência, novamente o ácido atua como fornecedor de próton, de modo a protonar a hidroxila. Ocorre a deslocalização do par de elétrons da amina, liberando água, que, por sua vez, desprotona o grupo amino formando o hidrônio (H_3O^+), dando origem ao grupo imina ($C=N$). (Jain, De e Barman, 2022)

Figura 6. Reação de condensação entre amina primária da quitosana e aldeído da vanilina, catalisada por ácido, para a formação da Base de Schiff.

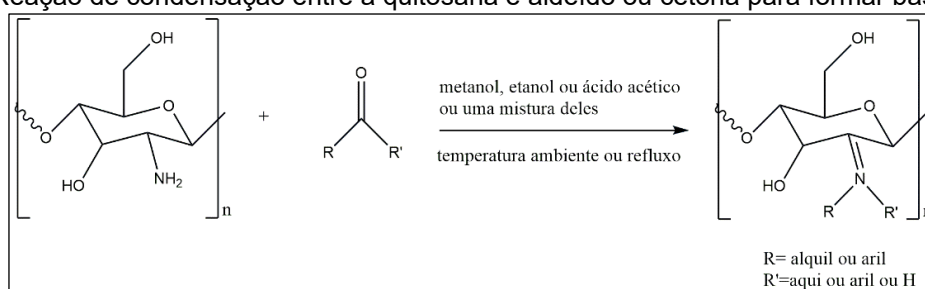


Fonte: elaborado pela autora (2024) e adaptado de Araujo (2011).

As bases de Schiff têm se destacado no campo da bioinorgânica devido às suas propriedades químicas e biológicas relevantes, como biocompatibilidade e variabilidade estrutural. (Antony, Arun e Manickam, 2019)

A funcionalização da quitosana com imina tem despertado grande interesse entre as modificações químicas relatadas. A síntese dessas bases de Schiff pode ser realizada, tanto em temperatura ambiente, quanto sob refluxo, utilizando como solventes: ácido acético, metanol e etanol, separadamente ou em combinação (Figura 7). Esses compostos são de grande importância na química de coordenação e quelação de metais. (Anush, Chandan e Vishalakshi, 2019)

Figura 7. Reação de condensação entre a quitosana e aldeído ou cetona para formar base de Schiff.



Fonte: elaborado pela autora (2024) e adaptado de Krigger (2023).

As pesquisas sobre as bases de Schiff e quitosana têm crescido devido à sua natureza antibacteriana e antifúngica, mostrando resultados superiores quando comparadas à quitosana isoladamente. Além disso, a ação antimicrobiana dessas espécies é aumentada quando ligadas a um íon metálico. (Antony, Arun e Manickam, 2019)

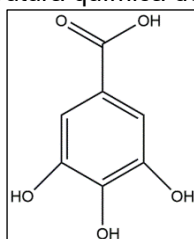
3.5 Ácido Gálico como reticulador de quitosana

O ácido gálico contém uma potente atividade antioxidante, distribuída em diversas frutas, como romã, alcaparra, uva e espinheiro, e chás. (Han *et al.*, 2023; Martins *et al.*, 2023; Yu *et al.*, 2023) Com isso, tem sido muito utilizado na indústria alimentícia como um potente antioxidante para preservar a qualidade dos alimentos e prolongar sua vida útil. Ele vem sendo utilizado como agente antimicrobiano (Yadav, Mehrotra e Dutta, 2021), conservador de alimentos frescos (Yadav, Mehrotra e Dutta, 2021), estabilizador de óleos (Xiang *et al.*, 2024), material ativo para embalagens alimentares (Xiang *et al.*, 2024) e estabilizador durante o processamento de alimentos (Xiang *et al.*, 2024).

O desenvolvimento de filmes ou embalagem ativas têm ganhado crescente atenção na indústria alimentícia (Fang *et al.*, 2017). Dentre os variados tipos de filmes de embalagem ativas, os filmes antioxidantes são frequentemente produzidos pela incorporação de agentes antioxidantes naturais, tais como ácido gálico, em matrizes poliméricas diversas, a exemplo de quitosana, permitindo que exerçam capacidade antioxidante em alimentos embalados. (Hassan *et al.*, 2018)

Devido à sua estrutura (Figura 8), pode ser utilizado como agente reticulador. É conhecido como ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzóico, sendo um componente de taninos hidrolisáveis em plantas e um intermediário do metabolismo vegetal secundário. (Karwowska *et al.*, 2023; Kutraite e Malys, 2023)

Figura 8. Estrutura química do ácido gálico.



Fonte: elaborado pela autora (2024) e adaptado de (Sanandiya *et al.*, 2019).

O ácido gálico pode ser sintetizado através da hidrólise ácida de taninos. A atribuição precisa da primeira descrição do processo de obtenção do ácido gálico, por hidrólise de taninos, permanece incerta, apesar de existirem registros desse procedimento desde 1910. (Frank *et al.*, 2011; Ma *et al.*, 2016)

Taninos são compostos fenólicos, que por sua vez, caracterizam-se como moléculas com alta bioatividade e amplamente presentes em alimentos de origem vegetal. Diversos mecanismos de ação foram propostos para explicar sua bioatividade, sendo a capacidade antioxidante mais investigada. Compostos fenólicos isolados, como catequina, ácido vanílico e ácido gálico, são sensíveis à luz. A oxidação fotoinduzida desses compostos pode ocorrer entre 1 e 3 horas após a exposição à luz, comprometendo sua função antioxidante. (Zahrani, Al El-Shishtawy e Asiri, 2020)

As estruturas químicas dos compostos fenólicos são diversificadas, mas sua característica principal é a presença de um anel benzênico com pelo menos um grupo hidroxila. O ácido gálico possui um grupo carboxila altamente ionizável em seu anel benzênico, o que lhe confere alta reatividade, permitindo sua participação em ações de esterificação com aminoácidos, peptídeos, proteínas (Cao *et al.*, 2019) e polissacarídeos (Chen, Wang e Hong, 2022).

A literatura relata que ocorre uma interação do grupo (NH_3^+) da quitosana resultando uma ionização do grupo amina primária em interação com o grupo carboxila, ocorrendo interações dissociativas entre a quitosana e o ácido gálico. Além da formação de ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxilas da quitosana e os grupos hidroxila do ácido gálico. (Cabrera-Barjas *et al.*, 2024; Celep, Demirkaya e Solak, 2022)

4 Metodologia

4.1 Materiais

Os reagentes químicos utilizados nesse trabalho são de grau analítico (PA) e foram utilizados sem pré-tratamento, somente quando descrito. A água destilada ou ionizada utilizada foi obtida de um destilador tipo pilsen, marca Marte e/ou deionizador por osmose reserva da marca Quimis Q342. A Tabela 1 apresenta os principais reagentes utilizados nesse trabalho.

Tabela 1. Principais reagentes utilizados nesse trabalho e procedência.

Reagentes	Marca
Hidróxido de sódio	Êxodo científica
Vanilina P.A	Dinâmica
Ácido Gálico P.A	Êxodo científica
Ácido acético glacial	Neon
Álcool etílico absoluto	Neon
Fosfato de sódio dibásico heptahidratado	Dinâmica
Fosfato de sódio monobásico	Dinâmica

A quitosana foi sintetizada a partir de quitina purificada oriunda de cascas de camarão da Colônia de pescadores Z-3 na cidade de Pelotas, RS, utilizando radiação de microondas doméstico. Sua síntese e caracterização foi realizada no Laboratório de Sólidos Inorgânicos (LASIR-UFPel), mais precisamente pelo grupo de Biomateriais Tecnológicos (BioMatTec). O polímero de quitosana foi caracterizado por titulação potenciométrica, para determinar o grau de desacetilação ($\overline{GD}$), onde se obteve $\overline{GD} = 82,77\%$ e sua massa molar viscosimétrica foi determinada em 182,5 – 203,6 kDa. (Hirdes, 2021)

A formulação cosmética, que caracteriza-se como uma emulsão, foi fornecida pelo prof. Dr. José Mário Barichello, que atua no curso de Farmácia, no Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Essa formulação encontrasse em sigilo para patenteamento.

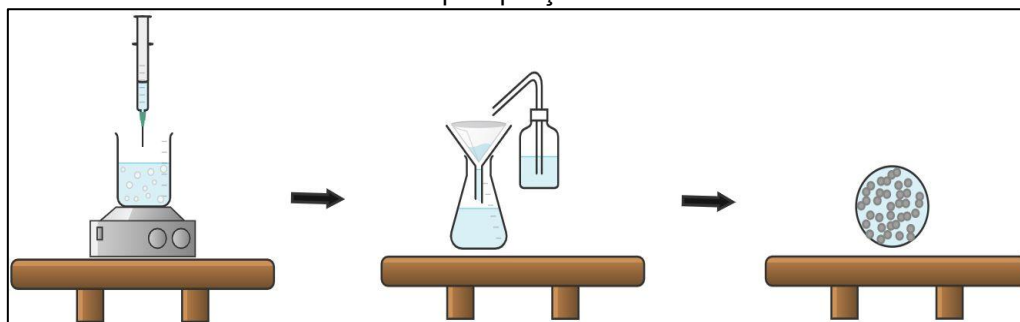
4.2 Métodos

4.2.2 Síntese das micropartículas de quitosana

4.2.2.1 Síntese de micropartículas de quitosana - ME-1

O procedimento de síntese das micropartículas de quitosana (ME-1) por gelificação e precipitação caracteriza-se por ser uma técnica simples, baixo custo e rápida, onde ocorre a interação eletrostática entre um polímero e íons do meio, em condições brandas de temperatura. A síntese deste trabalho foi adaptada de Dias *et al.* (2008). Foi utilizada 0,5 g de quitosana solubilizada em 50 mL de solução aquosa de ácido acético 1% (v/v). A solução viscosa permaneceu 10 minutos em agitação magnética e temperatura ambiente para a total solubilização. Uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 2,0 mol/L foi preparada com 4 g da base em 50 mL de água destilada, sob agitação magnética 1500 rpm e temperatura ambiente. Foi gotejado 10 mL da solução de quitosana na solução de hidróxido de sódio com agitação magnética, fazendo uso de uma seringa de 3 mL com agulha hipodérmica tamanho métrico 18G 1^{1/2}"/ 1,20 x 40 mm (Figura 9). Dessa forma, foram obtidas as micropartículas de quitosana, que, em seguida, foram lavadas com água destilada até a neutralidade. As micropartículas foram armazenadas em água destilada, em temperatura ambiente até a realização da próxima etapa, a reticulação com vanilina.

Figura 9. Reação de formação das micropartículas de quitosana (ME-1) pelo método de gelificação e precipitação.

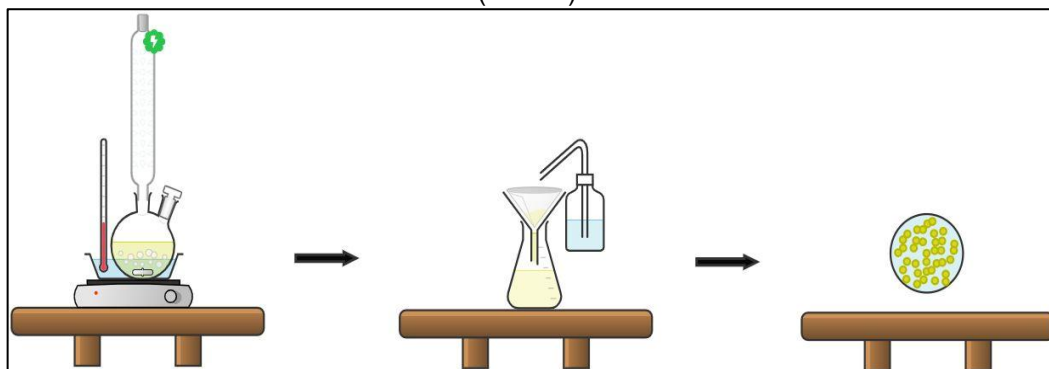


Fonte: Elaborado pela autora (2024)

4.2.2.2 Síntese de micropartículas de quitosana-vanilina - ME-1V

A reticulação química das micropartículas de quitosana, fazendo uso de vanilina, foi adaptada de Perobelli *et al.* (2015) para a síntese das micropartículas ME-1V (Figura 10). Uma solução etanólica de vanilina 0,1% (m/v) foi preparada com 0,05 g de vanilina em 50 mL de álcool etílico absoluto. A esta solução foi adicionada uma quantidade de cerca de 800 micropartículas de quitosana (ME-1), previamente separadas com auxílio de peneira. A solução foi mantida em agitação magnética, 2000 rpm, à temperatura de 50° C, por 5 horas, em sistema de refluxo protegido da luz (Figura 10). Após esse tempo as micropartículas foram retiradas com auxílio de peneira, lavadas com álcool etílico e depois com água destilada. A secagem foi feita lentamente em placa de Petri semi-aberta, sob refrigeração, à temperatura de 5 - 8 °C. Após 5 dias as amostras estavam secas, as placas de Petri foram fechadas e vedadas e as amostras foram armazenadas à temperatura ambiente e protegidas da luz.

Figura 10. Reação de reticulação química para síntese das micropartículas de quitosana com vanilina (ME-1V).

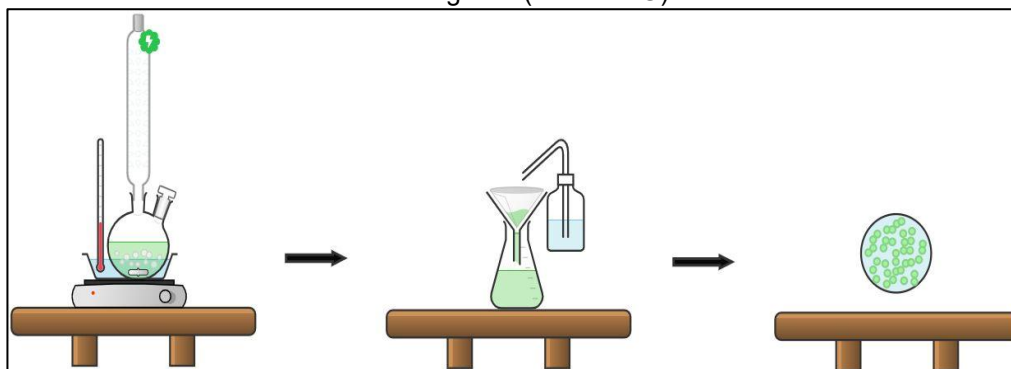


Fonte: Elaborado pela autora (2024)

4.2.2.3 Síntese de micropartículas de quitosana-vanilina-ácido gálico - ME-1V AG

As micropartículas reticuladas com vanilina (ME-1V) foram reticuladas com ácido gálico, desta vez, com a proposição de reticulação física. A metodologia foi adaptada de Perobelli *et al.* (2015). Assim, foi preparada uma solução etanólica de 0,1% (m/v) de ácido gálico com 0,05 g de ácido gálico em 50 mL de álcool etílico absoluto. A esta solução foram adicionadas em torno de 800 esferas (ME-1V), que foram mantidas sob agitação magnética de 2000 rpm, à temperatura ambiente (20° C), por 24 horas, em sistema de refluxo e protegidas da luz (Figura 11). Em seguida, as micropartículas (ME-1V AG) foram peneiradas e lavadas com álcool etílico e água destilada. A secagem foi feita lentamente em placa de Petri semi-aberta, à temperatura de 5 - 8° C. Após 5 dias as amostras estavam secas, as placas de Petri foram fechadas e vedadas e as amostras foram armazenadas à temperatura ambiente e protegidas da luz.

Figura 11. Reação de reticulação física para a síntese das micropartículas de quitosana com vanilina e ácido gálico (ME-1V AG).



Fonte: Elaborado pela autora (2024)

4.2.3 Técnicas de caracterização das amostras

As análises e caracterizações foram realizadas no Laboratório de Sólidos Inorgânicos (LASIR) e na Central Analítica no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas (CA - CCQFA - UFPel), exceto a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) acoplada à Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS), que foram realizadas no Centro de Microscopia Eletrônica da Zona Sul da Universidade Federal do Rio Grande (CEME-Sul - FURG).

4.2.3.1 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier e Reflectância Total Atenuada (FT-IV-ATR)

A espectroscopia de FT-IV foi realizada na CA – CCQFA - UFPel. Primeiramente, as amostras em pó (Quitosana, Vanilina e Ácido gálico) foram secas em estufa, à 60° C, por 24 horas. Em seguida, os pós foram homogeneizados em um gral de ágata com a ajuda de um pistilo na proporção de 1:10 (m/m) com brometo de potássio (KBr) antecipadamente seco em estufa a 60 °C, por 24 horas. As pastilhas para análise foram confeccionadas com uso de prensa hidráulica da

Shimadzu. O intervalo de varredura para a análise foi de 400 a 4000 cm^{-1} e a resolução foi de 4 cm^{-1} . Já as amostras de micropartículas (ME-1, ME-1V e ME-1V-AG), em seu formato gelificado, foram analisadas diretamente sobre o cristal com uso de Reflectância Total Atenuada (ATR). O programa Origin Pro 8.2 foi utilizado para plotar os gráficos.

4.2.3.2 Análise Termogravimétrica e Termogravimétrica Derivada (TGA/DTG)

A análise de TGA/DTG foi realizada na CA – CCQFA – UFPel para as amostras em pó e micropartículas secas (ME-1, ME-1V, ME-1 AG e Vanilina, Ácido gálico e Quitosana). Foi utilizado o equipamento Shimadzu – DTG 60 e as massas, superiores a 6,5 mg de cada amostra seca, foram acondicionadas em cadinho de platina durante a análise. Foi utilizada faixa de aquecimento de 30 – 500 $^{\circ}\text{C}$ e razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de nitrogênio gasoso (vazão 50 mL min^{-1}). Foram utilizados os programas TA60 para análise quantitativa de perda de massa e termogravimetria derivada (DTG) e Origin Pro 8.2 para plotar os gráficos.

4.2.3.3 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

A análise de DSC foi realizada na CA – CCQFA – UFPel para comparação das micropartículas secas (ME-1V e ME-1-AG) entre si. Foi utilizado o equipamento Shimadzu – DSC-60 e as amostras com massas máximas de 10 mg foram acondicionadas em cadinho hermético de alumínio. A faixa de aquecimento foi de 30 – 600 $^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera de nitrogênio gasoso (vazão 50 mL.min^{-1}). Foi utilizado o programa TA60 para analisar os dados e o programa Origin Pro 8.2 foi utilizado para plotar os gráficos.

4.2.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura acoplada a Espectroscopia de Raios-X por Energia Dispersiva (MEV/EDS)

As análises de MEV/EDS foram realizadas no CEME-Sul – FURG em equipamento JSM-6610LV da marca Joel acoplado com microsonda de EDS. Primeiramente, as amostras de micropartículas secas (ME-1V e ME-1V AG) foram preparadas utilizando deposição de ouro por *sputtering* (Denton Vacuum Desk V), empregando corrente de 20 mA, por 120 s. A voltagem de aceleração para a análise de MEV foi de 15 keV no microscópio eletrônico. A faixa de magnificação empregada foi de 50 vezes (500 µm) a 500.000 vezes (50 µm), sendo que a micrografia utilizada para a EDS foi de 50x (500 µm). Para medir o diâmetro das micropartículas foi utilizado o programa ImageJ.

4.2.4 Determinação da retenção de vanilina e ácido gálico nas micropartículas por Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

A análise de Espectroscopia no Ultravioleta-Visível (UV-Vis) foi utilizada para quantificar a retenção de vanilina e ácido gálico nas micropartículas. Essa análise foi realizada no LASIR – UFPel em equipamento Espectrofotômetro Bel UV-M51 UV-Visível cedido pela prof^a Dr^a Adriana Castro Pinheiro. A faixa de análise foi de 190 - 1100 nm, fazendo uso de cubetas de quartzo.

Primeiramente, foi determinado o branco com álcool etílico absoluto. Em seguida foram feitas diluições da concentração usada para a reação de reticulação das microesferas (Vanilina - 0,1% e Ácido gálico – 0,1%).

As amostras foram analisadas em varredura de 190 a 1100 nm para verificar o comprimento de onda de cada analito em questão (Vanilina e Ácido Gálico).

Para a confecção das curvas de calibração para cada analito (Vanilina e Ácido Gálico) foi observada a importância de trabalhar com diluições, cujos espectros de UV-Vis, no comprimento de onda de referência (231 nm para Vanilina e

220 nm para Ácido Gálico), evidenciem absorção abaixo de 1. Essa medida é importante para garantir a precisão e confiabilidade dos resultados. Em valores de absorção acima de 1, a intensidade da luz transmitida através da amostra é muito baixa. Isso pode causar problemas de isolamento devido às limitações instrumentais, como ruído no sinal e desvios da linearidade da Lei de Beer-Lambert. (Skoog *et al.*, 2006)

Desta forma, as diluições para as curvas de calibração foram feitas a partir da concentração 0,1%, em triplicata. As soluções foram diluídas nas concentrações de 0,0009%; 0,0008%; 0,0007%; 0,0006%; 0,0005%; 0,0004%; 0,0003%; 0,0002%; 0,0001% para os dois analitos; para cada solução foi calculada a média dos pontos e o desvio padrão. Os dados da absorbância foram tabelados, no comprimento de referência para cada analito, para serem plotados na curva de calibração, utilizando o programa Excel 2019, com finalidade de obter a equação da reta e o coeficiente de determinação (R^2) para observar a linearidade.

Em seguida, foi realizada 10 vezes a leitura do branco (etanol), para calcular o valor do limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ), que são parâmetros essenciais para avaliar a sensibilidade de um método analítico, com base nas Equações 1-4. O LD refere-se a menor concentração de um analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada e o LQ refere-se à menor concentração de um analito que pode ser quantificada. (Skoog *et al.*, 2006)

Os valores foram medidos do comprimento de onda da vanilina em 231 nm e do ácido gálico em 218 nm.

Equação 1. Equação para calcular a média das absorbâncias.

$$\mu = \frac{\sum x_i}{n}$$

Em que: x_i =Valor de cada absorbância; μ = Médias das absorbâncias; n = Número total de termos.

Equação 2. Equação do desvio padrão.

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \mu)^2}{n - 1}}$$

Em que: x_i =Valor de cada absorbância; μ = Médias das absorbâncias; n = Número total de termos; S = Desvio Padrão.

Equação 3. Equação do limite de detecção (LD).

$$LD = \frac{3 \times S_B}{a}$$

Em que: S_B = Desvio padrão; a = Valor da equação da reta; LD = Limite de detecção.

Equação 4. Equação do limite de quantificação (LQ).

$$LQ = \frac{10 \times S_B}{a}$$

Em que: S_B = Desvio padrão; a = Valor da equação da reta; LQ = Limite de quantificação.

Para a quantificação dos analitos contidos nas microesferas, antes e após a síntese das micropartículas (ME-1V e ME-1V AG) foram coletadas alíquotas das soluções de trabalho (0,1% de Vanilina e 0,1% de Ácido Gálico) que, por sua vez, foram diluídas a 0,0006% com etanol absoluto. O fator de diluição (FD) foi calculado a partir da Equação 5.

Equação 5. Equação do fator de diluição.

$$FD = \frac{m_1}{m_2}$$

Em que: m_1 = massa inicial e m_2 = massa final

As diluições das soluções inicial e final foram medidas em triplicata, no comprimento de onda determinado para cada analito, com intuito de verificar o quanto foi absorvido da solução nas micropartículas.

Foi realizada a correlação dos dados de concentração e absorbância da curva de calibração com as médias de absorbância medidas do analito. A média da absorbância representa o valor central das medidas em triplicata e o desvio padrão mede a dispersão dos dados em relação à média, indicando o grau de variação ou imprecisão.

4.2.5 Determinação do grau de intumescimento e estabilidade das micropartículas em solução

A avaliação do grau de intumescimento foi adaptado de Zou, Li e Li (2015) pelo método de imersão. A massa de 100 mg das micropartículas secas (ME-1V e ME-1V AG) foi adicionada em um béquer contendo 20 ml de solução tampão fosfato 0,1 M, pH 6,8, e agitação magnética 1000 rpm, à temperatura de 37° C. As micropartículas permaneceram por 96 horas em solução. A solução de tampão fosfato, pH= 6,8, foi preparado com fosfato de sódio monobásico (NaH_2PO_4) 0,1 mol/L e fosfato de sódio dibásico heptahidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 0,1 mol/L (1,7:0,6), na proporção de 84 mL:16 mL (v:v) (Zou, Li e Li, 2015).

Após esse período, as microesferas intumescidas foram removidas da solução, filtradas com auxílio de papel filtro, para a remoção da água superficial e imediatamente conduzidas à medida da massa em balança analítica.

O grau de intumescimento (S_w) foi calculado usando a Equação 6.

Equação 6. Equação para cálculo do grau de intumescimento.

$$S_w (\%) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

Em que: W_t é a massa das micropartículas intumescidas e o W_0 é a massa das micropartículas secas (100 mg).

A partir desta avaliação foi realizado um segundo experimento, onde foi adicionada uma única micropartícula de ME-1V e ME-1V AG em 5 mL de água destilada e em 5 mL de tampão fosfato. As soluções contidas em placas de Petri fechadas e vedadas foram levadas à estufa, na temperatura 34 °C para se assemelhar à temperatura corpórea humana. Imagens das micropartículas foram fotografadas, com a utilização do microscópico óptico, com lâmpada Philips de halogênio 12V, 30 W e lente objetiva 4/0,10/160 mm, resultando em aumento de 40x, nos tempos de 5 min, 10 min, 15 min, 60min, 120min e 1440 min (24 h), para observar a mudança de aparência dessas micropartículas.

Na sequência foi realizado um terceiro experimento, que consistiu na verificação da estabilidade dessas micropartículas em diferentes valores de pH. A quantidade de 10 micropartículas (ME-1V e ME-1V AG separadamente) foi

adicionada em soluções aquosas de 10 mL de HCl (1 mol/L, pH 2) e NaOH (1 mol/L, pH 12) e em 10 mL de água destilada (pH 7). As soluções foram mantidas sob agitação magnética de 1500 rpm, em temperatura ambiente, por 3 horas. Foi avaliada a estabilidade das micropartículas e também a solução ao final da terceira hora e depois de 4 dias.

4.2.6 Avaliação da atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana das micropartículas e materiais precursores foi realizada em parceria com o prof.^o Dr.^o Eliezer Ávila Gandra do Laboratório de Ciência de Alimentos e Biologia Molecular (LACABIM).

A investigação de novos materiais, sejam eles sintéticos ou naturais, com atividade antimicrobiana tem sido amplamente realizada em função do aumento da resistência de microrganismos. A literatura relata publicações com o uso de quitosana (Champer *et al.*, 2013; Giacomini *et al.*, 2023; Macedo *et al.*, 2022), vanilina (Gómez-Llorente *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2024; Wu *et al.*, 2024) e ácido gálico (Anvar *et al.*, 2023; Fernández-Hernández *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2022), que tenham referência à sua atividade antimicrobiana.

A avaliação do efeito antimicrobiano das micropartículas e dos materiais precursores (Quitosana, Vanilina, Ácido Gálico) foi feito frente às cepas padrão de *Escherichia coli* (ATCC 43895) *Staphylococcus aureus* (ATCC 10832), empregando o método de dispersão em ágar. O controle negativo foi feito sem uso das bactérias, somente a amostra e meio de cultura. O controle positivo foi feito sem o uso de amostra somente meio de cultura e bactéria.

Anteriormente à análise, foi necessária a reativação dos microrganismos, que eram mantidos sob congelamento, em caldo BHI (Brain Heart Infusion) e glicerol (propano-1,2,3-triol) na proporção 3:1 (v:v). Para essa reativação, uma alçada dessas bactérias foi transferida para caldo de Soja Trypticaseína (TSB) ou BHI e incubadas em estufa durante 24h, à 37 °C. Após uma alçada desse crescimento foi estriada em placas de Petri com meios seletivos, sendo ágar Eosina Azul de Metileno (EMB) para *E. coli* e ágar Baird-Paker (BP) para *S. aureus*. A incubação

das placas ocorreu por 24h para o ágar EMB e 48h para o ágar Baird-Parker à 37 °C, para o isolamento das colônias.

Após o crescimento bacteriano nas placas de Petri, uma alçada de bactérias foi retirada e ressuspensa em solução salina (NaCl 0,85%) para a confecção do inóculo, padronizado na concentração 0,5 na escala de McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC mL⁻¹). Todos os ensaios serão realizados em duplicata. (Cruz, *et al.*, 2023; Raschip *et al.*, 2020)

Para a análise de dispersão em ágar foram utilizadas placas de Petri estéreis (90 mm de diâmetro). Foram necessárias 12 placas contendo ágar Baird-Parker (BP) e 12 placas contendo ágar Eosina Azul de Metileno (EMB) para a realização do teste em duplicata. Para a confecção das placas, soluções aquosas de 0,0375 g/mL foram preparadas para cada ágar (BP) e (EMB). Os meios de cultura foram esterilizados em autoclave (121° C e 15 psi) por 40 minutos. Após a esterilização, em condições assépticas, o volume de 10 mL de meio de cultura, ainda quente, foi distribuído em cada placas de Petri, que já continha as amostras (micropartículas ME-1V e ME-1V AG).

Para esta análise, partiu-se de 0,05 g de cada amostra (quitosana, vanilina, ácido gálico, ME-1V e M1E-1V AG), resultando em concentração de 0,005 g/mL. Em seguida do resfriamento do ágar, a solução salina contendo o inóculo foi semeada com auxílio de um swab estéril na superfície de cada placa. Na sequência, as placas contendo o inóculo e as placas de controle negativo sem a presença de micropartículas, também em duplicata, foram incubadas em estufa, à 37 °C, por 24h. Após foi feita a contagem das colônias manualmente (unidades formadoras de colônia - UFC). No caso de placas com maior quantidade de crescimento, a área foi dividida em 4 partes e a contagem foi feita em um quadrante, após o resultado foi multiplicado por 4, e assim obtendo o resultado total sendo comparada com o controle negativo.

Alguns resultados obtidos mostraram pouca ação antimicrobiana, o que pode ser decorrente da dificuldade da difusão dos componentes das micropartículas no meio de ágar, o que poderia ser contornado caso o meio fosse em caldo. Além disso, a baixa proporção de 0,05 % de micropartículas no meio de cultura pode ter interferido na baixa resposta antimicrobiana, o que necessitaria de análises futuras com maiores concentrações.

4.2.7 Aplicação das micropartículas em formulação cosmética

As micropartículas (ME-1V e ME-1V AG) foram adicionadas na formulação/emulsão cosmética para observar a sua estabilidade. Foi utilizado uma concentração mássica de 5%, isto é, foi adicionada 0,05 g de micropartículas em 1 g de formulação. Foi medido o pH do meio e avaliada a aparência das microesferas e do meio no tempo inicial, 15, 30 e 60 dias.

5 Resultados e discussão

5.1 Micropartículas

5.1.1 ME-1

O método de gelificação corresponde à complexação entre polícatión e poliânion, sendo este o método utilizado para síntese das micropartículas de quitosana (ME-1). O meio alcalino de hidróxido de sódio (NaOH) propiciou a precipitação, pelo fato da quitosana ser solúvel em meio ácido. Observou-se que o tamanho das micropartículas variou com a pressão do ar relacionada pela distância entre seringa e solução, bem como, pela variação na espessura da agulha.

O produto obtido (ME-1) mostrou desvantagens na estabilidade durante a secagem devido à presença, somente, de ligações iônicas (reticulação física), que correspondem a atrações eletrostáticas fracas entre as moléculas de quitosana. Dessa forma, este tipo de micropartícula não permitiu secagem, o que dificultou o emprego de técnicas de caracterização que exigiam amostras secas e, permitiu, somente, o uso das amostras úmidas, como mostra a Figura 12. Essa instabilidade no processo de secagem evidenciou a necessidade de reticulação do material, de forma a permitir a obtenção de microesferas passíveis de caracterização estrutural.

Figura 12. Fotografia de ME-1 após a síntese hidratadas.

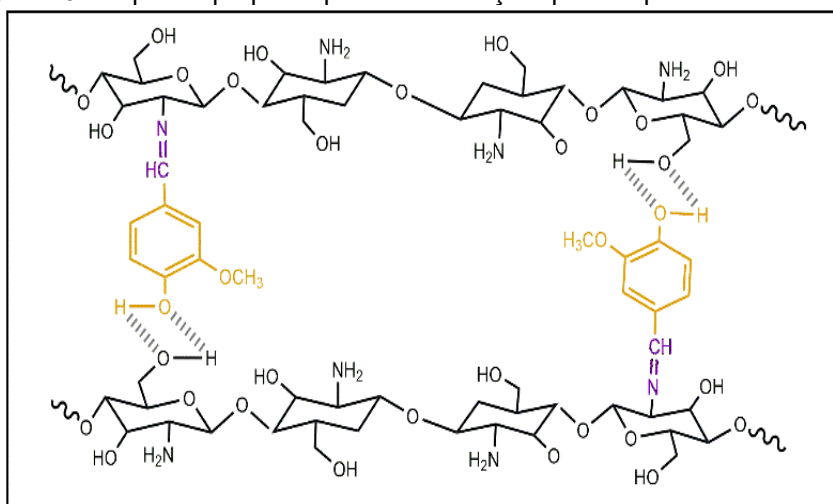


Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.1.2 ME-1V

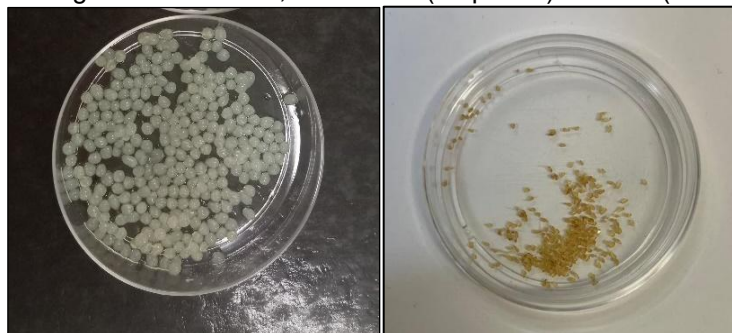
A reticulação química das micropartículas ME-1, em presença de vanilina e formação de imina que pós síntese foi observado a mudança de coloração das micropartículas para de branca para amarelada oque confere com a coloração da formação da imina, conforme a (Figura 13), garantiu maior estabilidade para as micropartículas ME-1V (Figura 14), sendo que estas amostras suportavam a secagem para a realização das caracterizações e demais avaliações químicas, físicas e biológicas. A secagem foi realizada de forma lenta, protegida da luz, sob refrigeração, entre 5 - 8° C.

Figura 13. Esquema proposto para a reticulação química presente em ME-1V.



Fonte: elaborado pela autora (2024)

Figura 14. Fotografias de ME-1V, hidratadas (esquerda) e secas (direita).

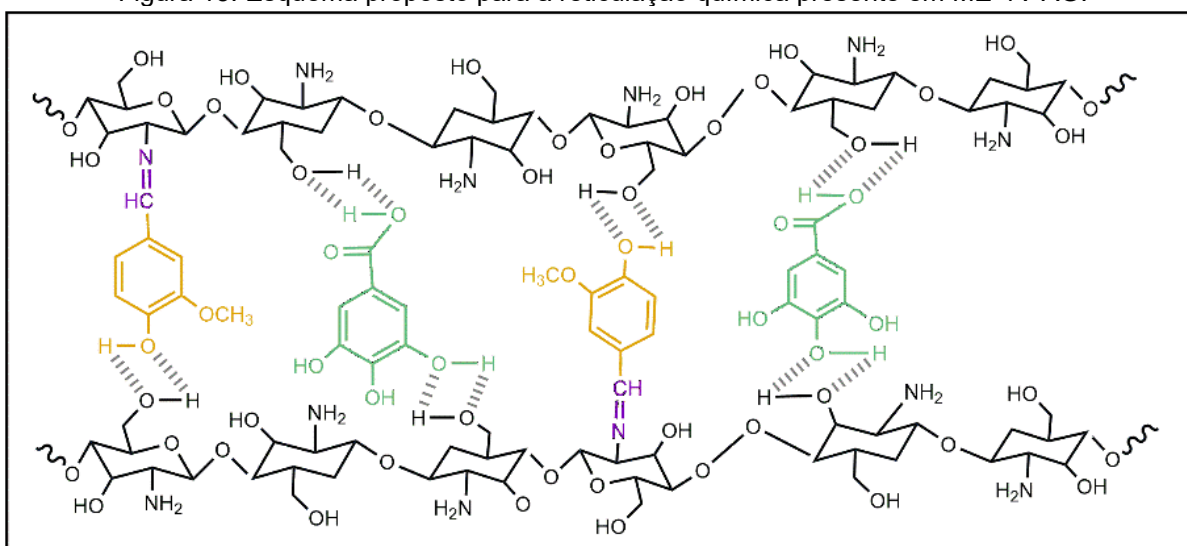


Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.1.3 ME-1V AG

As ME-1V AG resultaram da reticulação física com ácido gálico, partindo-se de ME-1V, já anteriormente reticulada quimicamente com vanilina. O propósito dessa dupla reticulação foi propor a inserção de mais uma categoria de moléculas bioativas nas micropartículas, na expectativa de sinergismo de ações biológicas no produto final. A proposição para a reticulação física (Figura 15) mostra a interação de grupos hidroxilas da quitosana e do ácido gálico, por meio de ligações de hidrogênio, que no somatório, contribuem na estabilização da reticulação. Essas partículas mostraram-se estáveis ao processo de secagem lento, protegidas da luz, sob refrigeração, entre 5 - 8° C (Figura 16).

Figura 15. Esquema proposto para a reticulação química presente em ME-1V AG.



Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Figura 16. Fotografias de ME-1V AG, hidratadas (esquerda) e secas (direita).



Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.2 FT-IV-ATR

A Figura 17 apresenta espectros das matérias primas secas e pulverizadas: quitosana, vanilina e ácido gálico e os espectros das micropartículas, sendo que essa análise foi feita com as amostras úmidas. A numeração das bandas nos espectros acompanha os dados das Tabelas 2 e 3.

Figura 17. Espectros de infravermelho obtidos após análise das matérias primas (esquerda) e para as micropartículas (direita). Transmitância (%) *versus* número de onda (cm^{-1}).

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

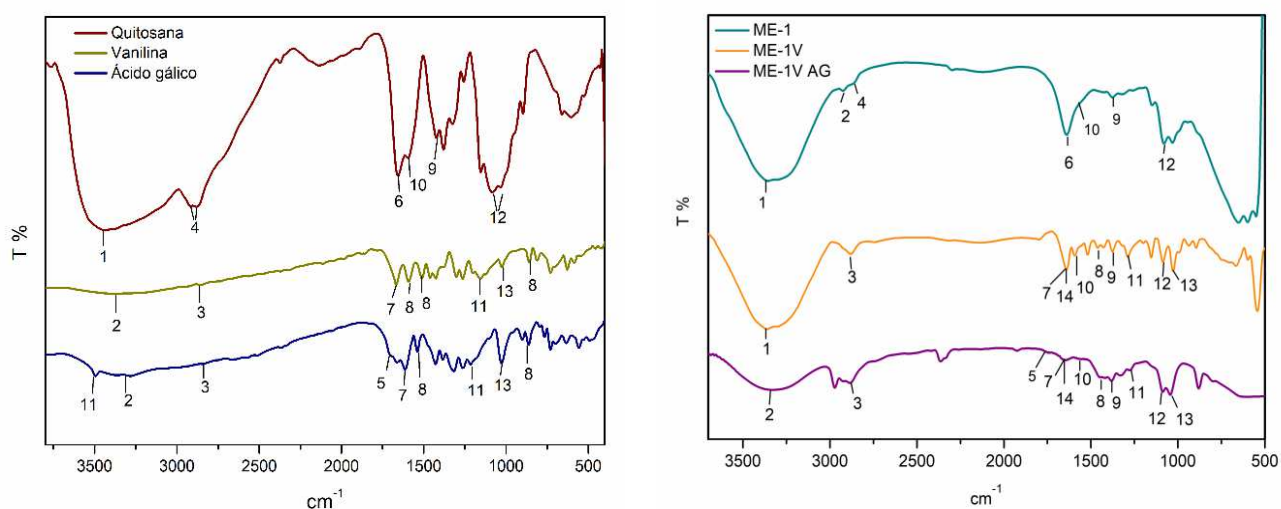


Tabela 2- Bandas na região do IV para as matérias primas.

	Atribuições (cm^{-1})	Quitosana	El Knidri <i>et al.</i> (2016)	Vanilina	Mo <i>et al.</i> (2016)	Ácido gálico	Neisi, Tehra, Shamloei (2024)
1	ν O-H/N-H	3450	3380 3409	-	-	-	-
2	ν O-H	-	-	3194	-	3364	-
3	ν C-H(aldeído)	-	-	2859	-	2855	-
4	ν C-H(alifático)	2909 2880	2960 2870	-	-	-	-
5	ν COOH (carboxila)	-	-	-	-	1705	1740
6	ν C=O(acetamida)	1644	1654 1621	-	-	-	-
7	ν C=O(aldeído)	-	-	1680	1663	1618	1662
8	ν C=C(aromático)	-	-	1593 1509 849	1586 1511 811	1429 1539 858	1427 1527
9	δ CH ₃ (amida II)	1400	1307	-	-	-	-
10	δ N-H(amida I)	1545	1550	-	-	-	-
11	ν O-H(fenólico)	-	-	1286	1265	1263	3497

12	ν C-O-C	1015 1085	1010 1065	-	-	3495 -	-
13	ν C-O	-	-	1024	-	1024	-

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Tabela 3. Bandas na região do IV para as micropartículas.

	Atribuições (cm^{-1})	ME-1	El Knidri <i>et al.</i> (2016)	ME-1V	Peng <i>et al.</i> (2010)	ME-1V AG	Celep <i>et al.</i> (2022)
1	ν O-H/N-H	3426	3380 3409	3364	-	-	-
2	ν O-H	-	-	3302	3183	3325	3257
3	ν C-H _(aldeído)	-	-	2877	2867	2855	2852
4	ν C-H _(alifático)	2924	2960 2870	-	-	-	-
5	ν COOH _(carboxila)	-	-	-	-	1748	1740
6	ν C=O _(acetamida)	1659	1654 1621	-	-	-	-
7	ν C=O _(aldeído)	-	-	1643	1668	1651	1604
8	ν C=C _(aromático)	-	-	1595 1517 894	1591 1509 812	1429 1539	1427 1527 817
9	δ CH ₃ _(amida II)	1400	1307	1319	-	1325	-
10	δ N-H _(amida I)	1593	1550	1595	-	1576	-
11	ν O-H _(fenólico)	-	-	1289	1266	1263	-
12	ν C-O-C	1086	1010/106 5	1085	-	1092	-
13	ν C-O	-	-	1028	-	1024	-
14	ν C=N	-	-	1646	-	1651	-

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

As bandas da matéria prima quitosana estão de acordo com outros trabalhos como (Hirdes *et al.*, 2021; El Knidri *et al.*, 2016), bem como as bandas da vanilina (Mo *et al.*, 2016; Peng *et al.*, 2010) e do ácido gálico (Neisi, Tehrani e Shamloei, 2024; Celep, Demirkaya e Solak, 2022)

A presença das bandas de estiramento dos grupos hidroxila sobrepostos aos estiramentos dos grupos amina foi evidenciado nas regiões 3426 cm^{-1} (ME-1) e 3364 cm^{-1} (ME-1V). Esse deslocamento para menor número de onda, em presença de vanilina, pode indicar variações nas interações intermoleculares, principalmente de ligações de hidrogênio. Além disso, nas amostras ME-1V e ME-1V AG foi possível observar a banda de estiramento das hidroxilas, nas regiões de 3302 cm^{-1} e 3325 cm^{-1} , característica da presença de vanilina e ácido gálico. Outra banda característica de compostos que apresentam hidroxilas fenólicas, foi evidenciada em $1289\text{-}1263 \text{ cm}^{-1}$, para ME-1V e ME-1V AG, sendo ausente em ME-1.

A banda característica de estiramento [C-H] de aldeídos apareceu em 2877 cm^{-1} para ME-1V e 2855 cm^{-1} para ME-1V AG, e como esperado, não foi observada em ME-1. Além disso, a presença da banda alifática de estiramento [C-H] foi evidenciada em 2924 cm^{-1} (ME-1), referente ao polímero de quitosana.

A banda em 1748 cm^{-1} referente ao estiramento carboxílico [COOH] foi observada somente em ME-1V AG, devido à presença do ácido gálico na formulação. A banda de estiramento [C=O] do grupamento acetamida foi observado em 1659 cm^{-1} para ME-1, referente aos grupos da quitosana, mas não foi especificamente identificado nas variações ME-1V e ME-1V AG, devido à sobreposição de outras bandas.

Em 1643 cm^{-1} foi evidenciado o estiramento [C=O] dos grupos aldeídos em ME-1V e ME-1V AG e, como esperado, não foi identificado em ME-1. Além disso, nas amostras ME-1V e ME-1V AG foi possível observar as bandas em 1595 e 1539 cm^{-1} , referentes às vibrações [C=C] de compostos aromáticos presentes nas estruturas das moléculas de vanilina e ácido gálico, o que também não foi observado em ME-1, como esperado.

A presença de ligações [C-O-C] referente à ligação glicosídica entre os monômeros de quitosana foi observado para todas variações de micropartículas, sendo evidenciado em: 1086 cm^{-1} para ME-1, 1085 cm^{-1} para ME-1V e 1092 cm^{-1} para ME-1V AG. Além disso, a banda de estiramento [C=N], indicativa de formação do grupo imina da reticulação covalente entre quitosana e vanilina, foi observada em 1646 cm^{-1} para ME-1V e 1651 cm^{-1} para ME-1V AG.

Para ME-1V foi possível observar, além das bandas características de quitosana, a banda de estiramento $\nu[\text{C=N}]$, em 1646 cm^{-1} , referente ao grupo imina, característico da reticulação química entre quitosana-vanilina e o deslocamento para maior número de onda da banda $\nu[\text{C=O}]$. Além disso, para ME-1V evidenciou-se a banda de estiramento $\nu[\text{O-H/N-H}]$ em 3364 cm^{-1} , semelhante ao observado para ME-1, a banda de estiramento $\nu[\text{C=C}]$ aromático da vanilina em 1595 , 1517 , 894 cm^{-1} , o estiramento $\nu[\text{O-H}]$ do grupo fenol da vanilina em 1289 cm^{-1} e 3302 cm^{-1} e o estiramento $\nu[\text{O-H}]$ que mostra a presença de água na amostra. (Peng *et al.*, 2010)

O espectro de ME-1V AG evidenciou, além das bandas de quitosana e de vanilina, um deslocamento para menor número de onda (3325 cm^{-1}) para a banda $\nu[\text{-O-H}]$ em comparação à banda $\nu[\text{-O-H/N-H}]$. A banda de $\nu[\text{C=N}]$, em 1651 cm^{-1} ,

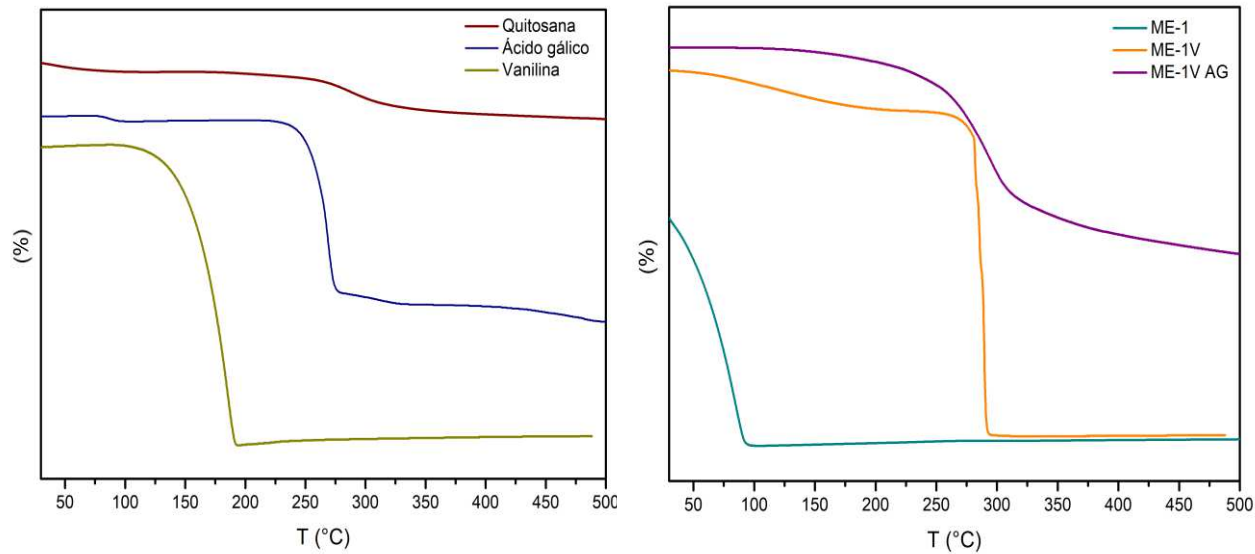
também é evidenciada nessa micropartícula, mostrando a permanência de reticulação química entre quitosana e vanilina. As bandas que evidenciam a presença de ácido gálico nas micropartículas são as bandas de estiramento $\nu[-O-H]$ em 3325 cm^{-1} e as bandas de estiramento $\nu[C=C]$ em 1429 cm^{-1} e 1539 cm^{-1} . (Neisi, Tehrani e Shamloei, 2024; Celep, Demirkaya e Solak, 2022)

5.3 TGA/DTG

Os termogramas mostraram o perfil da decomposição térmica até $500\text{ }^{\circ}\text{C}$, bem como a estabilidade térmica das matérias prima utilizadas para a síntese das microesferas nessa faixa de temperatura (Figura 18 e Tabelas 4 e 5). A vanilina, o ácido gálico e a quitosana apresentaram 2 estágios térmicos, sendo o primeiro estágio térmico referente à perda de água e/ou compostos voláteis e o segundo estágio térmico referente à degradação da matéria orgânica, de acordo com relatos da literatura para a vanilina (Tomadoni *et al.*, 2019), ácido gálico (Chen, Wang e Hong, 2022) e quitosana (Anush, Chandan e Vishalakshi, 2019), que também observaram este comportamento nas mesmas condições experimentais.

Avaliando as perdas de massa entre as micropartículas, ME-1 mostrou a maior perda de massa no primeiro estágio térmico, entre $30\text{-}200\text{ }^{\circ}\text{C}$, referente à desidratação da amostra, o que está de acordo com a observação anterior referente à instabilidade desse material à secagem, por não possuir reticulação. Já ME-1V mostrou a maior perda de massa no segundo estágio térmico entre $230\text{-}500\text{ }^{\circ}\text{C}$. O aumento de temperatura de degradação de ME-1V em comparação à ME-1 comprova a reticulação química, por meio da ligação da imina $C=N$ (base de Schiff) (Tomadoni *et al.*, 2019). E, por fim, ME-1V AG obteve sua maior perda de massa no segundo estágio $230\text{-}500\text{ }^{\circ}\text{C}$ referente a matéria orgânica do material (Chen, Wang e Hong, 2022), no entanto a perda de massa deste material foi a menor em comparação com ME-1 e ME-1V, demonstrando que o somatório das reticulações química e física produziram um tipo de micropartícula mais estável termicamente. (Chen, Wang e Hong, 2022; Soon *et al.*, 2018; Tomadoni *et al.*, 2019)

Figura 18. Termogramas. Matérias prima (esquerda). Micropartículas (esquerda). Perda de massa (%) versus Temperatura (°C).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Tabela 4. Dados da análise termogravimétrica das matérias primas.

Amostras	Porcentagem de perda de massa em estágios térmicos específicos		Porcentagem de resíduo à 500° C	Temperatura do pico máximo no DTG	Temperatura do ponto de fusão*
	30-230 °C	230-500 °C			
Vanilina	97,03 %	1,77%	43,9 %	182 °C	81–83 °C
Ácido Gálico	30-200 °C	200-500 °C	4,7 %	273 °C	250 °C
	1,98 %	88,61%			
Quitosana	30-260 °C	260-500 °C	9,3 %	300 °C	300 °C
	7,2 %	46,2%			

Legenda: *obtido da ficha técnica do reagente comercializado pela Sigma-Aldrich. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Tabela 5. Dados da análise termogravimétrica das micropartículas.

Estágios térmicos específicos	Porcentagem de perda de massa		
	ME-1	ME-1V	ME-1V AG
30-140 °C	86,58 %	-	-
140-500 °C	1,95	-	-
30-240 °C	-	12,16	-
240-500 °C	-	71,24	-

30-200 °C	-	-	3,52 %
200-500 °C	-	-	47,19
Temperatura do pico máximo no DTG	79 °C	282 °C	287 °C
Porcentagem de resíduo à 500 °C	12,24 %	24,65 %	49,35 %

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Os dados obtidos pelo DTG para o ácido gálico estão de acordo com a descrição da literatura. (Neisi, Tehrani e Shamloei, 2024; Celep, Demirkaya e Solak, 2022)

Ao analisar as três amostras de micropartículas foi possível observar que a maior perda de massa foi no segundo estágio térmico para a ME-1V e ME-1V AG, o que coincide com o pico máximo das derivadas. Atribui-se essa perda de massa à estabilidade das amostras em decorrência da presença de ligações imina (bases de Schiff) e ligações de hidrogênio. (Chen, Wnag e Hong, 2022; Tomadoni *et al.*, 2019) Como observado experimentalmente durante o processo de secagem, ME-1 é menos estável sendo que sua maior perda de massa ocorre no primeiro estágio térmico.

Para a amostra ME-1 o pico máximo da derivada é observado no primeiro estágio térmico onde ocorreu a maior perda de massa, devido as micropartículas não serem reticuladas e assim tendo uma menor estabilidade.

Ao analisar a massa residual das micropartículas, observa-se que ME-1 gerou menor proporção de resíduo comparados com a ME-1V e ME-1V AG que indica que as micropartículas ME-1 são menos estáveis termicamente até 500 °C.

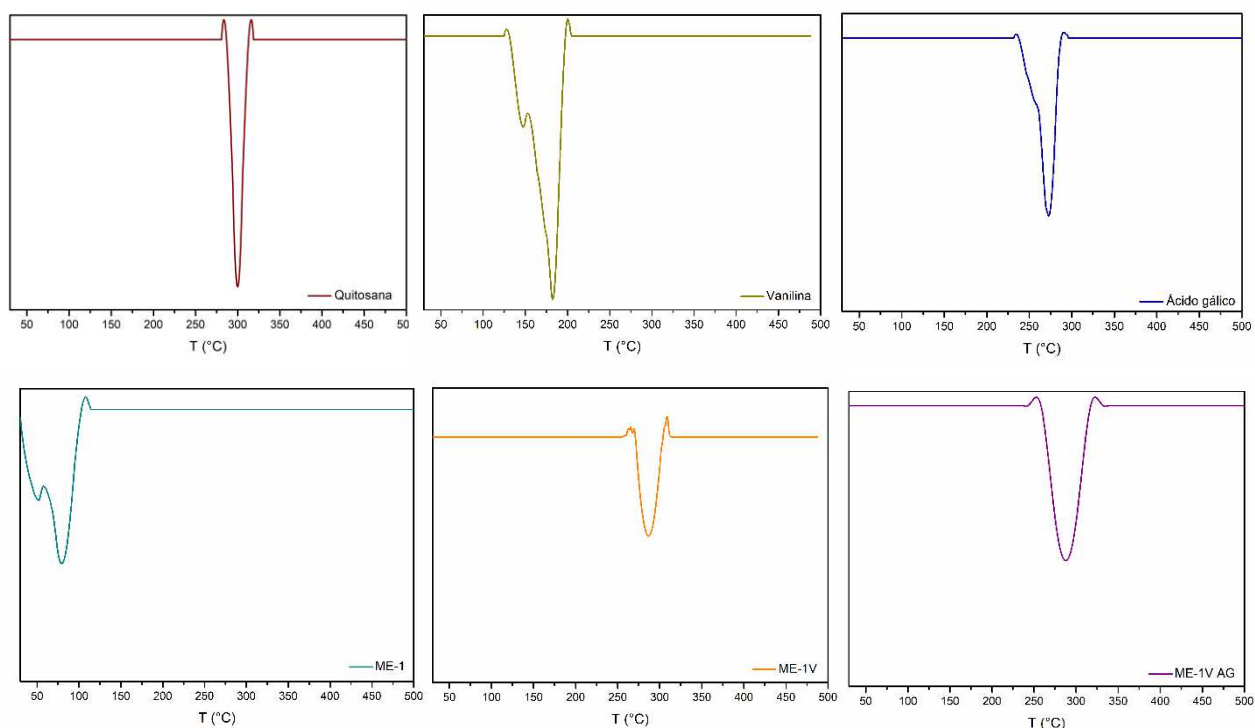
Já a ME-1V teve uma maior proporção residual que a ME-1 mas menor que a ME-1V AG, isso mostra que as micropartículas ME-1V são mais estáveis que as micropartículas ME-1 pelo fato da reticulação com a vanilina formando ligações imina (bases de Schiff). A reticulação covalente entre quitosana e vanilina, pela ligação imina (C=N), traz maior estabilidade para as micropartículas e confere com os dados da termogravimetria derivada descritos na literatura, cujo pico máximo de 282 °C. (Mo *et al.*, 2016)

As micropartículas ME-1V AG evidenciaram uma maior estabilidade térmica que as ME-1V, atribuída, possivelmente, devido à formação de ligações de hidrogênio proporcionadas pela estrutura do ácido gálico, resultando numa maior proporção de massa residual até 500°C, além disso, essa estabilidade também pode

ser atribuída à presença de anéis benzênicos no ácido gálico. Desta forma, destaca-se a amostra ME-1V AG com maior estabilidade térmica comparada com as outras variações de micropartículas, pelo fato de apresentar reticulação física, além de reticulação química.

A Figura 19 apresenta as derivadas (DTG) para as matérias prima e micropartículas, sendo observado o pico máximo de temperatura relacionado à degradação de cada amostra, decorrentes da degradação de matéria orgânica, como anéis fenólicos presentes nas estruturas da vanilina (Tomadoni *et al.*, 2019), do ácido gálico (Chen, Wnag e Hong, 2022) e da estrutura polimérica da quitosana (Hirdes, 2021; Soon *et al.*, 2018).

Figura 19. Derivadas (DTG). Matérias prima e micropartículas. Perda de massa (%) *versus* Temperatura (°C).

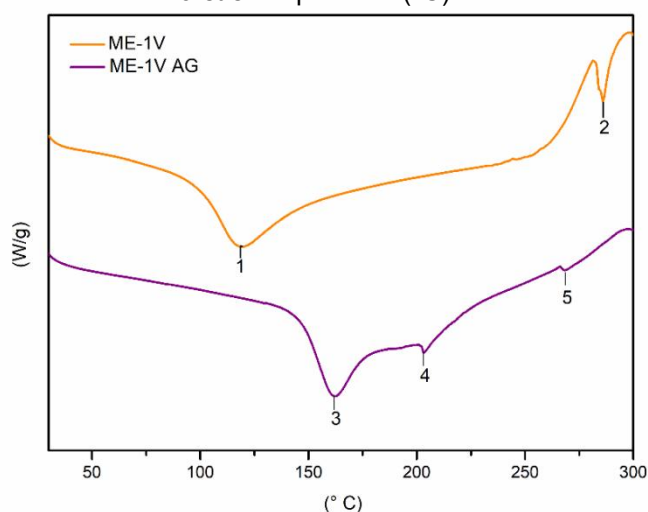


Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.4 DSC

A Figura 20 apresenta dados da variação de calorimetria das micropartículas ME-1V e ME-1V AG, que evidenciam reações endotérmicas de absorção do calor, pelos picos serem voltados para baixos. A amostra de ME-1V mostrou dois picos endotérmicos (1 e 2) (Tabela 6), referentes à evaporação de água e degradação de material orgânico, respectivamente. A amostra de ME-1V AG mostrou três picos endotérmicos (3-5), sendo o pico 3 referente à evaporação de moléculas de água e um início de degradação de material, o pico 4 referente à degradação de material orgânico e o pico 5 referente ao ponto de fusão do ácido gálico. Os picos com maior absorção de energia (endotérmicos) foram evidenciados como pico 1 para ME-1V e pico 3 para ME-1V AG.

Figura 20. Dados de calorimetria para as micropartículas ME-V e ME-1V AG. Fluxo de calor (W/g) versus temperatura (°C).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Tabela 6. Dados da análise de DSC comparada com os dados de TGA/DTG.

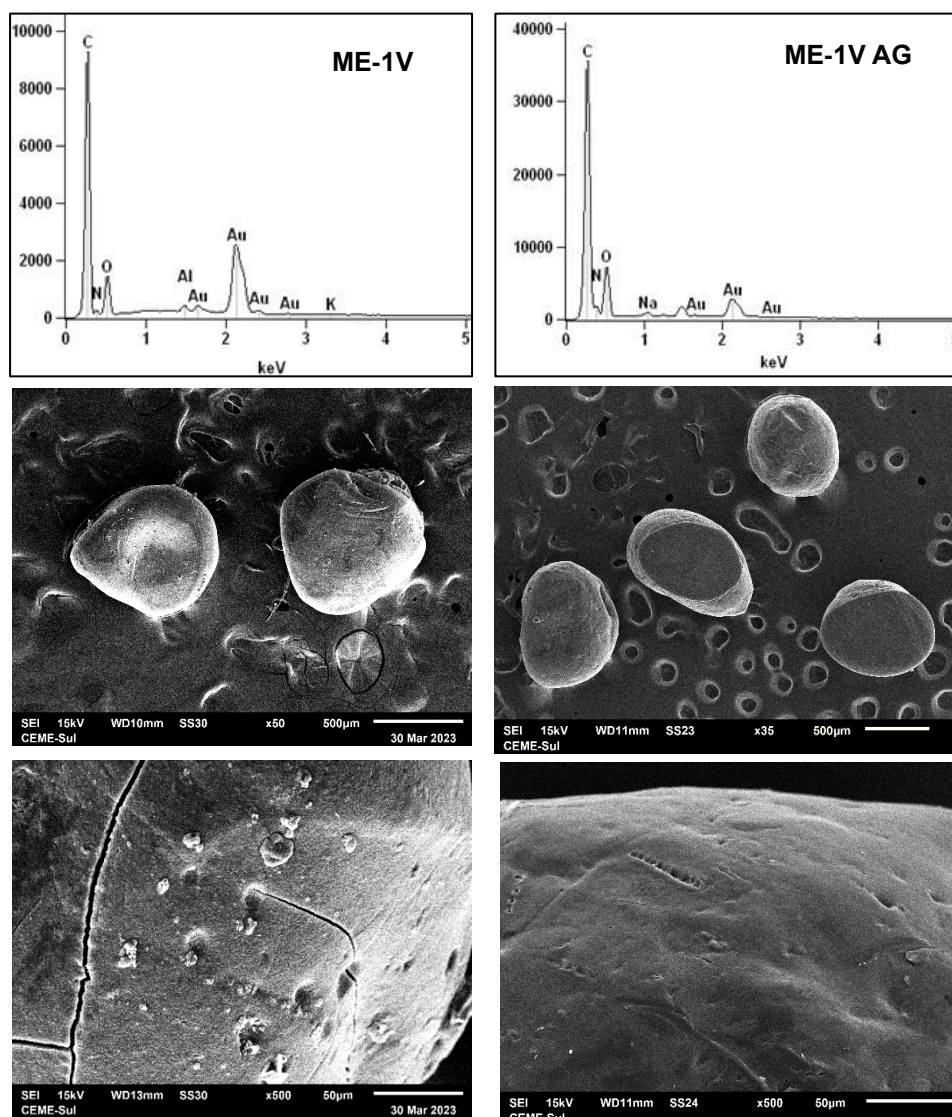
Picos endotérmicos	Amostras	Temperatura do pico (°C) – DSC	Energia endotérmica (J/g) – DSC	Temperatura do pico (°C) – DTG	Faixa térmica de maior perda de massa - TGA
1	ME-1V	119,33	92,70	282	240-500
2		285,98	9,07		
3	ME-1V AG	162,27	85,31	287	200-500
4		203,55	1,27		
5		268,48	0,74		

Fonte: elaborado pela autora (2024)

5.5 MEV/EDS

As micrografias foram obtidas para as amostras ME-1V e ME-1V AG e indicou formas definidas, com superfície lisa e homogênea (Figura 21). Para ME-1V foram calculadas dimensões de 822 x 717 μm e 801 x 741 μm e para ME-1V AG, dimensões de 940 x 739 μm e 760 x 692 μm . Através das micrografias pôde-se confirmar o formato das micropartículas como esféricas, sendo possível, também, mensurar seu tamanho e analisar sua morfologia de superfície. Deve-se ressaltar que as micropartículas ME-1V e ME-1V AG passaram por processo de secagem para possibilitar as análises, já as micropartículas ME-1 deformam-se no processo de secagem, impedindo a análise por MEV/EDS, que necessita de amostra seca.

Figura 21. Micrografias e espectros de EDS. Intensidade (cps eV^{-1}) *versus* energia (keV).



Fonte: elaborado pela autora (2024)

Na análise de EDS foi observado maior percentual atômico de matéria orgânica, como esperado: carbono (C), nitrogênio (N) e oxigênio (O), que são os principais elementos constituintes da quitosana, vanilina e ácido gálico. Porém, além dos constituintes orgânicos, a análise semiquantitativa evidenciou baixas porcentagens de metais, entre eles, os elementos de sódio (Na), alumínio (Al), potássio (K) e ouro (Au). O Na pode ser resíduo da síntese das micropartículas ME-1, já o Au é referente ao jateamento que é feito para o preparo da amostra para a análise. Na Tabela 7 pode-se observar o percentual atômico de cada amostra.

Tabela 7. Análise semiquantitativa do percentual atômico.

Amostras	Composição (%)					Total
	C	N	O	Au	Outros*	
ME-1V	57,92	11,68	24,64	5,06	0,30	99,6
ME-1V AG	50,65	13,14	34,66	1,20	0,32	99,9

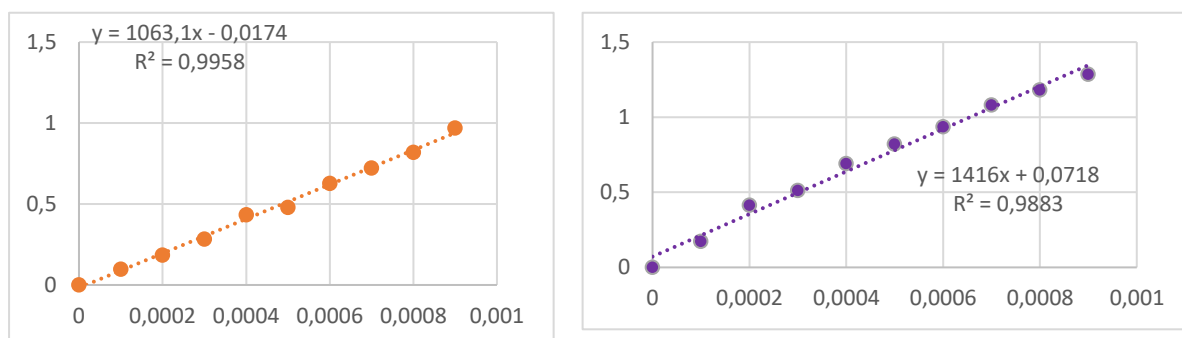
Legenda: *sódio, alumínio, potássio. Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.6 UV-Vis

Foi desenvolvido um método de quantificação de vanilina e ácido gálico por espectroscopia na região do ultravioleta-visível. A quantificação de vanilina e ácido gálico presente nas micropartículas foi realizada com base na diferença entre a concentração de cada analito na solução inicial e final do processo de reticulação. O espectro de UV-Visível da vanilina mostrou quatro bandas (206, 231, 278, 308 nm), sendo o máximo de absorção observado em 231 nm (Perobelli *et al.*, 2015). O espectro de UV-visível do ácido gálico mostrou duas bandas (220 e 272 nm), sendo o máximo de absorção em 220 nm (Stumpf *et al.*, 2022)

As curvas de calibração (Figura 22) foram montadas com os dados da Tabela 8, resultando nas equações da reta descritas pela regressão linear dos pontos e nos coeficientes de determinação linear (R^2), considerando que valores de R^2 próximos de 1. (Skoog *et al.*, 2006)

Figura 22. Curva de calibração. Vanillina (esquerda) e Ácido gálico (direita).



Na Tabela 8 constam os valores obtidos para as medidas do solvente etanol (branco), no qual os analitos foram solubilizados.

Tabela 8. Valores obtidos com a leitura do branco.

Número de medidas	Absorbância do solvente em 231 nm*	Absorbância do solvente em 218 nm**
1	-0,0039	-0,0064
2	0,0012	-0,0051
3	0,00054	0,0002
4	-0,0052	-0,0125
5	-0,01	-0,0184
6	-0,0094	-0,0183
7	-0,009	-0,0198
8	-0,0069	-0,0139
9	-0,0139	-0,0236
10	-0,0155	-0,0235
Média	-0,00367	-0,01413
Desvio padrão	0,00679	0,07874
LD	$1,89 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-4}$
LQ	$6,30 \times 10^{-5}$	$5,56 \times 10^{-4}$

Legenda: * para a vanilina. ** para o ácido gálico. Fonte: Elaborado pela autora (2024)

O resultado da média das medidas do branco de -0,00367, no comprimento de onda da vanilina, mostrou um valor próximo de zero. Já o desvio padrão padrão tem valor maior que a própria média, isso sugere que os dados possuem uma dispersão relativamente alta em comparação ao valor médio. O desvio padrão é quase duas vezes maior que o valor absoluto da média, pois os dados contêm valores positivos e negativos com variações consideráveis. O limite de detecção foi de $1,89 \times 10^{-5}$ %, sendo a menor quantidade da substância que pode ser detectada pelo método, mas não quantificada. Isso significa que qualquer concentração abaixo

desse valor pode não ser distinguida. O valor indicou que o método foi sensível na detecção de pequenas concentrações do analito. Já o limite de quantificação foi de $6,30 \times 10^{-5} \%$, que corresponde à menor quantidade da substância que pode ser quantificada, valores abaixo desse limite podem ser detectados, mas não podem ser medidos de forma confiável. (Febrianti *et al.*, 2024; Skoog *et al.*, 2006)

Com o resultado do branco no comprimento de onda do ácido gálico, ressalta-se que a média foi de -0,01413, afastando-se um pouco de zero, indicando algum problema no ajuste de nível na linha de base ou um erro sistemático no equipamento, possivelmente causado por fatores como o ruído de fundo ou a interferência do espectrofotômetro. O desvio padrão de 0,07874 foi considerado um valor elevado podendo indicar que o sistema apresenta variações consideráveis que podem ser causados por flutuações instrumentais, contaminação de solventes ou variações ambientais. O limite de detecção de $1,66 \times 10^{-4} \%$ indicou que o método possui boa sensibilidade e pode detectar a substância em concentrações muito baixas. Já o limite de quantificação foi de $5,56 \times 10^{-4} \%$ para quantificação confiável, a concentração precisa ser de pelo menos $5,56 \times 10^{-4} \%$ (Hamdan *et al.*, 2024; Skoog *et al.*, 2006)

Comparando os valores de LD e LQ obtidos para a vanilina e para o ácido gálico, foi possível observar que a quantificação da vanilina mostrou-se como um método mais sensível na detecção de pequenas concentrações do analito com precisão e exatidão. (Skoog *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2023)

As soluções diluídas para os pontos das curvas de calibração (0,0009%; 0,0008%; 0,0007%; 0,0006%; 0,0005%; 0,0004%; 0,0003%; 0,0002%) foram medidas em triplicata. Obteve-se que apenas os pontos de concentração da vanilina 0,0005% e 0,0008% e do ácido gálico 0,0001% e 0,0002% mostraram valores discrepantes de desvio padrão, em comparação com os demais pontos da curva.

Tabela 9. Dados das medidas e cálculos estatísticos.

Concentração (%)	Comprimento de onda (nm)	Absorbância (média da triplicata)	Desvio Padrão
Vanilina			
0,0009	231	0,9689	0,00196
0,0008	231	0,8190	0,02402
0,0007	231	0,7220	0,00126
0,0006	231	0,6267	0,00704
0,0005	231	0,4775	0,02002
0,0004	231	0,4332	0,00164
0,0003	231	0,2819	0,00439

0,0002	231	0,1846	0,00155
0,0001	231	0,0967	0,00139
Ácido Gálico			
0,0009	218	1,2860	0,0048
0,0008	218	1,1803	0,0039
0,0007	218	1,0797	0,0037
0,0006	218	0,9256	0,0064
0,0005	218	0,8205	0,0033
0,0004	218	0,69	0,0015
0,0003	218	0,5123	0,0011
0,0002	218	0,4135	0,0712
0,0001	218	0,1720	0,2004

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Para que a quantificação fosse possível, a solução inicial e final da reação de reticulação com concentração de 0,1% foi diluída à 0,0006%, que corresponde a um valor intermediário de concentração dentre os pontos da curva de calibração. O fator de diluição calculado foi de 166,67 e este mesmo FD foi utilizado para a determinação concentração final.

Dessa forma, as alíquotas iniciais e finais da síntese das micropartículas foram retiradas, diluídas conforme o ponto 0,0006% da curva de calibração e medidas na região do UV-vis, para então, a partir da equação da reta, calcular o quanto de analito foi absorvido pelas micropartículas durante a reação.

As alíquotas finais foram retiradas no tempo de 5 horas para ME-1V e 24 horas para ME-1V AG, o que corresponde aos tempos de reação para a síntese das micropartículas, em acordo com a metodologia de síntese.

Os valores da média das absorbâncias foram inseridos no valor de y das equações de reta da vanilina e do ácido gálico, obtendo-se do cálculo o valor de x que correspondeu à concentração de cada alíquota.

A concentração de analito nas micropartículas (Tabela 10) foi calculada pela subtração entre concentração inicial e concentração final. A porcentagem de retenção de cada analito nas esferas foi calculado considerando a absorbância inicial como 100%.

Tabela 10. Dados obtidos para a quantificação dos analitos.

Análise UV-Visível	Absorbância (média das triplicatas)	Desvio padrão	Concentração das alíquotas (%)	Concentração de analito nas micropartículas (%)	Retenção de analitos nas microesferas (%)
Reticulação com vanilina – ME-1V / $y = 1063,1x - 0,0174$					
Alíquota	0,6134	0,0020	$5,90 \times 10^{-4}$		

inicial				1,40x10 ⁻⁴	23,7 %
Alíquota	0,4677	0,0040	4,50 x 10 ⁻⁴		
final					
Reticulação com ácido gálico – ME-1V AG / y = 1416x + 0,0718					
Alíquota	0,7825	0,0050	5,01 x 10 ⁻⁴		
inicial				1,42x10 ⁻⁴	26,5 %
Alíquota	0,5990	0,0047	3,68 x 10 ⁻⁴		
final					

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Obteve-se o resultado de 23,7% de retenção de vanilina nas micropartículas ME-1V e 26,5 % de retenção de ácido gálico nas micropartículas ME-1V AG. Esses valores de retenção confirmam a presença dos analitos como reticulantes nas microesferas.

A reticulação física com ácido gálico nas esferas já reticuladas com vanilina resultaram em esferas duplamente reticuladas e, de acordo com as caracterizações térmicas, termicamente mais estáveis.

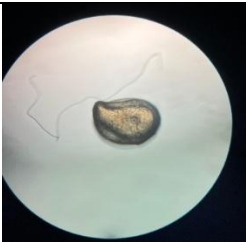
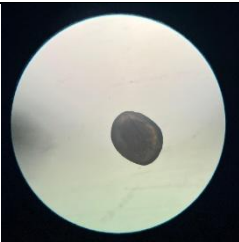
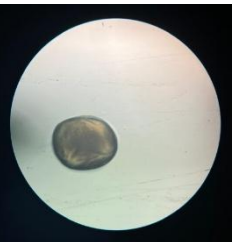
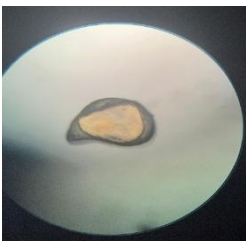
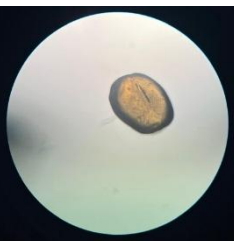
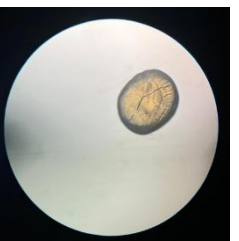
5.7 Grau de intumescimento e estabilidade das micropartículas

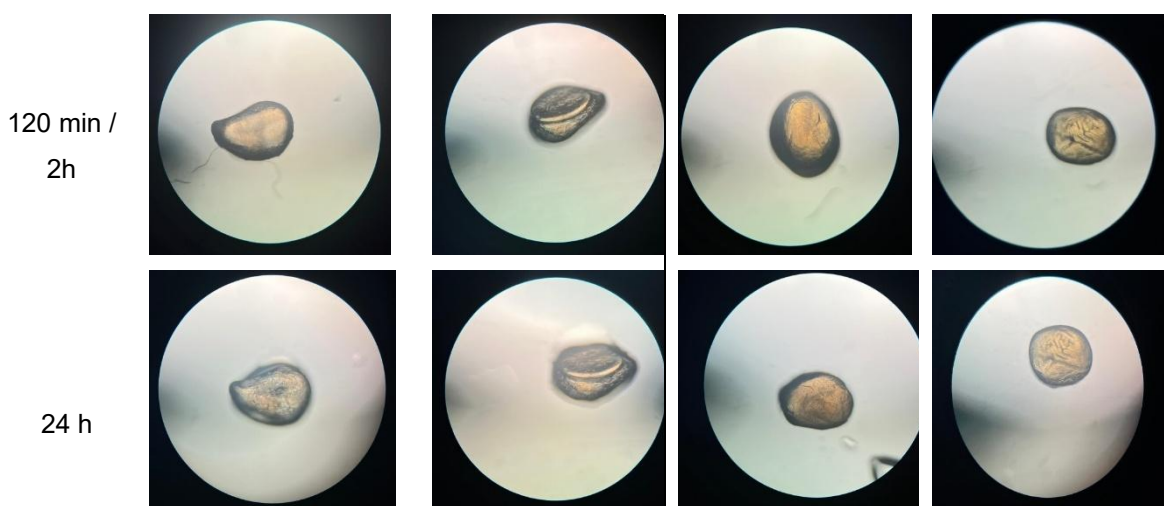
A quitosana por ser uma macromolécula, quando em solução aquosa, aumenta a sua mobilidade e, conseqüentemente, aumenta seu volume livre por meio da difusão e formação de ligações de hidrogênio. (Tang *et al.*, 2023) Como base na metodologia descrita na literatura (Zou, Li e Li, 2015) foi avaliado o intumescimento das micropartículas antes de depois do contato com a solução tampão fosfato. As micropartículas ME-1V registraram massa inicial de 0,1110 g e final de 0,2192 g, conferindo 97,4% de intumescimento, já as micropartículas de ME-1V AG registraram massa inicial de 0,1004 g e final de 0,2430 g, caracterizando 142% de intumescimento. O intumescimento das micropartículas evidenciou um valor de saturação, possivelmente, devido ao incremento de anéis benzênicos das moléculas de vanilina e ácido gálico, em especial para ME-1V AG, onde a propriedade hidrofóbica aumenta significativamente em comparação à reticulação apenas com vanilina em ME-1V.

Como mencionado anteriormente, esses resultados têm relação com o aumento da mobilidade das macromoléculas de quitosana em solução, expandindo o volume livre disponível e a proporção de ligações de hidrogênio entre meio aquoso e ácido (H^+) da solução tampão e os grupos amino (NH_2) e hidroxila (OH) da quitosana, resultando na formação de um estado de gel. Além disso, o intumescimento da quitosana pode estar relacionado às suas propriedades físico-químicas como: ligações, estrutura e magnitudes relativas da difusão da água e dos tempos de relaxamento do polímero. (Zou, Li e Li, 2015)

A Tabela 11 evidencia as fotografias, obtidas em microscópio, resultado da avaliação da estabilidade de uma micropartícula em água e outra em solução tampão, no decorrer do tempo. Essa análise demonstrou a capacidade de adsorção de água e íons hidratados da solução tampão por ME-1V e ME-1V AG.

Tabela 11. Fotografias de uma micropartícula ME-1V e ME-1V AG.

Tempo	ME-1V		ME-1V AG	
	Água	Tampão	Água	Tampão
Inicial				
5 min				
15 min				
60 min / 1h				



Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Em 5 minutos, ME-1V mudou sua aparência, sendo notável o aumento da micropartícula, independentemente do tipo de solvente. Em 1h, foi constatado aumento significativo de tamanho de ME-1V, nos dois solventes. Por fim, em 24 horas, foi possível constatar que ME-1V mostrou-se mais clara no seu interior, independente do solvente, sendo estável nesse tempo, sem romper a membrana e, evidenciando, aumento no seu tamanho.

ME-1V AG mostrou, nos primeiros 5 minutos, diferença na coloração, isto é, clareou nesse tempo, indicando intumescimento nos dois solventes. Em seguida, nos próximos minutos e horas não se notou diferença na sua aparência, constando-se que ME-1V AG mostrou-se estável, sem romper a membrana, no período analisado.

Ao final dessa avaliação de estabilidade, ambas micropartículas (ME-1V e ME-1V AG) mostraram-se gelatinosas, tais como são no ato de sua síntese. Como as micropartículas intrumescem em meio aquoso isso impossibilita sua aplicação em formulações esfoliantes.

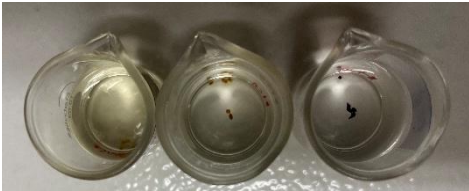
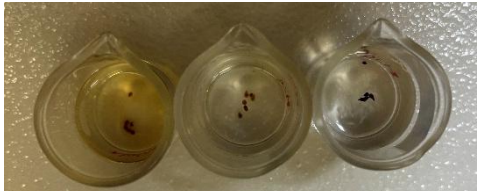
Em relação à estabilidade em diferentes pHs (2,0; 7,0; 10,0), as 10 micropartículas ME-1V mostraram-se estáveis durante as 3h de exposição.

No entanto, após 4 dias, essas micropartículas foram totalmente solubilizadas em pH básico (10,0), em pH ácido (2,0) mostraram leve clareamento no tom amarelo e no pH neutro (7,0) mantiveram-se estáveis, sem mudança visível (Tabela 12).

As 10 micropartículas ME-1V AG, também, mantiveram-se estáveis por 3 horas. Após 4 dias, as micropartículas em pH básico resultaram em clareamento no

seu tom amarelado, ao passo em que a solução tornou-se amarelo queimado. No pH ácido, ME-1V AG também tornaram-se mais claras e a solução adquiriu tom amarelo claro. No pH neutro não ocorreu mudança visível (Tabela 12).

Tabela 12. Avaliação da estabilidade em diferentes valores de pH.

Tempo	3h			4 dias		
pH	10,0	7,0	2,0	10,0	7,0	2,0
ME-1V						
ME-1V AG						

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.8 Atividade antimicrobiana

A Tabela 13 apresenta os dados da atividade antimicrobiana das matérias primas secas e pulverizadas: quitosana, vanilina e ácido gálico, e das micropartículas secas: ME-1V e ME-1V AG.

Tabela 13. Contagem das Unidades Formadoras de Colônia (UFC), média da duplicata.

Amostras	<i>E. coli</i> (UFC)	<i>S. aureus</i> (UFC)
Controle negativo	0	0
Controle positivo	12	1025
Quitosana	4	494
Vanilina	0	254
Ácido Gálico	0	424
ME-1V	28	967
ME-1V AG	3	964

Fonte: elaborado pela autora (2024)

As matérias-primas (quitosana, vanilina e ácido gálico) mostraram melhor ação antimicrobiana que os controles positivos, para ambas as bactérias. Já ME-1V

não mostrou ação frente *E. coli* e atividade quase semelhante ao controle frente à *S. aureus*.

As micropartículas ME-1V AG mostraram excelente resultado de ação contra *E. coli* e atividade quase semelhante ao controle frente à *S. aureus*.

Na literatura (Macedo *et al.*, 2022) é descrito que *Escherichia coli*, como bactéria Gram negativa, apresenta uma membrana densa de lipopolissacarídeo que reveste a parede celular, ao passo que o *Staphylococcus aureus*, como bactéria Gram positivo, é constituído por uma única camada de peptidoglicano. Dessa forma, a ótima ação de ME-1V AG sobre *E. coli* pode ser considerada como algo interessante, se aproximando da ação das matérias primas (quitosana, vanilina e ácido gálico).

A quitosana apresenta atividade contra bactérias gram positivas já relatada na literatura (Champer *et al.*, 2013), assim como a vanilina apresenta ação antimicrobiana frente à *Escherichia coli* (Gómez-Llorente *et al.*, 2024) e o ácido gálico frente bactérias gram positivas e negativas (Anvar *et al.*, 2023)

As micropartículas ME-1V AG mostraram melhor resultado antimicrobiano que ME-1V, o que indica que a inserção de ácido gálico na formulação é importante para a manifestação dessa atividade. Em ME-1V, a reticulação química com a vanilina (ligação covalente estável) parece ter impedido a liberação de vanilina no meio e/ou ocupado os sítios ativos da quitosana e vanilina, de modo a resultar em ação antimicrobiana insatisfatória para esse tipo de microesfera, apesar de vanilina e quitosana, na sua forma livre, mostrarem resultado antimicrobiano. Já em ME-1V AG, a reticulação física (interação eletrostática e/ou entre dipolo menos estável) parece ter oportunizado a liberação de ácido gálico no meio e/ou não ter ocupado seus sítios ativos, de modo a evidenciar a atividade antimicrobiana manifestada, principalmente contra *E. coli*, tão relevantes quanto as matérias primas livres.

5.9 Micropartículas em formulação cosmética

A emulsão água/óleo apresentava-se incolor inicialmente. A adição das micropartículas foi acompanhada no decorrer do tempo, fotografada e novamente mantida protegida da luz em frasco fechado (Tabela 14).

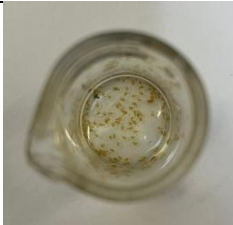
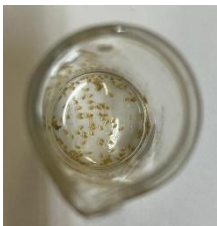
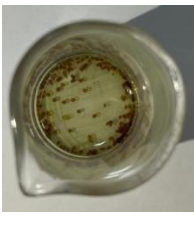
ME-1V, inicialmente, apresentava-se como esferas amarelas, situação que permaneceu por 15 e 30 dias. Após 60 dias, observou-se a coloração das esferas mudou para amarelo escuro, mas a solução seguiu incolor.

ME-1V AG, inicialmente mostrou-se com sua coloração amarela característica e solução incolor. Após 15 e 30 dias, pôde-se observar alteração na coloração da solução para esverdeada, possivelmente, devido à liberação de ácido gálico para o meio. Após 60 dias, ME-1V AG escureceu e cor da solução tornou-se amarelo escuro, indicando possível oxidação do ácido gálico.

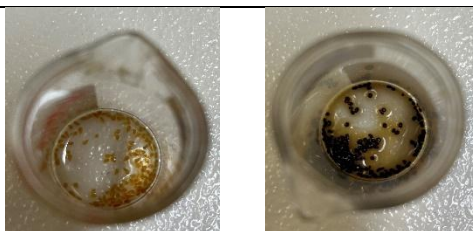
Ao final de 60 dias observou-se que, em momento algum, as esferas intumesceram nessa emulsão, isto é, ME-1V e ME-1V AG permaneceram rígidas. O pH da solução de ME-1V manteve-se 7,0 durante toda a análise e de ME-1V AG manteve-se em 6,0.

Como não houve instumescimento das micropartículas nessa formulação, há indício de possível aplicação como esfoliante em formulações cosméticas.

Tabela 14. Avaliação das micropartículas na emulsão.

Tempo	ME-1V	ME-1V AG
Inicial		
15 dias		
30 dias		

60 dias



Fonte: elaborado pela autora (2024)

6 Conclusão

Neste estudo foram sintetizadas e caracterizadas micropartículas de quitosana, a partir do emprego de outros bioativos, vanilina e ácido gálico, como agentes de reticulação.

Em solução aquosa, as micropartículas evidenciaram intumescimento sem romper e em emulsão água/óleo não foi observado intumescimento indicando que para aplicação como micropartícula em formulações esfoliantes é necessário que o meio seja emulsão água/óleo. Em relação ao potencial antimicrobiano, apenas ME-1V AG e os bioativos precursores mostraram essa capacidade, com destaque para ação contra *Escherichia coli*.

Dessa forma, conclui-se que ambas micropartículas ME-1V e ME-1V AG mostraram as características adequadas ao emprego alternativo ao uso de microplásticos em formulações cosméticas de higiene e limpeza, observando-se particularidades como, o pH do meio e o tempo de exposição máxima, sem degradar, sendo que, neste caso, ME-1V mostrou-se um pouco mais estável nas condições analisadas.

Assim, pode-se afirmar que micropartículas foram obtidas como biomateriais sugestivo de sinergia de propriedades biológicas referente aos seus constituintes e que esses produtos obtidos respeitam os preceitos de sustentabilidade, ao mesmo tempo em que, agregam valor às matérias primas, no desenvolvimento de novos materiais.

7. Perspectivas futuras

Como perspectivas futuras desse trabalho, é sugerida a modificação no método de avaliação antimicrobiano, com uso de método de diluição em caldo para aumentar a difusão dos bioativos no meio de cultura, além de aumentar a concentração das amostras de micropartículas nos meios de análise, para aplicação como conservante em formulações.

Além disso, destaca-se como perspectiva a incorporação de compostos inorgânicos e outras moléculas orgânicas de interesse nas micropartículas, a fim de ampliar as aplicações e estudo das micropartículas como carreadoras de bioativos, acrescido da capacidade de atuarem como substitutas de micropartículas plásticas em produtos para aplicações diversas.

8. Referências

- AGARWAL, Tarun; NARAYAN, Rajan; MAJI, Somnath; BEHERA, Shubhanath; KULANTHAIVEL, Senthilguru; MAITI, Tapas Kumar; BANERJEE, Indranil; PAL, Kunal; GIRI, Supratim. Gelatin/Carboxymethyl chitosan based scaffolds for dermal tissue engineering applications. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 1499-1506, 2016. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.028>.
- ALIABADI, Meysam; CHEE, Bor Shin; MATOS, Mailson; CORTESE, Yvonne J.; NUGENT, Michael J. D.; LIMA, Tielidy A. M. de; MAGALHÃES, Washington L. E.; LIMA, Gabriel Goetten de. Yerba Mate Extract in Microfibrillated Cellulose and Corn Starch Films as a Potential Wound Healing Bandage. **Polymers**, v. 12, n. 12, p. 2807-2819, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym12122807>.
- ALVES, Thais F. R.; MORSINK, Margreet; BATAIN, Fernando; CHAUD, Marco V.; ALMEIDA, Taline; FERNANDES, Dayane A.; SILVA, Classius F. da; SOUTO, Eliana B.; SEVERINO, Patricia. Applications of Natural, Semi-Synthetic, and Synthetic Polymers in Cosmetic Formulations. **Cosmetics**, v. 7, n. 4, p. 75-91, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cosmetics7040075>.
- ANAGNOSTI, Lamprini; VARVARESOU, Athanasia; PAVLOU, Panagoula; PROTOPAPA, Evangelia; CARAYANNI, Vilelmine. Worldwide actions against plastic pollution from microbeads and microplastics in cosmetics focusing on European policies. Has the issue been handled effectively? **Marine Pollution Bulletin**, v. 162, p. 111883-111919, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2020.111883>.
- ANTONY, R.; ARUN, T.; MANICKAM, S. Theodore David. A review on applications of chitosan-based Schiff bases. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 129, p. 615-633, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.047>.
- ANUSH, S.M.; CHANDAN, H.R.; VISHALAKSHI, B.. Synthesis and metal ion adsorption characteristics of graphene oxide incorporated chitosan Schiff base. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 126, p. 908-916, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.164>.
- ANVAR, Narges; NATEGHI, Leila; SHARIATIFAR, Nabi; MOUSAVI, Seyed Abdolmajid. The effect of essential oil of *Anethum graveolens* L. seed and gallic acid (free and nano forms) on microbial, chemical and sensory characteristics in minced meat during storage at 4 °C. **Food Chemistry: X**, v. 19, p. 100842-100857, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100842>.
- ARYA, Sagar S.; ROOKES, James E.; CAHILL, David M.; LENKA, Sangram K.. Vanillin: a review on the therapeutic prospects of a popular flavouring molecule. **Advances In Traditional Medicine**, v. 21, n. 3, p. 1-17, 2021. Springer

Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13596-020-00531-w>.

BANERJEE, Goutam; CHATTOPADHYAY, Pritam. Vanillin biotechnology: the perspectives and future. **Journal Of The Science Of Food And Agriculture**, v. 99, n. 2, p. 499-506, 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.9303>.

BASHIR, Saidu M.; KIMIKO, Sam; MAK, Chu-Wa; FANG, James Kar-Hei; GONÇALVES, David. Personal Care and Cosmetic Products as a Potential Source of Environmental Contamination by Microplastics in a Densely Populated Asian City. **Frontiers In Marine Science**, v. 8, p. 1-11, 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmars.2021.683482>.

BISHT, Himani; NAYAK, Anil K. Monitoring and assessment of water quality using physicochemical parameters and multivariate analysis in a coal mining region of India. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 231, n. 8, p. 1–17, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11270-020-4459-4>

BHATIA, Saurabh; AL-HARRASI, Ahmed; AL-AZRI, Mohammed Said; ULLAH, Sana; MAKEEN, Hafiz A.; MERAYA, Abdulkarim M.; ALBRATTY, Mohammed; NAJMI, Asim; ANWER, Md. Khalid. Gallic Acid Crosslinked Gelatin and Casein Based Composite Films for Food Packaging Applications. **Polymers**, v. 14, n. 19, p. 4065-4080, 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym14194065>.

BLANK, Henrique; ÁVILA, Ingrid Dutra; HIRDES, Adriane Roedel; SANTOS, Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves. Reaproveitamento de resíduos de pesca para síntese de quitosana com uso de metodologias diversas e aplicação de princípios da química verde. In: SANTOS, E.D.; BRINDEIRO, F.O. da S.; MELLO, R.G. (Org) **Energias Renováveis e Valorização de Resíduos: o caminho para a sustentabilidade**. Rio de Janeiro. Editora E-publicar, 2022, Cap. 7, p. 82-98. <http://dx.doi.org/10.47402/ed.ep.c202215577634>.

BRAHNEY, Janice; MAHOWALD, Natalie; PRANK, Marje; CORNWELL, Gavin; KLIMONT, Zbigniew; MATSUI, Hitoshi; PRATHER, Kimberly Ann. Constraining the atmospheric limb of the plastic cycle. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 118, n. 16, p. 1-10, 2021. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2020719118>.

BROWNE, Mark Anthony; CRUMP, Phillip; NIVEN Stewart J.; TEUTEN Emma; TONKIN, Andrew; GALLOWAY, Tamara; THOMPSON, Richard. Accumulation of Microplastic on Shorelines Worldwide: Sources and Sinks. **Environmental Science & Technology**, v. 45, p. 9175–9179, 2011. Environ. Sci. Technol. <http://dx.doi.org/10.1021/es201811s>.

CABRERA-BARJAS, Gustavo; ALBORNOZ, Karin; BELCHI, Maria Dolores Lopez; GIORDANO, Ady; BRAVO-ARREPOL, Gaston; MOYA-ELIZONDO, Ernesto; MARTIN, Juan San; VALDES, Oscar; NESIC, Aleksandra. Influence of chitin nanofibers and gallic acid on physical-chemical and biological performances of chitosan-based films. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 263,

p. 130159-13017, 2024. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130159>.

CAMPANALE, Claudia; MASSARELLI, Carmine; SAVINO, Ilaria; LOCAPUTO, Vito; URICCHIO, Vito Felice. A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 17, n. 4, p. 1212-1238, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17041212>.

CAO, Hui; LIU, Xiaojuan; ULRIH, Nataša Poklar; SENGUPTA, Pradeep K.; XIAO, Jianbo. Plasma protein binding of dietary polyphenols to human serum albumin: a high performance affinity chromatography approach. **Food Chemistry**, v. 270, p. 257-263, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.111>.

CARON, Alexandra G.M.; THOMAS, Colette R.; BERRY, Kathryn L.e.; MOTTI, Cherie A.; ARIEL, Ellen; BRODIE, Jon E.. Ingestion of microplastic debris by green sea turtles (*Chelonia mydas*) in the Great Barrier Reef: validation of a sequential extraction protocol. **Marine Pollution Bulletin**, v. 127, p. 743-751, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.12.062>.

CATARINO, Ana I.; MACCHIA, Valeria; SANDERSON, William G.; THOMPSON, Richard C.; HENRY, Theodore B.. Low levels of microplastics (MP) in wild mussels indicate that MP ingestion by humans is minimal compared to exposure via household fibres fallout during a meal. **Environmental Pollution**, v. 237, p. 675-684, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.069>.

CHAMPER, Jackson; PATEL, Julie; FERNANDO, Nathalie; SALEHI, Elaheh; WONG, Victoria; KIM, Jenny. Chitosan against cutaneous pathogens. **Amb Express**, v. 3, n. 1, p. 37, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2191-0855-3-37>.

CELEP, A. Gulcin Sagdicoglu; DEMIRKAYA, Aslihan; SOLAK, Ebru Kondolot. Antioxidant and anticancer activities of gallic acid loaded sodium alginate microspheres on colon cancer. **Current Applied Physics**, v. 40, p. 30-42, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cap.2020.06.002>.

CHEN, Juan; LIU, Xiang; WANG, Chao; YIN, Shan-Shan; LI, Xiu-Ling; HU, Wen-Jun; SIMON, Martin; SHEN, Zhi-Jun; XIAO, Qiang; CHU, Cheng-Cai. Nitric oxide ameliorates zinc oxide nanoparticles-induced phytotoxicity in rice seedlings. **Journal Of Hazardous Materials**, v. 297, p. 173-182, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.04.077>.

CHEN, Ping; WANG, Pengkai; HONG, Pengzhi. Ferulic acid- and gallic ester-acylated pectin: preparation and characterization. **Journal Of Food Science**, v. 87, n. 7, p. 3013-3025, 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.16219>.

CHEUNG, Pui Kwan; FOK, Lincoln. Characterisation of plastic microbeads in facial scrubs and their estimated emissions in Mainland China. **Water Research**, v. 122, p.

53-61, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.05.053>.

CRUZ, Elder Pacheco da; JANSEN, Estefani Tavares; COSTA, Laura de Vasconcelos; SOUZA, Estefania Júlia Dierings de; FONSECA, Laura Martins; GANDRA, Eliezer Avila; ZAVAREZE, Elessandra da Rosa; DIAS, Alvaro Renato Guerra. Use of red onion skin (*Allium cepa* L.) in the production of bioactive extract and application in water-absorbing cryogels based on corn starch. **Food Hydrocolloids**, v. 145, p. 109133, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.109133>.

DENG, Yongfeng; ZHANG, Yan; LEMOS, Bernardo; REN, Hongqiang. Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep46687>.

DUTTA, Pradip Kumar; DUTTA, Joydeep; TRIPATHI, V s. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications Pradip. **Journal Of Scientific & Industrial Research**, v. 63, p. 20-31, 2004.

EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. *EFSA Journal*, v. 14, n. 6, p. 1-30, 2016. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4501>.

EL KNIDRI, Hakima.; KHALFAOUY, R. El; LAAJEB, A.; ADDAOU, A.; LAHSINI, A.. Eco-friendly extraction and characterization of chitin and chitosan from the shrimp shell waste via microwave irradiation. **Process Safety And Environmental Protection**, v. 104, p. 395-405, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psep.2016.09.020>.

EL KNIDRI, Hakima; BELAABED, Raja; ADDAOU, Abdellah; LAAJEB, Ali; LAHSINI, Ahmed. Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1181-1189, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.139>.

ERIKSEN, Marcus; MASON, Sherri; WILSON, Stiv; BOX, Carolyn; ZELLERS, Ann; EDWARDS, William; FARLEY, Hannah; AMATO, Stephen. Microplastic pollution in the surface waters of the Laurentian Great Lakes. **Marine Pollution Bulletin**, v. 77, n. 1-2, p. 177-182, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2013.10.007>.

FAN, Hailong; WANG, Le; FENG, Xunda; BU, Yazhong; WU, Decheng; JIN, Zhaoxia. Supramolecular Hydrogel Formation Based on Tannic Acid. **Macromolecules**, v. 50, n. 2, p. 666-676, 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.macromol.6b02106>.

FANG, Zhongxiang; ZHAO, Yanyun; WARNER, Robyn D.; JOHNSON, Stuart K.. Active and intelligent packaging in meat industry. **Trends In Food Science & Technology**, v. 61, p. 60-71, 2017. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2017.01.002>.

FAROOQ, Shahzad; AHMAD, Muhammad Ijaz; ZHANG, Yipeng; CHEN, Meiyu; ZHANG, Hui. Preparation, characterization and digestive mechanism of plant-derived oil bodies-based oleogels structured by chitosan and vanillin. **Food Hydrocolloids**, v. 136, p. 108247, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.108247>.

FEBRIANTI, Nur Qadri; TUNGGENG, Muhamad Gilang Ramadhan; RAMADHANY, Indianty Dwi; ASRI, Rangga Meidianto; DJABIR, Yulia Yusrini; PERMANA, Andi Dian. Validation of UV–Vis spectrophotometric and colorimetric methods to quantify methotrexate in plasma and rat skin tissue: application to in vitro release, ex vivo and in vivo studies from dissolving microarray patch loaded pH-sensitive nanoparticle. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 315, p. 124258, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2024.124258>.

FENDALL, Lisa S.; SEWELL, Mary A.. Contributing to marine pollution by washing your face: microplastics in facial cleansers. **Marine Pollution Bulletin**, v. 58, n. 8, p. 1225-1228, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2009.04.025>.

FERNANDES, Felipe Hugo Alencar; SALGADO, Hérída Regina Nunes. Gallic Acid: review of the methods of determination and quantification. **Critical Reviews In Analytical Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 257-265, 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408347.2015.1095064>.

FERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, E.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, M.; TORRES-CIFUENTES, D.M.; HERNÁNDEZ-CARRANZA, P.; RUIZ-LÓPEZ, I.I.; OCHOA-VELASCO, C.e.. UV-C light-activated gallic acid and non-thermal technologies for inactivating Salmonella Typhimurium inoculated in aqueous solution and whole cow milk. **International Journal Of Food Microbiology**, v. 427, p. 110944, 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110944>.

FRANK, Stephanie; WOLLMANN, Nadine; SCHIEBERLE, Peter; HOFMANN, Thomas. Reconstitution of the Flavor Signature of Dornfelder Red Wine on the Basis of the Natural Concentrations of Its Key Aroma and Taste Compounds. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 59, n. 16, p. 8866-8874, 2011. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf202169h>.

FRANKLIN, D.s.; GUHANATHAN, S.. Investigation of citric acid–glycerol based pH-sensitive biopolymeric hydrogels for dye removal applications: a green approach. **Ecotoxicology And Environmental Safety**, v. 121, p. 80-86, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.05.003>.

FRIAS, J.P.G.L.; NASH, Roisin. Microplastics: finding a consensus on the definition. **Marine Pollution Bulletin**, v. 138, p. 145-147, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.11.022>.

FRICK, Julia Menegotto; AMBROSI, Alan; POLLO, Liliane Damaris; TESSARO, Isabel Cristina. Influence of Glutaraldehyde Crosslinking and Alkaline Post-treatment on the Properties of Chitosan-Based Films. **Journal Of Polymers And The Environment**, v. 26, n. 7, p. 2748-2757, 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10924-017-1166-3>.

GADHAVE, Ravindra V.; MAHANWAR, Prakash A.; GADEKAR, Pradeep T.. Effect of glutaraldehyde on thermal and mechanical properties of starch and polyvinyl alcohol blends. **Designed Monomers And Polymers**, v. 22, n. 1, p. 164-170, 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15685551.2019.1678222>.

GALADIMA, Ahmed Ibrahim; SALLEH, Madihah Md; HUSSIN, Huszalina; CHONG, Chun Shiong; YAHYA, Adibah; MOHAMAD, Shaza Eva; ABD-AZIZ, Suraini; YUSOF, Nor Nadiyah Mohamad; NASER, Muhammad Abu; AL-JUNID, Amir Feisal Merican. Biovanillin: production concepts and prevention of side product formation. **Biomass Conversion And Biorefinery**, v. 10, n. 2, p. 589-609, 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13399-019-00418-0>.

GARCIA, Isadora Atrib; HIRDES, Adriane Röedel; INOUE, Mariana Dupinski; SANTOS, Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves. Avaliação de métodos titulométricos para determinação do grau de desacetilação em quitosana. **Brazilian Journal Of Development**, v. 6, n. 1, p. 4066-4084, 2020. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n1-289>.

GEYER, Roland; JAMBECK, Jenna R.; LAW, Kara Lavender. Production, use, and fate of all plastics ever made. **Science Advances: Research Article**, v. 3, p. 1-5, 2017.

GIACOMINI, Gabriela Xavier; NACHTIGAL, Glaucia de Figueiredo; MARTINS, Carlos Roberto; HIRDES, Adriane Roedel; VALGAS, Ricardo Alexandre; SANTOS, Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves dos. Eco-friendly fungicide based on chitosan and pecan nut oil: development and evaluation in anthracnose control. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, v. 45, p. 62090, 2023. Universidade Estadual de Maringa. <http://dx.doi.org/10.4025/actascibiols.v45i1.62090>.

GÓMEZ-LLORENTE, Héctor; BARAT, José M.; FERNÁNDEZ-SEGOVIA, Isabel; PÉREZ-ESTEVE, Édgar. Major food constituents influence the antibacterial activity of vanillin immobilized onto silicon microparticles against Escherichia coli. **Food Control**, v. 164, p. 110595, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110595>.

GONSALVES, Arlan de Assis; ARAÚJO, Cleônia Roberta Melo; SOARES, Nivaldo Alves; GOULART, Marília Oliveira Fonseca; ABREU, Fabiane Caxico de. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1215-1223, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422011000700021>.

GUERRANTI, C.; MARTELLINI, T.; PERRA, G.; SCOPETANI, C.; CINCINELLI, A..

Microplastics in cosmetics: environmental issues and needs for global bans. **Environmental Toxicology And Pharmacology**, v. 68, p. 75-79, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2019.03.007>.

HAMDAN, Muhammad Firdaus; RAMADHANI, Novianti Nur; AZIZ, Anugerah Yaumil Ramadhani; SAHRA, Musyfirah; AGRABUDI, Andi Ilman; PERMANA, Andi Dian. Development and validation of UV–Vis spectrophotometry-colorimetric method for the specific quantification of rivastigmine tartrate from separable effervescent microneedles: ex vivo and in vivo applications in complex biological matrices. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1303, p. 137589, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137589>.

HAMED, Imen; ÖZOGUL, Fatih; REGENSTEIN, Joe M.. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): a review. **Trends In Food Science & Technology**, v. 48, p. 40-50, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2015.11.007>.

HAMMAN, Josias H.. Chitosan Based Polyelectrolyte Complexes as Potential Carrier Materials in Drug Delivery Systems. **Marine Drugs**, v. 8, n. 4, p. 1305-1322, 2010. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md8041305>.

HAN, Huan; KE, Lijing; XU, Wei; WANG, Huiqin; ZHOU, Jianwu; RAO, Pingfan. Incidental nanoparticles in black tea alleviate DSS-induced ulcerative colitis in BALB/c mice. **Food & Function**, v. 14, n. 18, p. 8420-8430, 2023. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d3fo00641g>.

HASSAN, Bilal; CHATHA, Shahzad Ali Shahid; HUSSAIN, Abdullah Ijaz; ZIA, Khalid Mahmood; AKHTAR, Naseem. Recent advances on polysaccharides, lipids and protein based edible films and coatings: a review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 109, p. 1095-1107, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.097>.

HASSANI, S.; LAOUINI, A.; FESSI, H.; CHARCOSSET, C.. Preparation of chitosan–TPP nanoparticles using microengineered membranes – Effect of parameters and encapsulation of tacrine. **Colloids And Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 482, p. 34-43, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.04.006>.

HIRDES, Adriane Roedel. **Síntese e caracterização de quitosana e quitosana triazenídica: filmes e aplicações**. 2021. 270f. Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas. <https://wp.ufpel.edu.br/ppgq/files/2022/06/Tese-Versao-Final.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.

HOSSEINI, Seyed Fakhreddin; REZAEI, Masoud; ZANDI, Mojgan; FARAHMANDGHAHI, Farhid. Fabrication of bio-nanocomposite films based on fish gelatin reinforced with chitosan nanoparticles. **Food Hydrocolloids**, v. 44, p. 172-182, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.09.004>.

HOSTNIK, Gregor; TOŁOVIĆ, Jelena; ITUMPF, Sara; PETEK, Anja; BREN, Urban. The influence of pH on UV/Vis spectra of gallic and ellagic acid: a combined experimental and computational study. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 267, p. 120472, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2021.120472>.

HU, Jue; WANG, Zhuozhi; MISZUK, Jacob M.; ZHU, Min; LANSAKARA, Thiranjeeva I.; TIVANSKI, Alexei V.; BANAS, Jeffrey A.; SUN, Hongli. Vanillin-bioglass cross-linked 3D porous chitosan scaffolds with strong osteopromotive and antibacterial abilities for bone tissue engineering. **Carbohydrate Polymers**, v. 271, p. 118440, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118440>.

HUANG, Chaoqiang; LIAO, Haiyan; LIU, Xuhong; XIAO, Min; LIAO, Songyi; GONG, Sheng; YANG, Fujie; SHU, Xugang; ZHOU, Xinhua. Preparation and characterization of vanillin-chitosan Schiff base zinc complex for a novel Zn²⁺ sustained released system. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 194, p. 611-618, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.104>.

INOUE, Mariana Dupinski; GARCIA, Isadora Atrib; HIRDES, Adriane Röedel; SANTOS, Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves dos. Caracterizações físico-químicas das etapas de obtenção da quitosana a partir de cascas de camarão / Physicochemical characterizations of steps of obtaining chitosan from shrimp shells. **Brazilian Journal Of Development**, v. 7, n. 10, p. 98634-98652, 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n10-268>.

IVY, Nishita; BHATTACHARYA, Sayan; DEY, Satarupa; GUPTA, Kaushik; DEY, Abhijit; SHARMA, Prabhakar. Effects of microplastics and arsenic on plants: interactions, toxicity and environmental implications. **Chemosphere**, v. 338, p. 139542, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139542>.

JAIN, Abhinav; DE, Soumik; BARMAN, Pranjit. Microwave-assisted synthesis and notable applications of Schiff-base and metal complexes: a comparative study. **Research On Chemical Intermediates**, v. 48, n. 5, p. 2199-2251, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11164-022-04708-7>.

KARAKURT, Ilkay; OZALTIN, Kadir; VARGUN, Elif; KUCEROVA, Liliana; SULY, Pavol; HAREA, Evghenii; MINAŘÍK, Antonín; ITĚPÁNKOVÁ, Kateřina; LEHOCKY, Marian; HUMPOLÍČEK, Petr. Controlled release of enrofloxacin by vanillin-crosslinked chitosan-polyvinyl alcohol blends. **Materials Science And Engineering: C**, v. 126, p. 112125, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2021.112125>.

KARWOWSKA, Kaja; KOZIŁOWSKA-TYLINGO, Katarzyna; SKOTNICKA, Magdalena; ŚMIECHOWSKA, Maria. Theogallin-to-Gallic-Acid Ratio as a Potential Biomarker of Pu-Erh Teas. **Foods**, v. 12, n. 13, p. 2453, 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/foods12132453>.

KAUR, Baljinder; CHAKRABORTY, Debkumar. Biotechnological and Molecular Approaches for Vanillin Production: a review. **Applied Biochemistry And Biotechnology**, v. 169, n. 4, p. 1353-1372, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12010-012-0066-1>.

KELLY, Frank J.; FUSSELL, Julia C.. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. **Atmospheric Environment**, v. 60, p. 504-526, 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.06.039>.

KEYVANI-GHAMSARI, Saeedeh; RAHIMI, Maryam; KHORSANDI, Khatereh. An update on the potential mechanism of gallic acid as an antibacterial and anticancer agent. **Food Science & Nutrition**, v. 11, n. 10, p. 5856-5872, 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/fsn3.3615>.

KIM, Sungwoo; KANG, Yunqing; KRUEGER, Chad A.; SEN, Milan; HOLCOMB, John B.; CHEN, Di; WENKE, Joseph C.; YANG, Yunzhi. Sequential delivery of BMP-2 and IGF-1 using a chitosan gel with gelatin microspheres enhances early osteoblastic differentiation. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 5, p. 1768-1777, 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.01.009>.

KOIRALA, Pankaj; BHATTARAI, Prabina; SRIPRABLOM, Jirattitikan; ZHANG, Run; NIRMAL, Siddhesh; NIRMAL, Nilesh. Recent progress of functional nano-chitosan in pharmaceutical and biomedical applications: an updated review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 285, p. 138324, 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138324>.

KOJIC, Nikola; PANZER, Matthew J.; LEISK, Gary G.; RAJA, Waseem K.; KOJIC, Milos; KAPLAN, David L.. Ion electrodiffusion governs silk electrogelation. **Soft Matter**, v. 8, n. 26, p. 6897, 2012. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c2sm25783a>.

KREYENSCHULTE, Dirk; KRULL, Rainer; MARGARITIS, Argýrios. Recent Advances in Microbial Biopolymer Production and Purification. **Critical Reviews In Biotechnology**, v. 34, n. 1, p. 1-15, 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07388551.2012.743501>.

KUMARI, Suneeta; RATH, P.; KUMAR, A. Sri Hari; TIWARI, T.N.. Extraction and characterization of chitin and chitosan from fishery waste by chemical method. **Environmental Technology & Innovation**, v. 3, p. 77-85, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eti.2015.01.002>.

KUTRAITE, Ingrida; MALYS, Naglis. Development and Application of Whole-Cell Biosensors for the Detection of Gallic Acid. **Acs Synthetic Biology**, v. 12, n. 2, p. 533-543, 2023. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acssynbio.2c00537>.

KEDZIERSKI, Mikaël; LECHAT, Benjamin; SIRE, Olivier; MAGUER, Gwénaél Le;

TILLY, Véronique Le; BRUZAUD, Stéphane. Microplastic contamination of packaged meat: occurrence and associated risks. **Food Packaging And Shelf Life**, v. 24, p. 100489, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fpsl.2020.100489>.

LI, Pu-Wang; WANG, Guang; YANG, Zi-Ming; DUAN, Wei; PENG, Zheng; KONG, Ling-Xue; WANG, Qing-Huang. Development of drug-loaded chitosan–vanillin nanoparticles and its cytotoxicity against HT-29 cells. **Drug Delivery**, v. 23, n. 1, p. 30-35, 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10717544.2014.900590>.

LIU, Xiaoli; LIAO, Wenying; XIA, Wenshui. Recent advances in chitosan based bioactive materials for food preservation. **Food Hydrocolloids**, v. 140, p. 108612, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.108612>.

LONCARSKI, Maja; TUBIC, Aleksandra; KRAGULJ-ISAKOVSKI, Marijana; JOVIC, Branislav; APOSTOLOVIC, Tamara; NIKIC, Jasmina; AGBABA, Jasmina. Modelling of the adsorption of chlorinated phenols on polyethylene and polyethylene terephthalate microplastic. **Journal Of The Serbian Chemical Society**, v. 85, n. 5, p. 697-709, 2020. National Library of Serbia. <http://dx.doi.org/10.2298/jsc190712124l>.

LUO, Yuning; TAN, Junyan; ZHOU, Yue; GUO, Yuqiong; LIAO, Xinying; HE, Li; LI, Dingxilei; LI, Xinxin; LIU, Yang. From crosslinking strategies to biomedical applications of hyaluronic acid-based hydrogels: a review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 231, p. 123308, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123308>.

MA, Shuanhong; LEE, Haeshin; LIANG, Yongmin; ZHOU, Feng. Astringent Mouthfeel as a Consequence of Lubrication Failure. **Angewandte Chemie**, v. 128, n. 19, p. 5887-5891, 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201601667>.

MA, Bing; ZHANG, Jingjing; MI, Yingqi; MIAO, Qin; TAN, Wenqiang; GUO, Zhanyong. Preparation of imidazole acids grafted chitosan with enhanced antioxidant, antibacterial and antitumor activities. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 315, p. 120978, set. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120978>.

MACEDO, Juliana; SANFELICE, Rafaela; MERCANTE, Luiza; SANTOS, Danilo; HABITZREUTER, Filipe; CAMPANA-FILHO, Sérgio; PAVINATTO, Adriana. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE QUITOSANAS E SEUS DERIVADOS: influência das características estruturais. **Química Nova**, v. 45, n. 6, p. 690-704, 2022. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170867>.

MADHUMITHA, Chidhambaram T.; KARMEGAM, Natchimuthu; BIRUNTHA, Muniyandi; ARUN, Alagarsamy; KHERAIF, Abdulaziz A. Al; KIM, Woong; KUMAR, Ponnuchamy. Extraction, identification, and environmental risk assessment of microplastics in commercial toothpaste. **Chemosphere**, v. 296, p. 133976, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133976>.

MARTINS, Viviana; SZAKIEL, Anna; TEIXEIRA, António; ABDALLAH, Cécile; MOREIRA, Carolina; PaCZKOWSKI, Cezary; LANOUE, Arnaud; GERÓS, Hernâni. Combined omics approaches expose metabolite-microbiota correlations in grape berries of three cultivars of Douro wine region. **Food Chemistry**, v. 429, p. 136859, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136859>.

MESAS, Florencia Anabel; CHEVALIER, Merari Tumin; MENDIETA, Julieta Renée; TERRILE, María Cecilia; VILLANUEVA, Pablo; CASALONGUÉ, Claudia Anahi; ÁLVAREZ, Vera Alejandra; CHEVALIER, Alberto Antonio; MARTIN-SALDAÑA, Sergio. TPP crosslinking influence on the effect of sprayed dried microparticles based on industry waste sourced-chitosan over crop pathogens. **Next Sustainability**, v. 4, p. 100047, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nxsust.2024.100047>.

MO, Fang; LIN, Baofeng; LAI, Fengjiao; XU, Chuanhui; ZOU, Haizhong. A Green Modified Microsphere of Chitosan Encapsulating Dimethyl Fumarate and Cross-Linked by Vanillin and Its Application for Litchi Preservation. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 55, n. 16, p. 4490-4498, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.iecr.6b00028>.

MOHAMMADI, Pouya; TAGHAVI, Elham; FOONG, Shin Ying; RAJAEI, Ahmad; AMIRI, Hamid; TENDER, Caroline de; PENG, Wanxi; LAM, Su Shiung; AGHBASHLO, Mortaza; RASTEGARI, Hajar. Comparison of shrimp waste-derived chitosan produced through conventional and microwave-assisted extraction processes: physicochemical properties and antibacterial activity assessment. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 242, p. 124841, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124841>.

MORAN, Hannah B.T.; TURLEY, Joanna L.; ANDERSSON, Mats; LAVELLE, Ed C.. Immunomodulatory properties of chitosan polymers. **Biomaterials**, v. 184, p. 1-9, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.054>.

MUJTABA, Muhammad; MORSI, Rania E.; KERCH, Garry; ELSABEE, Maher Z.; KAYA, Murat; LABIDI, Jalel; KHAWAR, Khalid Mahmood. Current advancements in chitosan-based film production for food technology; A review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 121, p. 889-904, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.109>.

MUXIKA, A.; ETXABIDE, A.; URANGA, J.; GUERRERO, P.; LACABA, K. de. Chitosan as a bioactive polymer: processing, properties and applications. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 105, p. 1358-1368, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087>.

NADAR, Shamraja S.; RAO, Priyanka; RATHOD, Virendra K.. Enzyme assisted extraction of biomolecules as an approach to novel extraction technology: a review. **Food Research International**, v. 108, p. 309-330, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2018.03.006>.

NATARAJ, Divya; SAKKARA, Seema; MEGHWAL, Murlidhar; REDDY, Narendra. Crosslinked chitosan films with controllable properties for commercial applications. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1256-1264, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.187>.

NEGUT, Irina; DORCIOMAN, Gabriela; GRUMEZESCU, Valentina. Scaffolds for Wound Healing Applications. **Polymers**, v. 12, n. 9, p. 2010, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym12092010>.

NEISI, Elham; TEHRANI, Abbas Dadkhah; SHAMLOEI, Hamid Reza. Development of cellulose nanowhisker–gallic acid antioxidant bioconjugate via covalent conjugation and supramolecular interactions: a comparative study. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 271, p. 132561, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132561>.

NOONAN, Curtis W.. Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma. **Annals Of Translational Medicine**, v. 5, n. 11, p. 234-234, 2017. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.03.74>.

ONU – Organização das Nações Unidas. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Disponível em: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/pt/>. Acesso em: 16 fev. 2025.

PAKDEL, Parisa Mohammadzadeh; PEIGHAMBARDoust, Seyed Jamaledin. Review on recent progress in chitosan-based hydrogels for wastewater treatment application. **Carbohydrate Polymers**, v. 201, p. 264-279, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.070>.

PAL, Kunal; PAULSON, Allan T.; ROUSSEAU, Dérick. Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems. **Handbook Of Biopolymers And Biodegradable Plastics**, p. 329-363, 2013. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-1-4557-2834-3.00014-8>.

PARANI, Madasamy; LOKHANDE, Giriraj; SINGH, Ankur; GAHARWAR, Akhilesh K. Engineered Nanomaterials for Infection Control and Healing Acute and Chronic Wounds. **Acs Applied Materials & Interfaces**, v. 8, n. 16, p. 10049-10069, 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.6b00291>.

PANAHI, Hamed Kazemi Shariat; DEHHAGHI, Mona; AMIRI, Hamid; GUILLEMIN, Gilles J.; GUPTA, Vijai Kumar; RAJAEI, Ahmad; YANG, Yadong; PENG, Wanxi; PAN, Junting; AGHBASHLO, Mortaza. Current and emerging applications of saccharide-modified chitosan: a critical review. **Biotechnology Advances**, v. 66, p. 108172, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2023.108172>.

PAULRAJ, Michael Gabriel; IGNACIMUTHU, Savarimuthu; GANDHI, Munusamy Rajiv; SHAJAHAN, Azeez; GANESAN, Pathalam; PACKIAM, Soosaimanickam Maria; AL-DHABI, Naif Abdhullah. Comparative studies of tripolyphosphate and glutaraldehyde cross-linked chitosan-botanical pesticide nanoparticles and their

agricultural applications. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 1813-1819, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.043>.

PAWARIYA, Varun; DE, Soumik; DUTTA, Joydeep. Synthesis and characterization of a new developed modified-chitosan Schiff base with improved antibacterial properties for the removal of Bismarck Brown R and Eosin Y dyes from wastewater. **Carbohydrate Polymer Technologies And Applications**, [S.L.], v. 6, p. 100352, dez. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpta.2023.100352>.

PENG, Hailong; XIONG, Hua; LI, Jinhua; XIE, Mingyong; LIU, Yuzhen; BAI, Chunqing; CHEN, Lingxin. Vanillin cross-linked chitosan microspheres for controlled release of resveratrol. **Food Chemistry**, v. 121, n. 1, p. 23-28, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.085>.

POLMAN, Emma M.N.; GRUTER, Gert-Jan M.; PARSONS, John R.; TIETEMA, Albert. Comparison of the aerobic biodegradation of biopolymers and the corresponding bioplastics: a review. **Science Of The Total Environment**, v. 753, p. 141953, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141953>.

PRADO, Alexandre G. S.. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422003000500018>.

PRATA, Joana Correia. Airborne microplastics: consequences to human health?. **Environmental Pollution**, v. 234, p. 115-126, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.043>.

PRATA, Joana Correia; COSTA, João P. da; LOPES, Isabel; DUARTE, Armando C.; ROCHA-SANTOS, Teresa. Environmental exposure to microplastics: an overview on possible human health effects. **Science Of The Total Environment**, v. 702, p. 134455, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455>.

PRAVEENA, Sarva Mangala; SHAIFUDDIN, Siti Norashikin Mohamad; AKIZUKI, Shinichi. Exploration of microplastics from personal care and cosmetic products and its estimated emissions to marine environment: an evidence from malaysia. **Marine Pollution Bulletin**, [S.L.], v. 136, p. 135-140, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.09.012>.

PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL RESEARCH WORKSHOP ON THE OCCURRENCE, EFFECTS, AND FATE OF MICROPLASTIC MARINE DEBRIS. **NOAA Marine Debris Program**. National Oceanic and Atmospheric Administration, U.S. Department of Commerce. Technical Memorandum NOS-OR&R-30, 2009.

QU, Bai; LUO, Yangchao. Chitosan-based hydrogel beads: preparations, modifications and applications in food and agriculture sectors ∴ a review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 152, p. 437-448, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.240>.

RAGUSA, Antonio; SVELATO, Alessandro; SANTACROCE, Criselda; CATALANO, Piera; NOTARSTEFANO, Valentina; CARNEVALI, Oliana; PAPA, Fabrizio; RONGIOLETTI, Mauro; Ciro Antonio; BAIOTTO, Federico; DRAGHI, Simonetta. Plasticenta: first evidence of microplastics in human placenta. **Environment International**, v. 146, p. 106274, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274>.

RAHMANIVAHID, Behgam; DIOS, Maria Pinilla-De; HAGHIGHI, Mohammad; LUQUE, Rafael. Mechanochemical Synthesis of CuO/MgAl₂O₄ and MgFe₂O₄ Spinels for Vanillin Production from Isoeugenol and Vanillyl Alcohol. **Molecules**, v. 24, n. 14, p. 2597, 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24142597>.

RASCHIP, Irina Elena; FIFERE, Nicusor; VARGANICI, Cristian-Dragos; DINU, Maria Valentina. Development of antioxidant and antimicrobial xanthan-based cryogels with tuned porous morphology and controlled swelling features. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 156, p. 608-620, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.086>.

REDDY, Narendra; LI, Ying; YANG, Yiqi. Alkali-catalyzed low temperature wet crosslinking of plant proteins using carboxylic acids. **Biotechnology Progress**, v. 25, n. 1, p. 139-146, 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.86>.

RINAUDO, Marguerite. Chitin and chitosan: properties and applications. **Progress In Polymer Science**, v. 31, n. 7, p. 603-632, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001>.

SACCO, Pasquale; PEDROSO-SANTANA, Seidy; KUMAR, Yogesh; JOLY, Nicolas; MARTIN, Patrick; BOCCHETTA, Patrizia. Ionotropic Gelation of Chitosan Flat Structures and Potential Applications. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 660, 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26030660>.

SANANDIYA, Naresh D.; LEE, Suyoung; RHO, Sangchul; LEE, Hoik; KIM, Ick Soo; HWANG, Dong Soo. Tunichrome-inspired pyrogallol functionalized chitosan for tissue adhesion and hemostasis. **Carbohydrate Polymers**, v. 208, p. 77-85, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.12.017>.

SANTOS, Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves; HACKBART, Helen Cristina dos Santos; GIACOMINI, Gabriela Xavier; BERSCH, Patrícia; PARAGINSKI, Gustavo Luiz; HÖRNER, Manfredo. Inorganic and organic structures as interleavers among [bis (1-methyl-3-(p-carboxylatephenyl)triazene-1-oxide)Ni(II)] complexes to form supramolecular arrangements. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1125, p. 426-432, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.07.021>.

SAPUJA, Paulina; BIALIK-WąS, Katarzyna; MALARZ, Katarzyna. Are Natural Compounds a Promising Alternative to Synthetic Cross-Linking Agents in the Preparation of Hydrogels? **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 253, 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15010253>.

SCHMID, Otmar; STOEGER, Tobias. Surface area is the biologically most effective dose metric for acute nanoparticle toxicity in the lung. **Journal Of Aerosol Science**, v. 99, p. 133-143, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaerosci.2015.12.006>.

SCHWABL, Philipp; KÖPPEL, Sebastian; KÖNIGSHOFER, Philipp; BUCSICS, Theresa; TRAUNER, Michael; REIBERGER, Thomas; LIEBMANN, Bettina. Detection of Various Microplastics in Human Stool. **Annals Of Internal Medicine**, v. 171, n. 7, p. 453-457, 2019. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m19-0618>.

SHENVI, Seema; ISMAIL, A.F.; ISLOOR, Arun M.. Preparation and characterization study of PPEES/chitosan composite membrane crosslinked with tripolyphosphate. **Desalination**, v. 344, p. 90-96, 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.desal.2014.02.026>.

SILVA, Ana L.P.; PRATA, Joana C.; DUARTE, Armando C.; SOARES, Amadeu M.V.M.; BARCELÓ, Damià; ROCHA-SANTOS, Teresa. Microplastics in landfill leachates: the need for reconnaissance studies and remediation technologies. **Case Studies In Chemical And Environmental Engineering**, v. 3, p. 100072, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cscee.2020.100072>.

SIVASELVI, K.; GHOSH, Pijush. Characterization of modified Chitosan thin film. **Materials Today: Proceedings**, v. 4, n. 2, p. 442-451, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matpr.2017.01.043>.

SKOOG, Douglas A.; WEST, Donald M.; HOLLER, F. James; CROUCH, Stanley R. Fundamentals of Analytical Chemistry. 8. ed. Belmont: Brooks/Cole, 2006.

SOBHANI, Zahra; LEI, Yongjia; TANG, Youhong; WU, Liwei; ZHANG, Xian; NAIDU, Ravi; MEGHARAJ, Mallavarapu; FANG, Cheng. Microplastics generated when opening plastic packaging. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61146-4>.

SOON, Chu Yong; TEE, Yee Bond; TAN, Choon Hui; ROSNITA, Abdul Talib; KHALINA, Abdan. Extraction and physicochemical characterization of chitin and chitosan from Zophobas morio larvae in varying sodium hydroxide concentration. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 135-142, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.138>.

SOUZA, Victor G. L.; PIRES, João R. A.; RODRIGUES, Carolina; COELHO, Isabel M.; FERNANDO, Ana Luísa. Chitosan Composites in Packaging Industry—Current Trends and Future Challenges. **Polymers**, v. 12, n. 2, p. 417, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym12020417>.

SUARDY, Nur Hapizah; TAHRIM, Nurfaizah Abu; RAMLI, Suria. Analysis and Characterization of Microplastic from Personal Care Products and Surface Water in Bangi, Selangor. **Sains Malaysiana**, v. 49, n. 09, p. 2237-2249, 2020. Penerbit Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM Press). <http://dx.doi.org/10.17576/jsm-2020->

4909-21.

SZEWC, Karolina; GRACA, Bożena; DOŁĘGA, Anna. Atmospheric deposition of microplastics in the coastal zone: characteristics and relationship with meteorological factors. **Science Of The Total Environment**, [S.L.], v. 761, p. 143272, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143272>.

TANG, Wen; WANG, Juan; HOU, Huiwen; LI, Yan; WANG, Jie; FU, Jiaai; LU, Lu; GAO, Didi; LIU, Zengmei; ZHAO, Feiyan. Review: application of chitosan and its derivatives in medical materials. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 240, p. 124398, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124398>.

TASHI, Zeinab; ZARE, Mohadeseh; PARVIN, Nader. Application of phytic-acid as an in-situ crosslinking agent in electrospun gelatin-based scaffolds for skin tissue engineering. **Materials Letters**, v. 264, p. 127275, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127275>.

TOMADONI, B.; PONCE, A.; PEREDA, M.; ANSORENA, M.R.. Vanillin as a natural cross-linking agent in chitosan-based films: optimizing formulation by response surface methodology. **Polymer Testing**, v. 78, p. 105935, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.105935>.

TRIPATHY, Satyajit; CHATTOPADHYAY, Sourav; DASH, Sandeep Kumar; CHOWDHURI, Angshuman Ray; DAS, Sabyasachi; SAHU, Sumanta Kumar; MAJUMDAR, Subrata; ROY, Somenath. Chitosan conjugated chloroquine: proficient to protect the induction of liver apoptosis during malaria. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 74, p. 585-600, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.12.016>.

VIEIRA, Italo Rennan Sousa; CARVALHO, Anna Paula Azevedo de de; CONTE-JUNIOR, Carlos Adam. Recent advances in biobased and biodegradable polymer nanocomposites, nanoparticles, and natural antioxidants for antibacterial and antioxidant food packaging applications. **Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety**, v. 21, n. 4, p. 3673-3716, 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12990>.

WANG, Xin; WANG, Jiayi; HAN, Lijun; LIU, Bingjie; MENG, Xianghong. Vanillin-crosslinked gelatin-polyvinyl alcohol aerogels: improved physicochemical properties and antimicrobial activity. **Food Bioscience**, v. 62, p. 105084, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fbio.2024.105084>.

WEBER, Douglas. **Suportes poliméricos à base de quitosana: preparação, caracterização e aplicações biocatalíticas na síntese de ésteres terpênicos**. 2016. 68f. Relatório apresentado ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial da disciplina de Estágio Supervisionado I, Florianópolis. <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/167245>. Acesso em: 10 out. 2024

RAMSPERGER, A.F.R.M.; JASINSKI, J.; VÖLKL, M.; WITZMANN, T.; MEINHART, M.; JÉRÔME, V.; KRETSCHMER, W.P.; FREITAG, R.; SENKER, J.; FERY, A. Supposedly identical microplastic particles substantially differ in their material properties influencing particle-cell interactions and cellular responses. **Journal Of Hazardous Materials**, v. 425, p. 127961, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127961>.

WU, Renga; LI, Dong; CHEN, Qihang; LUO, Zhengshan; ZHOU, Jingwen; MAO, Jian. Optimization of vanillin biosynthesis in Escherichia coli K12 MG1655 through metabolic engineering. **Bioresource Technology**, v. 411, p. 131189, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2024.131189>.

XIANG, Zedong; GUAN, Huida; ZHAO, Xiang; XIE, Qi; XIE, Zhejun; CAI, Fujie; DANG, Rui; LI, Manlin; WANG, Changhong. Dietary gallic acid as an antioxidant: a review of its food industry applications, health benefits, bioavailability, nano-delivery systems, and drug interactions. **Food Research International**, v. 180, p. 114068, 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114068>.

YADAV, Srasti; MEHROTRA, G.K.; DUTTA, P.K.. Chitosan based ZnO nanoparticles loaded gallic-acid films for active food packaging. **Food Chemistry**, v. 334, p. 127605, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127605>.

YANG, Yadong; AGHBASHLO, Mortaza; GUPTA, Vijai Kumar; AMIRI, Hamid; PAN, Junting; TABATABAEI, Meisam; RAJAEI, Ahmad. Chitosan nanocarriers containing essential oils as a green strategy to improve the functional properties of chitosan: a review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 236, p. 123954, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123954>.

YOUNES, Islem; RINAUDO, Marguerite. Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 3, p. 1133-1174, 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md13031133>.

YU, Mengting; YANG, Lu; YAN, Limei; WANG, Tao; WANG, Yanfei; QIN, Yang; XIONG, Liu; SHI, Rui; SUN, Qingjie. ZnO nanoparticles coated and stearic acid modified superhydrophobic chitosan film for self-cleaning and oil–water separation. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 231, p. 123293, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123293>.

YU, Shu-Huei; MI, Fwu-Long; PANG, Jen-Chieh; JIANG, Shun-Chou; KUO, Tzu-Hung; WU, Shao-Jung; SHYU, Shing-Shin. Preparation and characterization of radical and pH-responsive chitosan–gallic acid conjugate drug carriers. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, n. 2, p. 794-802, 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.04.035>.

ZADA, Liron; LESLIE, Heather A.; VETHAAK, A. Dick; TINNEVELT, Gerjen H.; JANSEN, Jeroen J.; BOER, Johannes F. de; ARIESE, Freek. Fast microplastics identification with stimulated Raman scattering microscopy. **Journal Of Raman Spectroscopy**, v. 49, n. 7, p. 1136-1144, 2018. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1002/jrs.5367>.

ZAHRANI, Nourah A. Al; EL-SHISHTAWY, Reda M.; ASIRI, Abdullah M.. Recent developments of gallic acid derivatives and their hybrids in medicinal chemistry: a review. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 204, p. 112609, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112609>.

ZHANG, Hongchao; MONTEMAYOR, Abraham M.; WIMSATT, Stratton T.; TIKEKAR, Rohan V.. Effect of combination of UV-A light and chitosan-gallic acid coating on microbial safety and quality of fresh strawberries. **Food Control**, v. 140, p. 109106, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109106>.

ZHANG, Ran; CHEN, Yali; OUYANG, Xiaoxue; WENG, Liping; MA, Jie; ISLAM, Md. Shafiqul; LI, Yongtao. Resolving natural organic matter and nanoplastics in binary or ternary systems via UV–Vis analysis. **Journal Of Colloid And Interface Science**, v. 632, p. 335-344, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2022.11.050>.

ZHANG, Shengyu; ALI, Muhammad; NAWAZ, Farooq; ALI, Nisar; KHAN, Adnan; ALI, Farman; KHAN, Muhammad Hamid; SIDRA; AHMAD, Shakeel; RAHMAN, Suhaib. Scaffolds of Chitosan-metallic hybrids as antimicrobial wound dressing. **Journal Of Molecular Liquids**, v. 417, p. 126541, 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2024.126541>.

ZHANG, Xin; LIU, Jun; QIAN, Chunlu; KAN, Juan; JIN, Changhai. Effect of grafting method on the physical property and antioxidant potential of chitosan film functionalized with gallic acid. **Food Hydrocolloids**, v. 89, p. 1-10, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.10.023>.

ZHANG, Yulu; LONG, Yu; YU, Shuang; LI, Dan; YANG, Ming; GUAN, Yongmei; ZHANG, Dingkun; WAN, Jinyan; LIU, Songyu; SHI, Ai. Natural volatile oils derived from herbal medicines: a promising therapy way for treating depressive disorder. **Pharmacological Research**, v. 164, p. 105376, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105376>.

ZHANG, Zhi-Gang; JIANG, Shi-Kai; SHEN, XI; LIN, Jia-Chun; YI, Yan; JI, Xiao-Jun. Biocatalytic synthesis of vanillin from biomass-derived compounds: a review. **Catalysis Today**, v. 445, p. 115077, 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cattod.2024.115077>.

ZHAO, Xinlin; GAO, Shuaishuai; OUYANG, Da; CHEN, Su; QIU, Caisheng; QIU, Huajiao; CHEN, Zhaoming. Advances on micro/nanoplastics and their effects on the living organisms: a review. **Science Of The Total Environment**, v. 904, p. 166722, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166722>.

ZOU, Qin; LI, Junfeng; LI, Yubao. Preparation and characterization of vanillin-crosslinked chitosan therapeutic bioactive microcarriers. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 79, p. 736-747, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.05.037>.