

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ELIS CRISTINA DE SOUSA FERREIRA

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES FARMACÊUTICAS À
BASE DE 5-FLUOROURACIL COM VISTAS À APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE PELE**

São Luís – MA

2023

ELIS CRISTINA DE SOUSA FERREIRA

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES FARMACÊUTICAS À
BASE DE 5-FLUOROURACIL COM VISTAS À APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE PELE**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Química do Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Maranhão.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Clécia Santos de Alcântara.

São Luís – MA

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

DE SOUSA FERREIRA, ELIS CRISTINA.

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES FARMACÊUTICAS À
BASE DE 5-FLUOROURACIL COM VISTAS À APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE PELE / ELIS CRISTINA DE SOUSA
FERREIRA. - 2023.

54 f.

Orientador(a): ANA CLÉCIA SANTOS DE ALCÂNTARA.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Química/ccet, Universidade Federal do Maranhão, SÃO LUÍS,
2023.

1. 5-FU. 2. ASSOCIAÇÕES. 3. CÂNCER DE PELE. 4.
FILMES BIOPOLIMÉRICOS. I. SANTOS DE ALCÂNTARA, ANA
CLÉCIA. II. Título.

ELIS CRISTINA DE SOUSA FERREIRA

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES FARMACÊUTICAS À
BASE DE 5-FLUOROURACIL COM VISTAS À APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE PELE**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Química do Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Maranhão.

São Luís, 13 de setembro de 2023.

Banca examinadora

Prof.^a Dra. Ana Clécia Santos de Alcântara (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão – Departamento de Química

Prof^o Dr. Roberto Batista De Lima
Universidade Federal do Maranhão – Departamento de Química

Prof.^a Dra. Sirlane Aparecida Abreu Santana
Universidade Federal do Maranhão – Departamento de Química

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me possibilitou o dom da vida e me abençoou com cada amanhecer e por ter me concedido a oportunidade de ingressar numa Universidade Federal como mestranda e me sustentado durante a minha caminhada acadêmica.

À minha família que muito amo, principalmente aos meus pais, Evandro e Edna, e à minha irmã Elizangela, que sempre estiveram presente durante toda a minha caminhada.

Ao meu noivo Gabriel Ferreira, que muito me incentivou e esteve comigo em todos os momentos dessa jornada. Obrigada por acreditar no meu sonho junto comigo e me apoiar no desenvolvimento desta pesquisa. Você se tornou essencial para mim.

À minha orientadora, professora Ana Alcântara, que com toda sua paciência e esperteza me orientou e me ensinou muito. Agradeço pela sua dedicação a mim e por ser uma pessoa maravilhosa que muito contribuiu para minha vida acadêmica. Sua inteligência, integridade e responsabilidade são atributos que desejo levar e seguir por toda minha vida. A senhora muito contribuiu para meu aprendizado na área de química e também para a realização desse trabalho. Ressalto ainda, que sem você como orientadora, não teria conseguido chegar até aqui. Obrigada pela paciência e por ser tão humana comigo.

À Laryssa Costa que durante a minha vida acadêmica estive presente em todos os momentos que vivi. Obrigada por juntar-se a mim nesta história. Saliento que sem sua ajuda e parceria, nada teria sido tão vivido como foi.

Ao grupo de pesquisa Bionanos, em nome de Elaine Cutrim, que sem sombra de dúvidas, me fez chegar até aqui com suas “mini aulas” sobre tudo em que tinha dúvida, sua ajuda me fez estudar, conhecer e gostar ainda mais do meu trabalho em laboratório. Muito do que fiz aqui, só foi possível por conta do seu nobre auxílio durante essa caminhada.

Aos meus companheiros de laboratório, Vanessa Niely, Mayara Mondego, Fernanda, Pedro Lopes, Josefa Dina, pois sem os amigos não chegaria a lugar algum, e muito do meu sucesso eu dedico a vocês.

À Universidade Federal do Maranhão que me proporcionou mais uma oportunidade de aprendizado e crescimento profissional.

Ao Programa de Pós-graduação em Química da UFMA.

À central analítica de Química da UFMA, pelas análises feitas.

“Na Natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma”.

Antoine-Laurent de Lavoisier

RESUMO

O câncer é um centro de várias doenças, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer, onde as células cancerígenas se multiplicam ganhando espaço das células consideradas boas, invadindo órgãos e tecidos causando o câncer propriamente dito. Diante dos diversos tipos de câncer mais incidentes no mundo como, colorretal, mama, pâncreas, cabeça e pescoço, próstata, colo uterino, cólon e reto e pele melanoma, os tratamentos tradicionais são os mais utilizados, dentre eles a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Nestes tratamentos, o 5-Fluorouracil, 5-FU, é um dos fármacos mais empregados para diversos tipos de câncer. Seu uso contínuo provoca diversos efeitos colaterais além de ser rapidamente eliminado e possuir uma meia-vida plasmática curta. Com o intuito de melhorar seus efeitos colaterais e intensificar sua ação no tratamento do câncer utilizou-se a resorcina para o preparo de associações, que pode ser utilizada para diversos fins, como contribuir para a capacidade de melhoria da estabilidade da vitamina D, estabilizadores UV, possuindo propriedades farmacológicas das quais incluem tratamentos para a pele. Estas associações foram caracterizadas por FTIR onde foi possível prever as possíveis interações entre ambos os fármacos, enquanto o DRX ajudou a investigar a cristalinidade das associações. Como carreadores das associações sintetizadas, empregou-se matriz biopolimérica de quitosana e gelatina, os quais foram processados como filmes homogêneos e com boas propriedades mecânicas. Tais filmes foram caracterizados por MEV, além de testes de estabilidade, absorção de água, transparência e teste de bloqueio de luz UV, onde mostraram ser transparentes na luz visível e bloqueadores na luz UV.

Palavras-chave: Câncer de pele, 5-FU, resorcina, associação, filmes biopoliméricos.

ABSTRACT

Cancer is a center of several diseases, according to the National Cancer Institute, where cancer cells multiply, gaining space from cells considered good, invading organs and tissues causing cancer itself. Faced with the various types of cancer most incident in the world, such as colorectal, breast, pancreas, head and neck, prostate, uterine cervix, colon and rectum and melanoma skin, traditional treatments are the most used, including surgery, chemotherapy and radiotherapy. In these treatments, 5-Fluorouracil, 5-FU, is one of the most used drugs for different types of cancer. Its continuous use causes several side effects in addition to being rapidly eliminated and having a short plasma half-life. In order to improve its side effects and intensify its action in the treatment of cancer, resorcin was used to prepare associations, which can be used for various purposes, such as contributing to the ability to improve the stability of vitamin D, UV stabilizers, having pharmacological properties which include treatments for the skin. These associations were characterized by FTIR where it was possible to predict the possible interactions between both drugs, while the XRD helped to investigate the crystallinity of the associations. As carriers of the synthesized associations, a biopolymeric matrix of chitosan and gelatin was used, which were processed as homogeneous films with good mechanical properties. Such films were characterized by SEM, in addition to stability, water absorption, transparency and UV light blocking tests, where they were shown to be transparent in visible light and blockers in UV light.

Keywords: Skin cancer, 5-FU, resorcin, association, biopolymeric films.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ações simples para diminuir o risco de desenvolver doenças de pele

Figura 2: Estrutura do 5-fluorouracil

Figura 3: Estrutura da resorcina

Figura 4: Reação de obtenção da quitosana

Figura 5: Representação simplificada da estrutura molecular da gelatina

Figura 6: Filme formado por Quitosana 1% e gelatina 2%

Figura 7: Células de permeabilidade

Figura 8: (a) Difractogramas de raios-X da RSC, 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15%, 5-FU-RSC 30% e 5-FU; (b) ampliação da zona (x 15) entre 10-25° de 2 theta do DRX da amostra 5-FU-RSC30%

Figura 9: Espectros de infravermelho das associações RSC, 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15%, 5-FU-RSC 30% e 5-FU

Figura 10. Curvas de DTG dos fármacos isolados e das associações

Figura 11. Corte transversal dos Filmes: Q+G (a), Q+G -5-FU-RSC 5%(b), Q+G 5-FU-RSC 15% (c) e Q+G -5-FU-RSC 30% (d)

Figura 12. Superfície dos Filmes Q+G (a), Q+G -5-FU-RSC 5%(b), Q+G 5-FU-RSC 15% (c) e Q+G -5-FU-RSC 30% (d).

Figura 13. Teste de absorção de água em (a) água bidestilada (pH 5,5) e em (b) tampão pH 7,0.

Figura 14. Taxa de TVA dos filmes poliméricos com as associações

Figura 15. Medidas de transmitância no comprimento de onda 200 a 800 nm dos filmes

Figura 16. Teste de bloqueio de luz UV em função do tempo por filmes bioplímicos contendo as associações: (1) Q+G (controle), (2) Q+G- 5-FU-RSC 5%, (3) Q+G-5-FU-RSC 15% e (4) Q+G-5-FU-RSC 30%.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Listagem dos regentes, fórmula, pureza e procedência

Tabela 2: Fármacos e formulações, % de massa perdida e temperatura dos eventos

Tabela 3. Estabilidade dos filmes

Tabela 4. Propriedades mecânicas dos filmes

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU –5 Fluorouracil

5-FU-RSC 5% - Formulação à base de 5 Fluorouracil e Resorcina a 5%

5-FU-RSC 15% - Formulação à base de 5 Fluorouracil e Resorcina a 15%

5-FU-RSC 30% - Formulação à base de 5 Fluorouracil e Resorcina a 30%

CBC- Carcinoma basocelular

CEB- Carcinoma espinocelular

DNA- Ácido desoxirribonucleico

DOX- Doxorrubicina

DSC- Differential Scanning Calorimetry

DRX - Difração de Raios X

DTG - Termogravimetria Derivada

FTIR - Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (do inglês Fourier-transform infrared spectroscopy)

Q+G -Quitosana e gelatina

INCA- Instituto nacional do câncer

IR- Razão de intumescimento

MI- Massa inicial

MF- Massa final

PVA- Acetato de Polivinila

RUV- Radiação não ionizante ultravioleta

RSC – Resorcina

S- Estabilidade

SEM- Microscopia eletrônica de varredura

TEM- Microscopia Eletrônica de Transmissão

TG- Termogravimetria

TVA – Transmissão de vapor de água

UV- Ultravioleta

UVA- Ultravioleta aging

UVB- Ultravioleta burn

UVC- Ultravioleta curta

UV-VIS- Ultravioleta - visível

WHO - World Organization Health

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Câncer de pele	13
2.2 5-Fluorouracil	14
2.3 Resorcina	17
2.4 Polímeros	18
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivos específicos	22
4 METODOLOGIA	23
4.1 Materiais e métodos	23
4.2 Obtenção das formulações a base de 5-Fluorouracil e Resorcina	23
4.3 Preparação de filmes biopoliméricos a partir da combinação de quitosana e gelatina	23
4.4 Caracterizações dos materiais	24
4.4.1 Difratoograma de Raio – X	24
4.4.2 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier	25
4.4.3 TG/DTG	25
4.5 Testes físico químicos de caracterização	25
4.5.1 Teste de transmissão de vapor de água	25
4.5.2 Teste de Absorção	25
4.5.3 Teste de Estabilidade	25
4.5.4 Teste de Transparência	26
4.5.5 Teste mecânico dos filmes	27
4.5.6 MEV	27
4.5.7 Teste de bloqueio de luz UV por filme biopolimérico	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1 Caracterização das associações 5-FU-RSC.....	28
5.2 Caracterização dos filmes biopoliméricos que incorporam a associação 5-FU-RSC	33
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), um centro de várias doenças, onde as células cancerígenas se multiplicam, ganhando espaço das células consideradas “boas”, invadindo órgãos e tecidos, causando a neoplasia propriamente dita. O câncer é considerado a segunda maior doença do mundo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (BRASIL,2010 apoud BONINI,2014). O câncer é evidentemente uma doença mundial, onde se estima em que até o ano de 2030, haja mais de 27 milhões de casos no mundo (WHO, 2014).

Diante dos diversos tipos de neoplasias mais incidentes no mundo como, colorretal, mama, pâncreas, cabeça e pescoço, próstata, colo uterino, cólon e reto e pele melanoma (SANTIS *et al*,2014), os tratamentos tradicionais são os mais utilizados, dentre eles a cirurgia, quimioterapia e radioterapia (MIRANDA *et al.*, 2019 a). Nestes tratamentos, o 5-Fluorouracil, 5-FU, é um dos fármacos mais empregados para diversos tipos de câncer, se encontrando na lista de fármacos essenciais divulgada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente por sua eficiência em uma gama de tratamentos neoplásicos apresentando um menor custo comparado a agentes quimioterápicos análogos (CHIONH *et al.*, 2017). O 5-Fluorouracil (5-FU), é um agente quimioterápico com ação anti-metabólica devido sua ação na inibição da síntese do DNA. O 5-FU é encontrado em concentrações que variam de 0,5% a 5% de diferentes formas: em creme, gel, loção e soluções injetáveis. Possui uma grande eficácia sendo considerado até o momento, o melhor agente neoplásico entre os terapêuticos tópicos para tratamento contra o câncer de pele. Geralmente, o 5-FU apresenta boa resposta, inclusive com melhora dos sinais de fotodano gerado principalmente pela luz solar (por exemplo, ceratose actínica), porém possuem efeitos colaterais incômodos, como eritema, edema, dor, ulceração no local da aplicação, prurido e fotossensibilidade, que podem levar a má aderência do paciente ao tratamento (HEUSER *et al*,2020). Com os diversos efeitos colaterais causados pelo 5-FU nos pacientes oncológicos, faz com que reduza sua eficácia, além de fazer com que o paciente tenha um tratamento mais difícil e tenha uma baixa qualidade de vida (CHEN *et al.*, 2014; YIN *et al.*,2022).

Por outro lado, o resorcinol, que é um agente do grupo dos fenóis, vem sendo bastante utilizado na composição de esfoliantes na forma de soluções ou pomadas, em concentrações que variam de 10 a 70%, ou associado a outras substâncias para tratamento

de pele diversos. Indicações do seu uso são para acne, discromias, rugas finas e hiperpigmentação pós-inflamatória, porém a sua utilização pode causar uma sensibilidade na pele à luz (LEE *et al*,2019).

De acordo com essas premissas, este estudo visa desenvolver uma associação entre esses agentes químicos 5-FU e Resorcinol para o tratamento de câncer de pele. Com tal associação, é objetivado diminuir a concentração de 5-FU utilizada com a potencialização dos efeitos positivos de ambos os fármacos, ao mesmo tempo em que é desejado uma diminuição dos seus efeitos colaterais, tal como diminuição na toxicidade, aprimoramento na fotoagressão e textura da pele, bem como um clareamento total ou parcial da área afetada. O grande interesse por trás dessa associação consiste em um tratamento local (pele), onde a associação poderá melhorar a resposta no tratamento contra o câncer de pele, permitindo melhor adesão ao tratamento realizado com o 5-FU.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

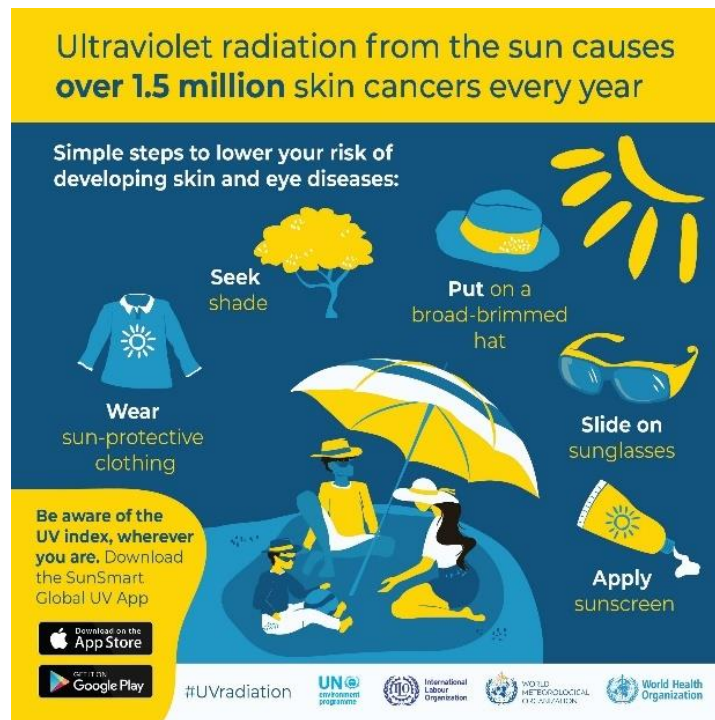
2.1 Câncer de pele

Segundo o Instituto Nacional do Câncer o câncer de pele é o tipo mais frequente de câncer no Brasil, correspondendo a 30% de todos os cânceres registrados no País (INCA, 2023). Os cânceres de pele são divididos em câncer de pele melanoma e câncer de pele não-melanoma, este último é o mais comumente diagnosticado, contém baixa letalidade, porém, a preocupação é com o aumento de casos encontrados. Essa enfermidade é provocada pelo crescimento anormal e descontrolado das células que compõem a pele, que se dispõem formando camadas e, dependendo da área afetada são definidos os diferentes tipos de câncer (MIOLA *et al*,2019). Os mais comuns são os carcinomas basocelulares (CBC), e os espinocelulares (CEC) que ocorrem nas células basais e células espinocelulares respectivamente da epiderme, que é denominado de não-melanoma e o mais raro e letal é o melanoma que é um tipo de câncer de pele totalmente agressivo (INCA,2022).

Um dos maiores riscos para as neoplasias de pele se dá pela radiação não-ionizante ultravioleta (RUV), cuja principal fonte que é de origem natural para tal acometimento é o sol. A partir do sol, forma-se as radiações UVA que é germicida, UVB que é responsável pelas queimaduras do sol, além de ser responsável pelas mutações no gene supressor tumoral, e a UVC que produz queimadura solares tardias (EL GHISSASSI *et al*, 2009). A RUV também pode ser gerada artificialmente, através de bronzeamentos artificiais e fototerapia (que trata principalmente para a psoríase e vitiligo), que são tratamentos dermatológicos (LUCAS *et al*, 2006). O câncer de pele não melanoma é a neoplasia maligna mais incidente no Brasil, correspondendo a 25% dos tumores cancerígenos registrados, sendo 70% desta doença nas células basocelulares e 25% de câncer nas células espinocelulares (BRASIL, 2023).

As opções de tratamento contra o câncer de pele baseiam-se em três protocolos, primeiro: a profilaxia, que está voltada para a redução da exposição solar; segundo: a eliminação das lesões já instaladas; e terceiro: medidas preventivas, para quem já teve contato com o câncer, como o uso regular de protetor solar e roupas, limitar o tempo ao ar livre durante o horário de pico solar, no intuito de reduzir o desenvolvimento de novas lesões (SOLEYMANI *et al*,2018). A Figura 1 mostra, de acordo com a *World Organization Health* (WHO), algumas formas de se proteger dessas radiações solares causadoras do câncer de pele.

Figura 1. Ações simples para diminuir o risco de desenvolver doenças de pele.



Fonte: WHO,2022.

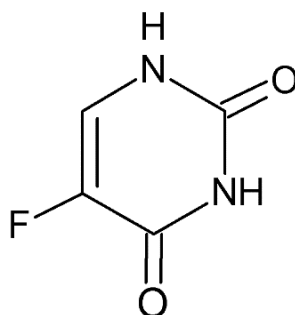
O método de tratamento depende de uma avaliação clínica das lesões do paciente, levando em consideração os prós e contras do método utilizado. Os tratamentos tópicos são os mais comumente utilizados sendo de fácil acesso apresentando bons resultados clínicos e histopatológicos, podendo cuidar de lesões isoladas ou em pequeno número. Os seus resultados podem ser influenciados pela experiência do médico no procedimento, podendo melhorar a sua eficácia aumentando o tempo de congelamento das lesões, porém, isso pode gerar um desconforto maior, necrose do local, e risco de hipopigmentação residual (IANHEZ *et al*,2019).

2.2 5-Fluorouracil

O 5-fluorouracil (5-FU) é um fármaco anticancerígeno (GHODE, *et al*,2015; MUSHTAQUE *et al*, 2021) pertencente à família dos antimetabólitos. Este ativo é conhecido por atuar na inibição da síntese do ácido nucléico desoxirribose (DNA) (ALI, *et al*, 2011) ocasionando uma interferência na replicação celular, levando à morte das células cancerígenas. Inicialmente, este fármaco foi sintetizado em 1950 por Charles Heidelberger e colaboradores nos Estados Unidos, e hoje é um dos quimioterápicos mais utilizados em todo mundo (LACERDA, 2001, apoud SILVA *et al*,2022). Sua estrutura é

formada por um composto orgânico aromático heterocíclico (C₄H₃N₂FO₂) como retrata a Figura 2, e possui uma solubilidade em água em temperatura entre 20 e 25°C (SZTERNER, 2008).

Figura 2. Estrutura do 5-fluorouracil.



Fonte: Váhovská *et al*,2019.

O 5-Fluorouracil é um fármaco muito utilizado para o tratamento de diversos cânceres, como o colorretal (FU *et al*,2019; BUHRMANN *et al*,2018), trato gástrico (MACAIRE *et al*,2019; WANG *et al*, 2020), pâncreas (MERCADÉ *et al*,2020), cólon (ELE *et al*,2014), cabeça e pescoço (BUDACH *et al*,2014), mama (LUO *et al*, 2020), pele (BHARDWAJ *et al*,2022; MOHAMED *et al*,2018). Seu processo de atuação se dá pela formação de metabólitos fluoronucleotídeos, que são incorporados propositalmente na síntese do material genético ocasionando a morte celular, impedindo a formação dos nucleotídeos (LONGLEY *et al*, 2003; KOUKOURAKIS *et al*, 2008; LEMKE *et al*, 2013). A dosagem do 5-FU no tratamento do câncer depende muito do tipo de câncer, idade do paciente, avanço do carcinoma e localização do tumor. Suas principais formas de administração incluem a quimioterapia por injeção intravenosa (LI *et al*, 2018), via oral ou associado a outros fármacos (FREEMAN *et al.*, 2015). No caso de administração por via tópica, o 5-FU é muito utilizado no tratamento de ceratose actínica, uma lesão cutânea que pode avançar rapidamente para um câncer de pele (SCAIFE, *et al* 2008). Por outro lado, seu uso contínuo provoca diversos efeitos colaterais, dentre eles, vasoespasmos (ZAFFAR *et al*,2022), diarreia (LIU *et al*,2017), mucosite, mielossupressão (JOSE *et al*, 2022), náuseas, vômitos e mucosite (KAWASHIMA *et al.*, 2015a; KAWASHIMA *et al.*, 2015b; KOBUCHI *et al.*, 2016), além de possuir fatores que diminuem o efeito antineoplásico, tal como ser rapidamente eliminado e possuir uma meia-vida plasmática curta (PRETEL *et al*,2017).

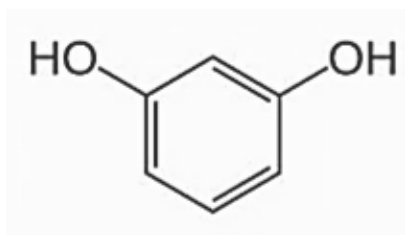
Nas últimas décadas muitos estudos sobre o mecanismo de ação do 5-FU estão sendo desenvolvidos com o intuito de gerar novas estratégias para se alcançar doses mais toleráveis e adequadas para se aprimorar a sua eficácia. A quantidade do fármaco no plasma sanguíneo está diretamente relacionada com a sua eficácia e toxicidade (MORAWSKA,2018). Neste sentido, formulações farmacêuticas que compreendem na associação de 5-FU com outro agente ativo vêm sendo recentemente exploradas com o intuito de diminuir a quantidade de 5-FU administrado, aumentando a biodisponibilidade, potencializando o efeito quimioterápico, com consequente diminuição de efeitos adversos. Como exemplos podemos citar a associação de 5-FU com anti-inflamatórios, antibióticos, antissépticos, dentre outros, tornando assim o tratamento para os diversos cânceres mais eficazes, tal como o estudo reportado Nivethaa *et al* (2023), os quais sintetizam um nanocompósito carregado com 5-Fluorouracil (5-FU) e Doxorrubicina (Dox) para o tratamento do câncer de mama e confirmaram a interação dos fármacos através das caracterizações FTIR, Fluorescência e Potencial Zeta. Esta combinação conferiu uma capacidade de inibir efetivamente o câncer de mama *in vitro* quando comparado aos sistemas existentes.

Em outro trabalho, Chen *et al* (2023), desenvolveram um dispositivo à base de 5-FU e cisplatina em uma matriz polimérica em forma de hidrogel para o tratamento do câncer gástrico e puderam constatar que este sistema apresentou uma liberação sustentada e controlada, além de efeitos antitumorais comparados ao hidrogel carregado somente com os fármacos isolados. Da mesma forma, Handali *et al* (2019), formaram uma associação com o 5-FU e a Oxacilina que demonstraram um grande efeito em relação à citotoxicidade quando comparadas à liberação dos fármacos isolados para o tratamento do câncer, sendo este sistema caracterizado por SEM, DSC e DLS. Para o tratamento do câncer de pulmão, Zhou *et al* (2021) desenvolveram um sistema encapsulando o 5-FU e gencitabina. Este sistema foi caracterizado por TEM e teste *in vitro* em células cancerígenas pulmonares e mostrou um mecanismo de apoptose nas células estudadas. Miranda (2019 b) desenvolveu uma formulação à base de 5-FU e troxerrutina para a diminuição dos efeitos colaterais da mucose, durante o tratamento do câncer intestinal e constatou que além da prevenção da depleção de células caliciformes a associação pode prevenir a mastocitose intestinal.

2.3 Resorcina

O resorcinol, 1,3-benzenodiol ou resorcina, como também é conhecido (AMIT, *et al*, 2016) é uma molécula versátil composta por 6 átomos de carbono todos por ligação covalente, formando um anel aromático, (COELHO, 2019) possuindo também duas hidroxilas (OH) nos carbonos 1 e 3, que são dois grupos doadores de pontes de hidrogênio fortes em sua estrutura (FAEL, *et al*, 2022), como mostra a Figura 3. A resorcina apresenta-se como um sólido branco, cristalino, possui solubilidade em água de 60,1 g/100 mL a 25°C (IARK, 1977), que é atribuída ao grupo hidroxila presente em sua estrutura (BELHACHEMI, *et al* 2021). Essa solubilidade facilita seu uso em formulações fazendo com que este fármaco seja muito utilizado para melhorar a solubilidade e a taxa de dissolução de outros fármacos, além de formar cocristais (DUAN, *et al*,2022).

Figura 3. Estrutura da Resorcina.



Fonte: Oliveira,2021.

Os resorcinóis, de um modo geral, ocorrem de forma natural e são sintetizados, principalmente por plantas, utilizados, principalmente, na área da dermatologia e cosmética atuando como clareadores de pele (MANFREDINI, *et al* 2016). A resorcina é um sólido branco e quando é exposto à luz sua coloração sofre mudança para o rosa, apresentando um odor desagradável e cheiro adocicado (JEŻEWSKA *et al*, 2022).

A resorcina pode ser utilizada para diversos fins, como contribuir para a capacidade de melhoria da estabilidade da vitamina D (BARBAS *et al*,2018; BARBAS *et al*, 2020); possui diversas aplicações industriais, dentre eles: fabricação de produtos de borracha em adesivos para madeira, retardadores de chama , estabilizadores UV e corantes (PORRAS, *et al*,2018); formulações capilares (AMIT , *et al*, 2016) agindo como agente de coloração de cabelo (GOEBEL *et al*, 2012); também possuindo propriedades farmacológicas das quais incluem tratamentos para a pele, como desinfetantes, adstringentes e antissépticos que ajuda no combate de proliferação de microorganismos na pele. Devido às suas diversas

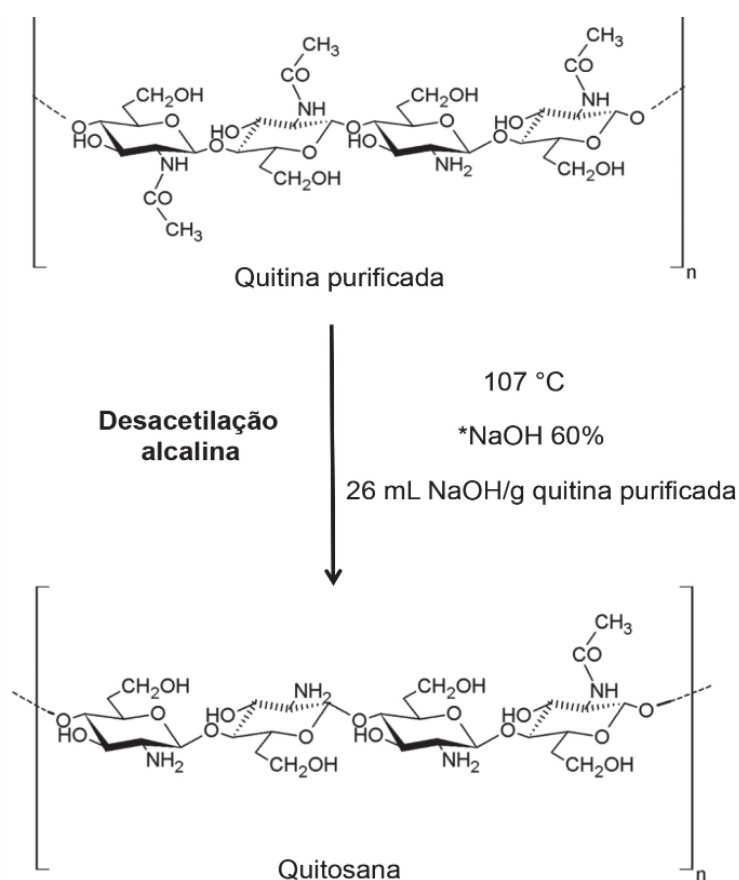
propriedades, incluindo sua ação antibacteriana, também ajuda no processo de desinfecção (GÓMEZ *et al*,2014), possui ação antifúngica, queratolíticas que auxiliam na remoção das células mortas e na desobstrução dos poros (IFTIKHAR, *et al* 2021). A resorcina também vem sendo utilizada como esfoliante, em diversas formas que vai da pasta a uma solução, sendo aplicada para o tratamento de acne, discromias, rugas finas, hiperpigmentação pós-inflamatória, dermatite seborreica, psoríase e eczema (YOKOMIZO, *et al.*, 2013) além de ser um agenciador na produção de diversos outros fármacos (MALIK *et al.*, 2016).

2.4 Polímeros naturais

Existe uma gama de polímeros naturais, que ocorrem na natureza ou são extraídos de plantas ou animais. Os polímeros são formados por pequenas moléculas (monômeros) ligadas entre si, formando longas cadeias, que possuem grande massa molar (BLASS, 1985 apud RODRIGUES,2012), que possuem características próprias de interação inter e intramoleculares (MANO *et al.*, 2015). Os polímeros naturais, geralmente, possuem cadeias proteicas ou polissacarídicas. Dentre as vantagens de uso desse tipo de polímero estão à similaridade e compatibilidade com o meio de feridas e da matriz extracelular da pele (DAVIS, MCLISTER, 2016). Alguns exemplos de polímeros naturais são celulose, seda, lã, amido, borracha natural, fibroína de seda, ácido hialurônico, alginato, proteínas, colágeno, quitosana (FADIA *et al*,2020).

A quitosana ou 2-amino-2-deoxi-dglicopiranosose (glucosamina) é um polímero natural, sendo um polissacarídeo catiônico (KANATT *et al*, 2012). É obtida pela desacetilação do polissacarídeo com cadeia longa quitina (BONILLA *et al*,2016), como mostra a figura 4. A quitina é encontrada, principalmente, em carapaças de crustáceos, como camarões, caranguejos e lagostas (FONTES *et al*,2017). Diversos estudos utilizam a quitosana na produção de filmes, por possuir diversas características como sua atoxicidade, baixa permeabilidade ao oxigênio, biocompatibilidade, biodegradabilidade e excelente capacidade de formação de filme em condições ácidas (BONILLA *et al*, 2014), além de suas propriedades antimicrobianas e antifúngicas inerentes contra vários grupos de microrganismos patogênicos e deteriorantes (TAN *et al*, 2015) ademais, possui uma facilidade de ser convertida em muitas formas, como scaffolds, fibras e filmes (VIJAYAKUMAR *et al*, 2020).

Figura 4. Reação de obtenção da quitosana.



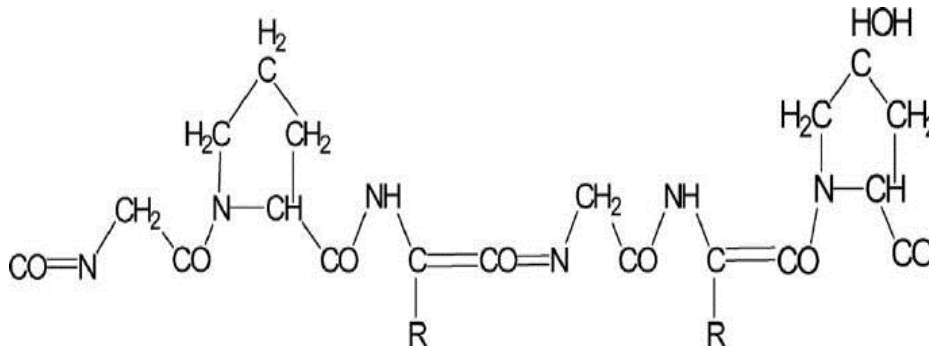
Fonte: Qnint,2023.

Outro biopolímero bastante importante é a gelatina (Figura 5), uma proteína de origem animal produzido a partir do colágeno, composta principalmente de resíduos neutros como a glicina, prolina e hidroxiprolina ((PEREDA *et al*,2011; XIE *et al*,2015). As principais fontes mais abundantes de produção de gelatina são: pele de porco, pele bovina, ossos de porco e gado, e peixe (GOMEZ-GUILLÉN *et al.*, 2011). Muito utilizada no meio medicinal para a produção de filmes juntamente com polímeros na liberação de fármacos para diversos tratamentos, geralmente atua na melhora das propriedades mecânicas, transporte e de barreira (BONILLA *et al*,2014), e como carreadores de componentes bioativos (GOMEZ-GUILLEN *et al*,2007).

A gelatina possui diversas vantagens para a utilização na indústria farmacêutica como a boa proteção do fármaco, mascaramentos de más características organolépticas, diversidade de cores o que facilita a identificação do fármaco pelo paciente, possui raros

problemas de formulação e ótima biodisponibilidade da substância ativa da qual está sendo aplicada (PETRY *et al*, 1998 apud ROJAS, 2014).

Figura 5. Representação simplificada da estrutura molecular da gelatina.



Fonte: Silva *et al*, 2022.

Encontra-se na literatura diversos estudos relacionados às aplicações dos polímeros naturais, principalmente da quitosana e gelatina para produção de filmes poliméricos de sistemas de liberação de fármacos em diversos tratamentos, dentre estes o tratamento de doenças oncológicas, o que demonstra uma grande possibilidade de aplicação na área. Alguns estudos analisaram filmes à base de polímeros naturais para atuarem na área biomédica. Chiaoprakobkij *et al*, (2020) propuseram uma síntese de filmes a base de alginato/celulose/gelatina carregados com curcumina os quais não apresentaram citotoxicidade para queratinócitos humanos e fibroblastos gengivais humanos, mas exibiram, de maneira interessante, uma potente atividade anticancerígena em células de câncer oral. Por outro lado, Yang *et al* (2019) desenvolveram filmes à base de celulose-quitosana utilizando um método físico no qual a celulose e a quitosana foram dissolvidas separadamente via descongelamento em LiOH/uréia e misturadas em diferentes proporções, e obtiveram respostas positivas ao pH com lenta liberação da quitosana para preparo de pH responsivos, da qual utilizaram um procedimento ecologicamente correto e sem reações químicas. Em outro estudo, Bernal-Ballen *et al* (2018) relatou um sistema baseado em quitosana/PVA que contém atividade bactericida contra cepas bacterianas sem adicionar uma alta concentração de antibiótico. Sistemas baseados em quitosana/PVA também foram relatados por Pineda-Castillo *et al* (2018) como uma alternativa promissora para a regeneração do tecido ósseo.

Compósitos à base de quitosana e proteínas demonstraram uma melhora ampla nas propriedades biológicas de adesão e espalhamento celular, propriedades de degradação e compatibilidade com tecidos (NAGAHAMA,2009) além das vantagens ambientais favoráveis (WU *et al*, 2015). Filmes com gelatina e quitosana foram sintetizados como matriz polimérica para incorporarem agentes bioativos e concluíram que, de acordo com os resultados das análises, estes tiveram propriedades mecânicas extremamente boas, além de demonstraram fortes atividades antioxidantes (XU *et al*,2021). Neste sentido, Estaca *et al* (2010) produziram um filme de gelatina-quitosana incorporando óleo essencial de cravo o qual foi aplicado em peixes, sendo constatado que o crescimento de microorganismos foi drasticamente reduzido para bactérias gram-negativas, especialmente enterobactérias, enquanto as bactérias lácticas permaneceram praticamente constantes durante grande uma grande parte do tempo de estudo. Adicionalmente, Rodrigues *et al* (2021) incorporaram extratos vegetais em filmes produzidos a base de quitosana e gelatina, observando uma melhora significativa na atividade antimicrobiana e na permeabilidade ao vapor de água dos filmes com a redução da hidrossolubilidade e do inchamento.

As descobertas de estudos sugerem que o sistema à base de polímeros naturais pode ser eficaz contra infecções associadas à assistência à saúde, uma visão promissora no design de novos biomateriais antimicrobianos potencialmente adequados para aplicações na área biomédica (CAILLOL,2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver associações farmacêuticas à base de 5-Fluorouracil para o tratamento de câncer de pele.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar associações à base de 5-Fluorouracil e resorcina a partir de diferentes proporções;
- Caracterizar as associações preparadas utilizando técnicas físico-químicas e analíticas de caracterização;
- Desenvolver filmes biopoliméricos a base de quitosana e gelatina que incorporam a associação à base de 5-Fluorouracil e Resorcina visando à administração tópica da formulação;
- Avaliar as propriedades físicas dos filmes sintetizados, tais como teste de transparência, transferência de vapor de água, absorção de água e estabilidade;
- Avaliar a capacidade de bloqueio da luz UV do filme biopolimérico contendo associação farmacêutica em matriz orgânica.

4 METODOLOGIA

4.1 Materiais e métodos

Neste trabalho, o solvente utilizado foi a água deionizada que é obtida pelo sistema Direct-Q®, Merck Millipore (condutividade $\leq 0,18 \mu\text{S cm}^{-1}$). Utilizou-se também materiais como, balança analítica, banho ultrassônico e estufa de secagem.

A listagem dos reagentes utilizados está descrita na tabela a seguir:

Tabela 1. Listagem dos reagentes, fórmula, pureza e procedência

REAGENTE	FÓRMULA	PUREZA	PROCEDÊNCIA
Quitosana	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4$	$\geq 75\%$	Sigma-Aldrich
Gelatina (de pele suína)	-	-	Sigma-Aldrich
Resorcina	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$	$\geq 99\%$	ACS Científica
5-FLUOROURACIL	$\text{C}_4\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_2$	$< 99\%$	Sigma – Aldrich
Cloreto de sódio	NaCl	$\geq 99\%$	Isofar
Cloreto de cálcio	CaCl_2	$\geq 99\%$	Synth

4.2 Obtenção das formulações a base de 5-Fluorouracil e Resorcina

Uma solução contendo os fármacos foi preparada em três proporções diferentes. A partir de uma solução de 5-FU (50mg/mL), foram associadas uma porcentagem de 5%, 15% e 30% de resorcina com relação à massa de 5-FU, empregando água deionizada como solvente. Em seguida, as soluções foram transferidas para placas de Petri e levadas a estufa para secagem à 50 °C durante 24 h. Após a secagem, as associações foram maceradas para obter-se um produto uniforme. As formulações preparadas a partir de 5%, 15% e 30% de resorcina foram denominadas de 5-FU-RSC 5%; 5-FU-RSC 15% e 5-FU-RSC 30%.

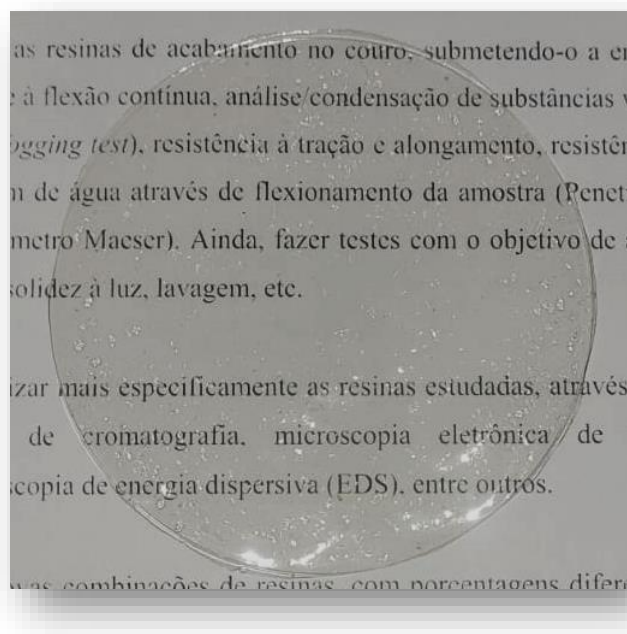
4.3 Preparação de filmes biopoliméricos que incorporam a associação de 5-FU-RSC

Para a solução de quitosana, utilizou-se a metodologia proposta por Briones e Beltrán, 2017. Para isso, 1,0 g do biopolímero foi dissolvido em 100 mL de uma solução de CH_3COOH à 1% (v/v) e colocada sob agitação por 24h em uma temperatura de 70 °C. Cocomitante, uma solução da gelatina foi preparada utilizando-se 2,0 g do biopolímero em 100 mL de água deionizada previamente aquecida a 60°C, mantendo agitação durante 2h. Após esse procedimento, misturaram-se as dispersões acima de modo a obter-se uma

mistura final. Pesou-se 10 % (m/m) de cada associação de 5-FU-RSC, em comparação à quantidade de massa de quitosana e gelatina e adicionou-se em 15mL da solução de gelatina, após homogeneização, foram adicionados 15 mL da solução de quitosana previamente preparada, que permaneceu sob agitação por 2h a temperatura ambiente. Após completa homogeneização, formando um único sistema, os quais foram colocados em repouso em uma placa de Petri por 48 h a temperatura ambiente, permitindo a evaporação lenta do solvente.

Os filmes autosuportados preparados pelo método *casting* são apresentados na Figura 6.

Figura 6. Filme formado por Quitosana 1% e gelatina 2%.



Fonte: Autor, 2022.

4.4 Caracterizações dos materiais

4.4.1 Difração de Raios X

O padrão de difração de raios-X do 5-Fluorouracil, resorcina, das associações 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15% e 5-FU-RSC 30% foram obtidos em um difratômetro Bruker modelo D8-ADVANCE, equipado com uma fonte de cobre (radiação $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 0.15418$ nm), operando a 40 kV e 35 mA, com ângulos 2θ variando de 2 a 70°. As análises foram realizadas por passos de 0,02° com um tempo de aquisição de 1,5s por passo.

4.4.2 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier

Os grupos presentes no 5-Fluorouracil, na resorcina, associações 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15% e 5-FU-RSC 30% e nos filmes com as formulações 5-FU-RSC foram identificados através dos espectros obtidos na região do infravermelho. Nesta análise, utilizou-se um espectrômetro de FTIR Shimadzu modelo IR-Prestige-21 sendo todas amostras analisadas em pastilha de KBr e sob os seguintes parâmetros: faixa de varredura de 400 a 4000 cm^{-1} , número de varreduras igual a 45 e resolução de 2 cm^{-1} . O sinal obtido a partir do KBr puro foi subtraído com o branco.

4.4.3 Análise termogravimétrica TG/DTG

As curvas TGA/DTG foram obtidas em uma termobalança Shimadzu DTG-60 sob atmosfera oxidante de 30° a 550°C, com rampa de aquecimento de 10°/min e fluxo de gás de arraste 100 mL/min. Foram utilizados entre 5-10 mg de cada amostra nas análises.

4.5 Testes físico-químicos de caracterização

4.5.1 Teste de transmissão de vapor de água (TVA)

Os valores obtidos foram determinados de acordo com o método gravimétrico da norma ASTM E96-12. As amostras utilizadas de cada filme foram feitas em triplicata, cortando-as em forma esférica e fixadas nas células de permeabilidade padronizadas, figura 7. Foram depositadas em torno de 10 g de sílica em cada célula, após foram acondicionadas em um dessecador com solução de cloreto de sódio a 70% (m/v). A taxa de transmissão do vapor de água foi obtida a partir da inclinação da linha resultante traçando o peso do vapor de água transmitida vs. tempo.

Figura 7. Células de permeabilidade.



Fonte: Autor, 2023.

4.5.2 Teste de absorção de água

O teste de absorção de água foi realizado de acordo com a razão de intumescimento (IR), que ocorre quando o filme passa a ter um aumento no valor de sua massa por absorver o meio. O teste foi feito em triplicata, cortando as amostras dos filmes em torno de 2 cm cada e colocadas em um dessecador para sua total secagem. Após esse processo foram pesadas para determinação da massa inicial (m_i). Em seguida foram imersas em um béquer contendo 30 mL de água e a solução tampão (que simula o extraduto da ferida) e pesadas em intervalos de tempo pré-estabelecido de 10 min, sendo secadas com o auxílio de um papel filtro. Por fim, foram pesadas para obtenção da massa final (m_f) até o peso constante. Para a determinação da razão de intumescimento foi usada a equação 2 abaixo:

$$\text{Eq. 1} \quad \text{RI} = \frac{m_f}{m_i} \quad (\text{g água /g filme})$$

4.5.3 Teste de Estabilidade

Para a determinação da estabilidade em água e em tampão (que simula a pele a ser tratada), os filmes foram cortados em tamanhos padronizados com valores de 2 cm e pesados. para determinação de matéria seca inicial. Após, estes foram dispostos em recipiente contendo 30 mL de água destilada com pH 5,0 e 30 mL de solução tampão, sendo esta com pH, aproximadamente 7,0, a 25°C por 14 dias. A solução tampão empregada foi preparada a partir de 0,368g de CaCl_2 e 8,298g de NaCl , para 1000 mL de água, como indica a metodologia proposta por Khabbaz *et al*,2019. Esta solução simula exsudatos que estão associado às feridas da pele.

Passado o período teste, as amostras foram removidas e secas com auxílio de papel toalha para determinação de matéria seca que não dissolveu (CORTEZ-VEGA *et al.*, 2013). Para o cálculo dos valores utilizados na Equação 1, em que a estabilidade S (%) relaciona a diferença de massa seca inicial m_i (g) e massa seca final m_f (g) com a massa seca inicial m_i (g).

$$\text{Eq. 2} \quad S (\%) = \frac{(m_i - m_f)}{m_f} .100\%$$

4.5.4 Teste de Transparência

Para determinação da transparência dos filmes poliméricos foi utilizado um espectrofotômetro de modelo Kasuaki IL-593-BI, para obtenção dos valores de transmitância no intervalo de comprimento de onda entre 190 a 900 nm em cada amostra de filme, que abrange as regiões do Ultravioleta e Visível (UV-Vis). As amostras foram cortadas usando a cubeta como molde para posterior leitura dos filmes, considerando a espessura dos filmes de 1 mm para o referido teste.

4.5.5 Teste mecânico dos filmes

Para determinar a espessura dos filmes foi utilizado um micrômetro digital, Outside Micrometer 0-25mm/0-1, com precisão de 0,001mm. Estas medidas foram a média de 6 medidas, obtidas em pontos diferente pelo corpo do filme. No ensaio mecânico, obtém-se os parâmetros de alongação de ruptura (E) e o módulo de Young (Y). As amostras foram cortadas em tiras retangulares de dimensões (4 x 10 cm) e acondicionadas. O teste foi feito no equipamento de tração (BioPDI), com velocidade de estiramento 10mm/min e distância entre as garras de 10 cm, e a célula de carga máxima de 2000N a temperatura ambiente.

4.5.6 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV

As amostras de filme foram cortadas com 5 mm de diâmetro e as fraturas dos biofilmes para obtenção das imagens da secção transversal e aderidas sobre uma fita de carbono e coladas em porta amostras. O equipamento utilizado foi Hitachi modelo TM 3030.

4.5.7 Teste de bloqueio de luz UV por filme biopolimérico em matriz orgânica

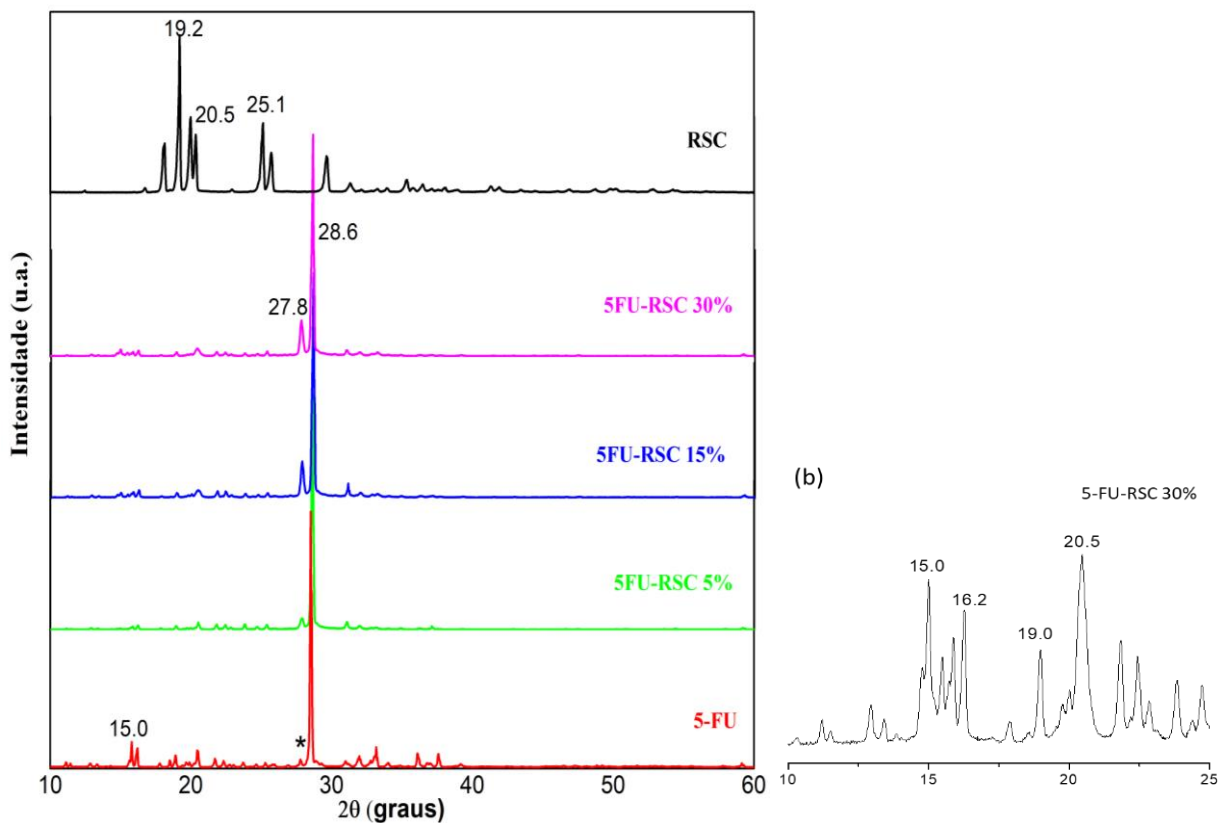
Para avaliar o bloqueio da luz UV pelos filmes biopoliméricos, utilizou-se amostras dos filmes que foram cortadas, medindo aproximadamente 4 cm x 1cm. Tais filmes cortados foram aderidos em amostras de bananas prata. Para avaliação da proteção UV pelos filmes sintetizados, as amostras de bananas foram coladas em uma caixa escura de madeira dotada com uma luz de vapor de mercúrio de 125 W ($10,00 \pm 0,2 \mu\text{W cm}^2$) sem bulbo, emitindo $\lambda_{\text{max}} = 354 \text{ nm}$, com distância de 40 cm das amostras de bananas. A irradiação da luz UV nas matrizes orgânicas foi realizada durante 60 min, sendo este registrado de 5 em 5 min através de imagens digitais.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização das associações 5-FU-RSC

As associações de 5-FU-RSC sintetizadas foram submetidas à caracterização por difração de raios X pelo método do pó (DRX), dos quais os resultados são apresentados na Figura 8, onde os padrões de difração dos materiais obtidos a partir das diferentes proporções de 5-FU:RSC são comparados aos perfis de difração dos fármacos de partida individualmente (Figura 8 a). De acordo com os perfis de difratogramas apresentados, observa-se uma clara mudança no perfil da associação em comparação aos fármacos isolados. Neste caso, é possível evidenciar em todas as associações a presença de duas reflexões: a primeira de baixa intensidade em aproximadamente $27,8^\circ \theta$, a qual pode estar associada ao 5-FU de partida (sinalizado no difratograma do 5-FU com um asterisco), apresentando um aumento de cristalinidade com o aumento da concentração de resorcina na associação. Por outro lado, é evidenciada outra reflexão de maior intensidade em $28,6^\circ \theta$, originalmente da presença do antineoplásico 5-FU na associação. Ainda que haja um claro efeito de diluição da resorcina na associação dificultando a apreciação de sinais deste fármaco nas associações com o 5-FU, através da ampliação do DRX na zona entre $10-25^\circ \theta$ da amostra com maior quantidade de resorcina (5-FU-RSC30%, Figura 8 b), é possível observar claramente reflexões correspondentes a este fármaco em $19,0$ e $20,5^\circ \theta$, o que corrobora sua presença na formulação.

Figura 8. (a) Difratoogramas de raios- X da RSC, 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15%, 5-FU-RSC 5% e 5-FU; (b) ampliação da zona (x 15) entre 10-25° θ do DRX da amostra 5-FU-RSC30%.



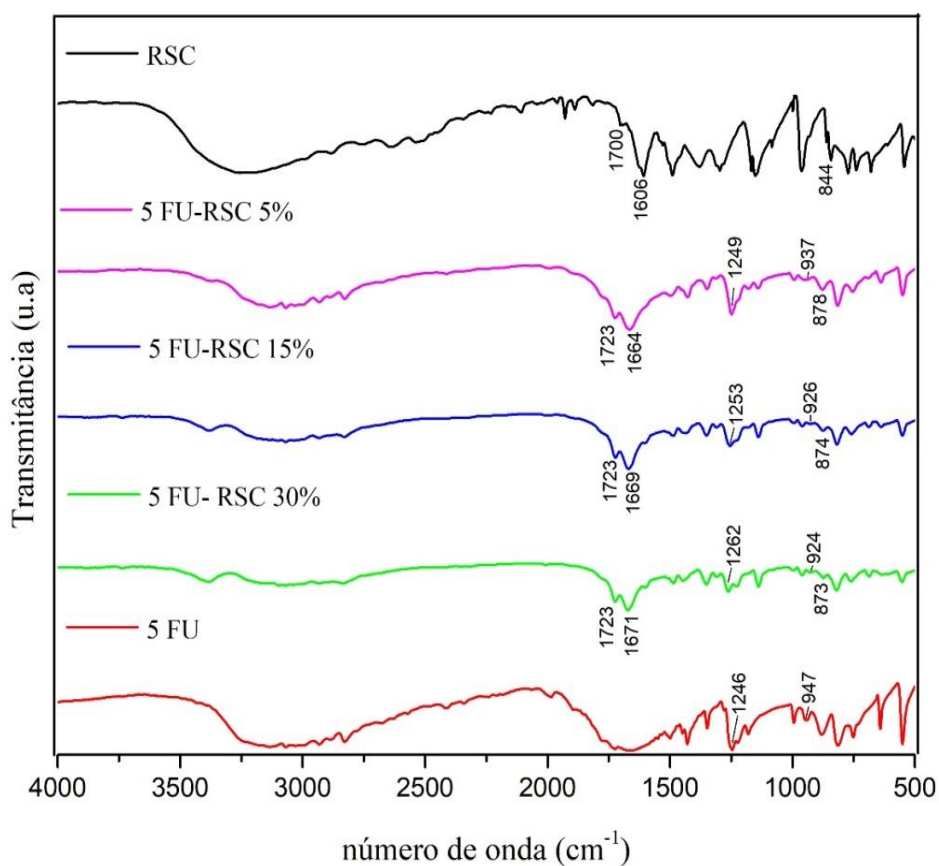
Fonte: Autor, 2022.

Com o objetivo de verificar possíveis interações entre o 5-FU e a resorcina nas associações, foi conduzido estudos por meio da técnica de FTIR. Na Figura 9 é apresentada os espectros de FTIR de 5-FU, RSC e suas respectivas associações. Assim, observa-se que a banda 1246 cm^{-1} , a qual refere à ligação C-F (GARCIA *et al*,2017) no fármaco 5-FU, é deslocada para maiores frequências em todas as associações, apresentando-se no 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15% e 5-FU-RSC 30% em 1249 , 1253 e 1262 cm^{-1} , respectivamente. Evento análogo também foi evidenciado para a banda localizada em 947 cm^{-1} no 5-FU, a qual é correspondente à vibração N-H (NASCIMENTO *et al*,2019), sendo deslocada para menores frequências nas formulações estudadas, alcançando valores de 937 , 926 e 924 cm^{-1} nas associações de 5-FU-RSC contendo 5%, 15% e 30% de resorcina, respectivamente.

Por outro lado, analisando as bandas características para o fármaco resorcina, é observado que a banda em 1700 cm^{-1} assignada à ligação C=O (GHASEMIZADEH *et*

al,2023; KHANAL, *et al*,2020), sofre um deslocamento para 1723 cm^{-1} em todas as associações. Similarmente, a banda localizada em 1606 cm^{-1} referente à ligação C-C, também apresentou deslocamento nas associações 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15% e 5-FU-RSC 30% para 1664 , 1669 e 1671 cm^{-1} , respectivamente; enquanto a banda 844 cm^{-1} , respectiva à ligação C-H (aromático) (PAIVA *et al*,2015), também apresentou um deslocamento para maiores números de onda de aproximadamente 30 cm^{-1} em todas as formulações estudadas: 878 cm^{-1} para 5-FU-RSC 5%, 874 cm^{-1} 5-FU-RSC 15% e 873 cm^{-1} para 5-FU-RSC 30%. Todos esses deslocamentos associados indicam que diferentes grupos funcionais estão fortemente envolvidos em interações entre os fármacos nas associações sintetizadas.

Figura 9. Espectros de infravermelho das associações RSC, 5-FU-RSC 5%, 5-FU-RSC 15%, 5-FU-RSC 30% e 5-FU.

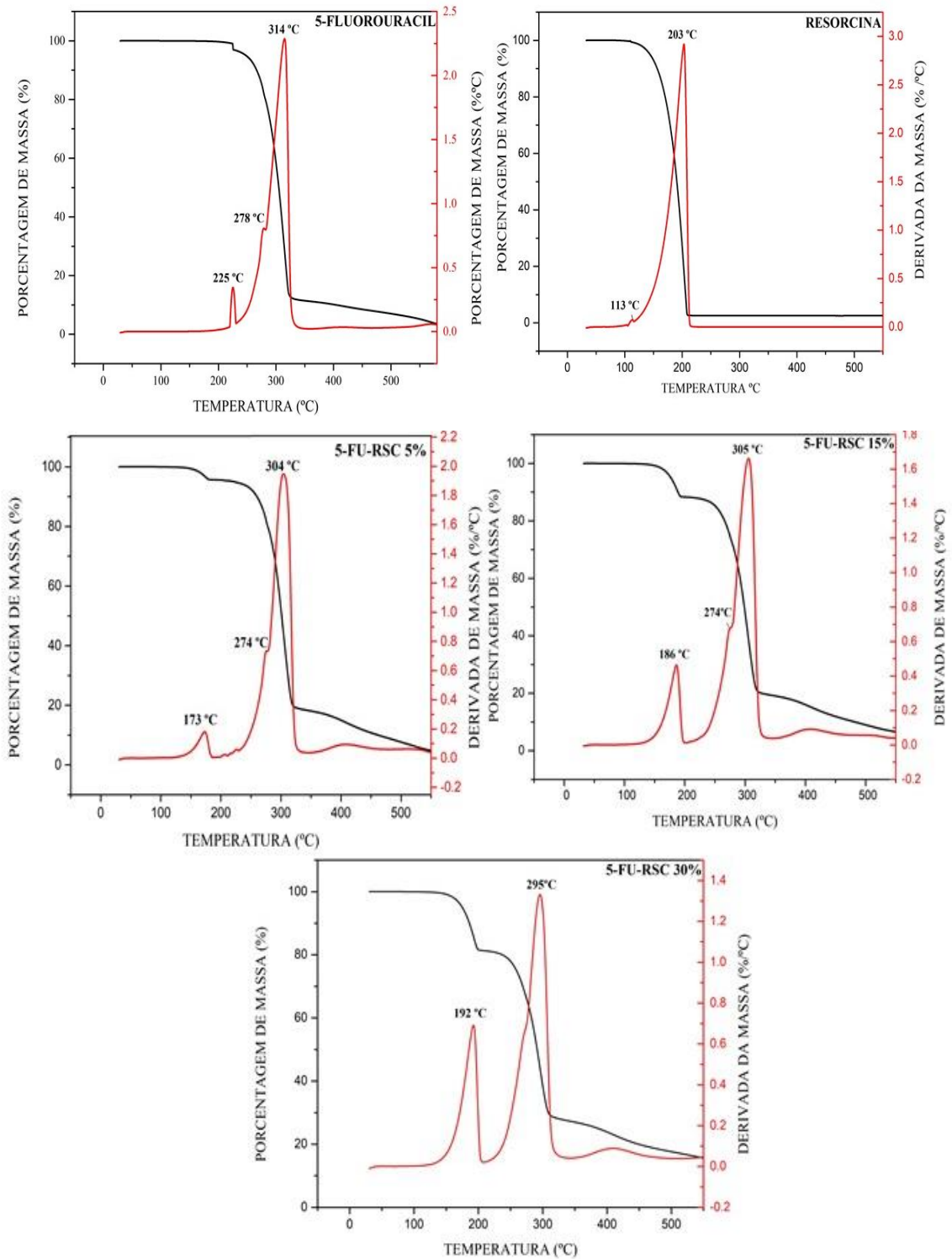


Fonte: Autor,2022

O comportamento térmico das associações foi investigado por meio da técnica de TG-DTG em comparação aos fármacos de partida e estão apresentados na figura 10. A

resorcina possui apenas duas etapas para a sua completa degradação, sendo a primeira em torno de 113°C e a segunda centralizada em 203,1 °C, sendo registrada na curva de TG uma perda de massa de 1,03% e 96,37%, respectivamente de acordo com a figura 10 a. Todas as associações sintetizadas apresentam-se estáveis até aproximadamente 250 °C (Figura 10 c,d e). No entanto, observa-se que os eventos de perda de massa 5-FU são mais acentuados nas associações em comparação ao fármaco puro, onde a temperatura de degradação do quimioterápico diminui com o aumento de resorcina na formulação, apresentando uma diferença de até aproximadamente 20 °C na associação contendo 30 % de resorcina (5-FU-RSC 30%).

Figura 10. Curvas de DTG dos fármacos isolados e das associações



Fonte: Autor, 2022

As mudanças nas temperaturas de degradação podem sugerir interações entre os fármacos, causando mudanças nas suas propriedades físico-químicas. Na tabela 2 é sumarizada os principais eventos térmicos para as associações estudadas.

Tabela 2. Fármacos e formulações, % de massa perdida e temperatura dos eventos.

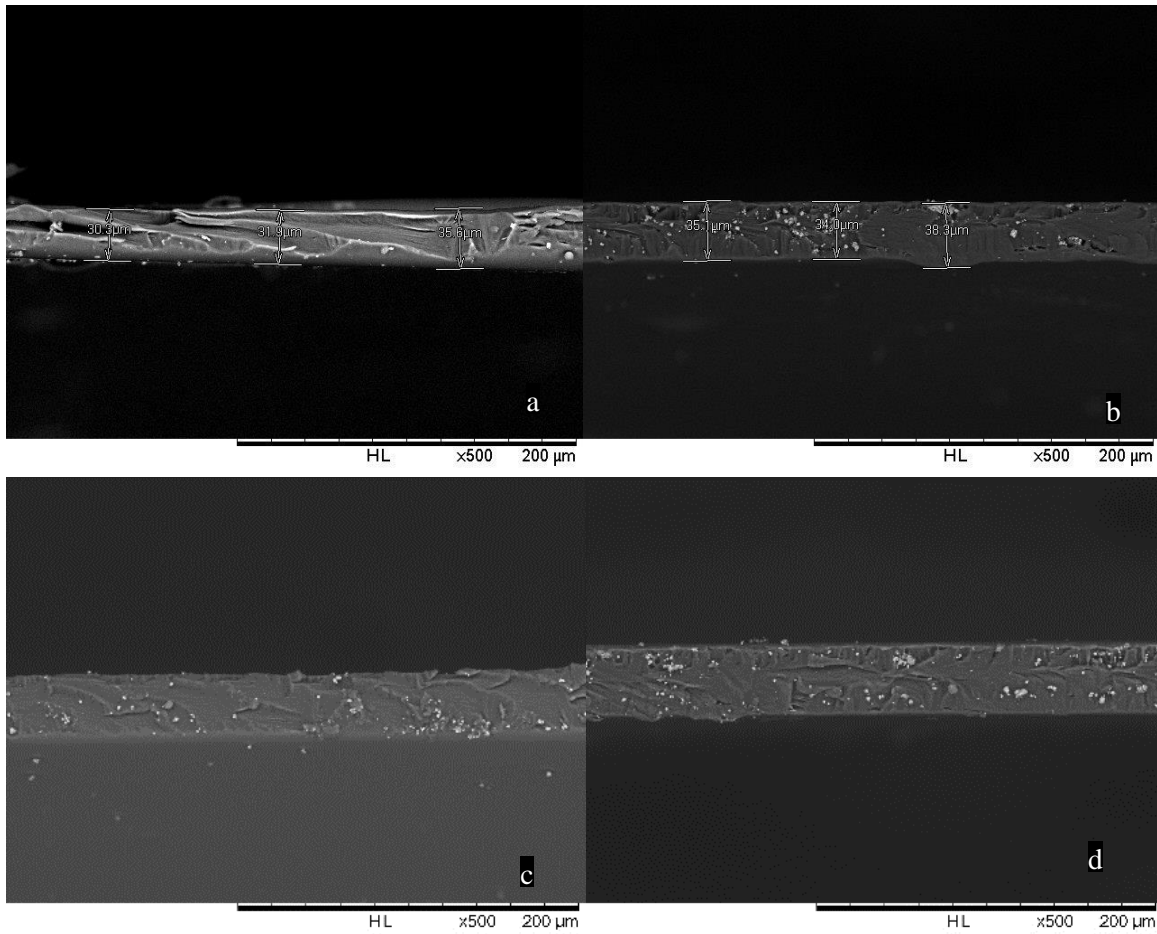
FÁRMACO/ FORMULAÇÃO	FAIXA DE TEMPERATURA (°C)	PERDA DE MASSA (%)	TEMPERATURA DO EVENTO (°C)	RESÍDUO EM 400°C (%)
5-FU	273 – 283	6,43	278	0,34
	283 – 337	67,0	314	
5-FU-RSC 5%	273 – 278	16,27	274	0,09
	278 – 331	60,95	304	
5-FU-RSC 15%	272 – 278	5,48	274	0,09
	278 – 332	51,14	305	
5-FU-RSC 30%	113 – 207	5,27	192	0,08
	207 – 329	37,91	295	
RSC	103 – 116	1,03	113	5,10
	116 -218	96,37	203	

Fonte: Autor,2023.

5.2 Caracterização dos filmes biopoliméricos que incorporam a associação 5-FU-RSC

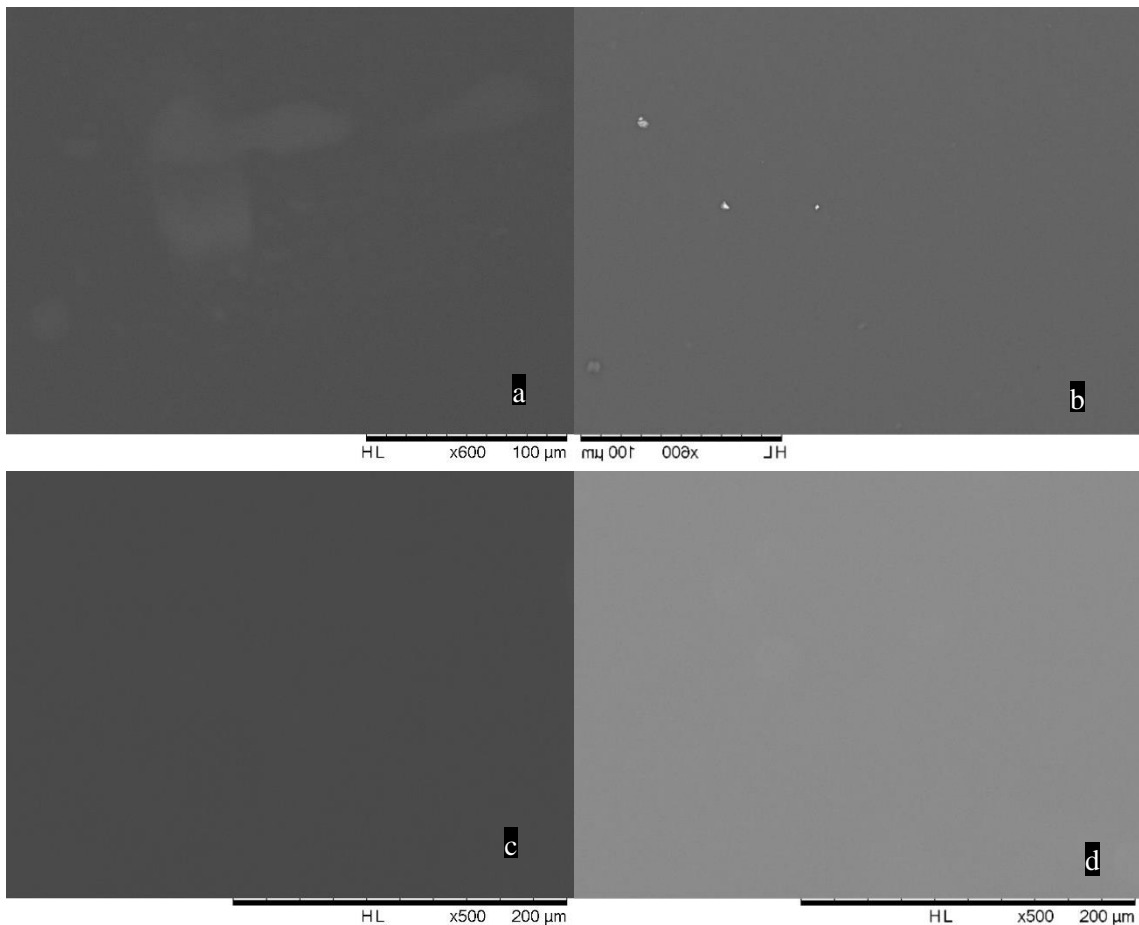
Os filmes poliméricos foram produzidos a partir de uma solução à base gelatina à 2% e quitosana à 1% para serem empregados como veículos para a associação preparada previamente, obtendo-se filmes finos e homogêneos. Imagens de MEV revelaram uma microestrutura muito parecida entre si, apresentando uma espessura média de aproximadamente de 32,6 µm, onde observa-se pelo corte transversal de todas as amostras na Figura 11. De uma forma geral, todas as amostras revelaram uma superfície homogênea, sem rachaduras e rugosidades, tal como apresentado na Figura 12.

Figura 11. Corte transversal dos Filme Q+G (a), Q+G -5-FU-RSC 5%(b), Q+G 5-FU-RSC 15% (c) e Q+G -5-FU-RSC 30% (d).



Fonte: Autor,2023

Figura 12. Superfície dos Filmes Q+G (a), Q+G -5-FU-RSC 5%(b), Q+G 5-FU-RSC 15% (c) e Q+G -5-FU-RSC 30% (d).



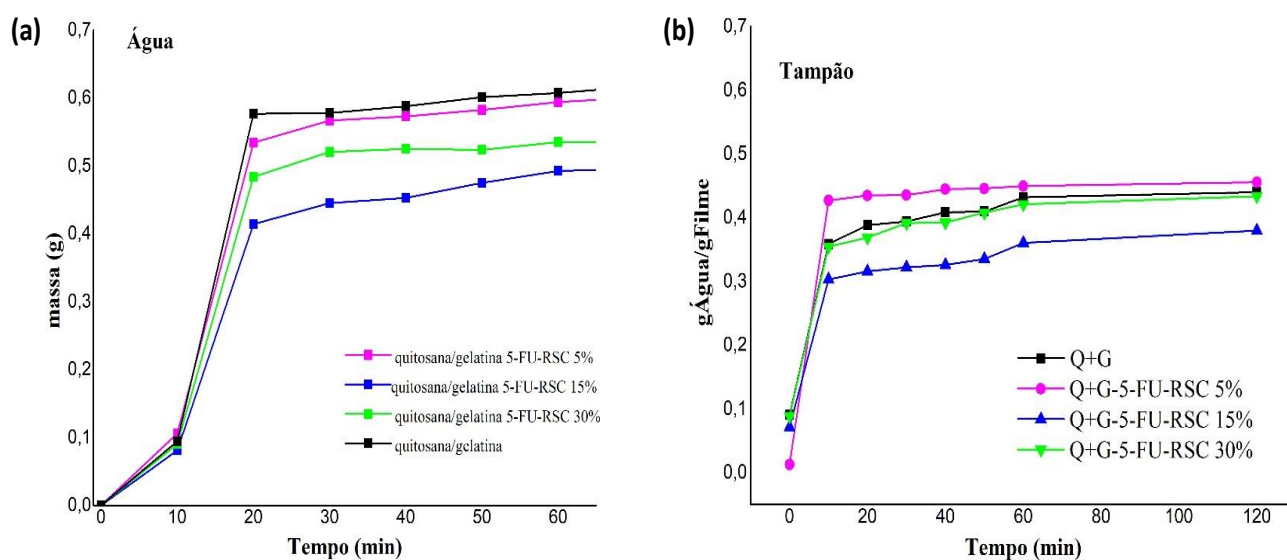
Fonte: Autor, 2023

O teste de absorção em água bidestilada (pH 5,5) e em tampão (pH 7,0), este último simulando exsudatos de ferida da pele, ajudam a definir a tolerância do filme no meio estudado. A absorção do meio pode influenciar a propriedade de barreira ao vapor de água dos filmes, além de fornecer informações sobre a capacidade de retenção de líquidos a partir da imersão no filme.

Conforme apresentado na Figura 13, independente do meio estudado, seja água pura (Figura 13a), ou meio tamponado (Figura 13b) observa-se um aumento gradativo na massa dos filmes, onde na amostra que possui a associação contendo 15% de resorcina absorve uma quantidade de água menor, tanto em meio aquoso quanto em meio tamponado. comparada às demais amostras. Já as medidas realizadas em tampão, observa-se que todos

os filmes absorvem uma quantidade de água menor que as amostras na água, sendo que o filme contendo 5% de resorcina (Q+G – 5-FU-RSC 5%) consegue absorver uma quantidade de água em meio tamponado maior que as demais amostras. Contudo, em pH neutro, 7,0, a absorção de água pelos filmes é menor, já que em pH 5,5 os filmes absorvem mais a água.

Figura 13. Teste de absorção de água em (a) água bidestilada (pH 5,5) e em (b) tampão pH 7,0.

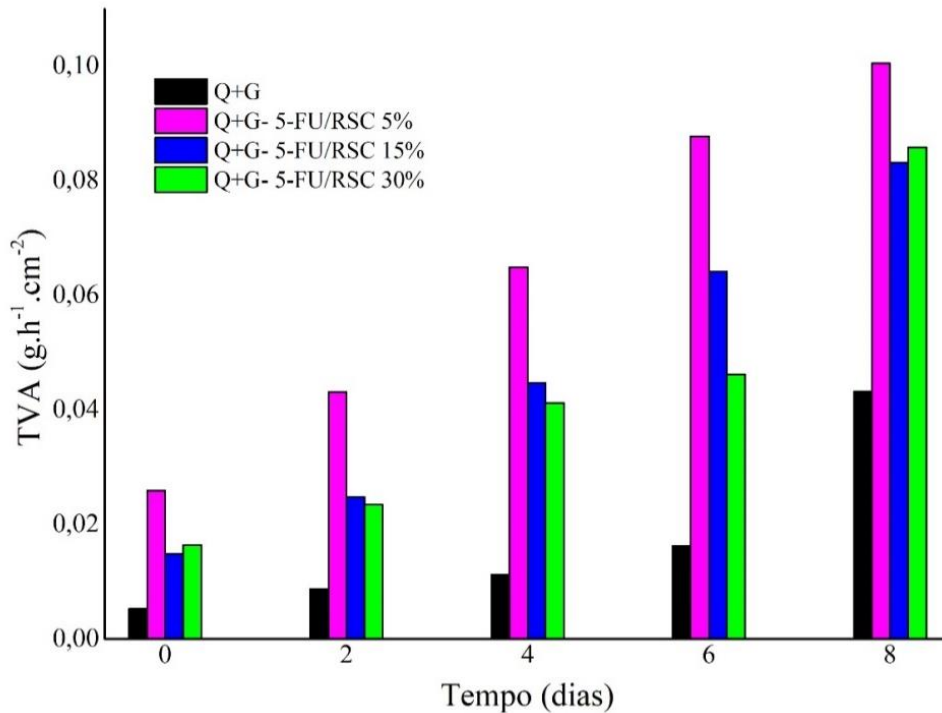


Fonte: Autor, 2023

A taxa de transmissão de vapor de água (TVA) é uma importante análise para filmes com vistas à sua aplicação em biomedicina, já que é uma propriedade importante para a confecção de curativos, pois garante a troca de vapores entre o meio interno (lesão) e o externo, garantindo que a ferida não fique totalmente selada com o uso do curativo, proporcionando um ambiente em melhores condições para a cicatrização. De acordo com o gráfico de TVA apresentado na Figura 14, observa-se que todos os filmes possuem um aumento gradativo de massa, onde o filme que possui a associação 5-FU/RSC5% apresentou maiores valores de TVA. No entanto, evidencia-se que comparado as amostras analisadas, o filme Q+G 5-FU-RSC 15% apresenta um aumento quase que linear de TVA, o que indica que essa amostra de filme apresenta um ganho de massa similar no intervalo de cada 2 dias durante os 8 dias de ensaio. Destaca-se que alguns filmes, como o branco

(Q+G) e aquele que contém a associação 5-FU-RSC 30% (Q+G 5-FU-RSC 30%), apresentam grande aumento de transmissão, principalmente após 6 dias de teste.

Figura 14. Taxa de TVA dos filmes poliméricos com as associações.



Fonte: Autor,2023

O teste de estabilidade (S) é muito útil para verificar a integridade física do filme em meios aquosos. No presente estudo, este ensaio foi realizado em água bidestilada e tampão pH 7,0, onde os resultados são sumarizados na Tabela 3. A partir dos dados coletados, pode-se observar que os filmes contendo as associações possuem uma maior estabilidade em relação ao filme branco somente com os polímeros tanto no tampão pH 7,0 quanto em meio aquoso. Porém os valores de estabilidade em tampão dos filmes, de uma forma geral, são inferiores aos valores de estabilidade em água, provavelmente devido a força iônica do meio. Porém, os valores da estabilidade dos filmes com as formulações em água aumentam de acordo com o aumento de associação no filme, variando de 80,6% de estabilidade no filme de controle, a 90,9 % de estabilidade no filme Q+G 5-FU-RSC 15%. Já no meio tamponado, todos os filmes contendo as associações são mais estáveis que o filme branco.

Tabela 3. Estabilidade dos filmes.

AMOSTRAS	MEIO	S % (estabilidade)
Q+G- 5-FU-RSC 5%	Água	90,64
	Tampão	58,78
Q+G- 5-FU-RSC 15%	Água	90,96
	Tampão	59,90
Q+G- 5-FU-RSC 30%	Água	89,71
	Tampão	67,58
Q+G	Água	80,61
	Tampão	53,15

Fonte: Autor, 2023

As propriedades mecânicas dos filmes foram analisadas por teste mecânico pelo método de tração, obtendo-se os dados de módulo de Young (Y) e alongação de ruptura (E), os quais são apresentados na Tabela 4. Ainda que todos os filmes sintetizados apresentaram ótimos valores de Young para aplicações tópicas (KOZLOWSKA *et al*,2020), de acordo com os dados da Tabela 3, observa-se uma diminuição gradativa nos valores do módulo de Young (Y) com o aumento da concentração de resorcina incorporada nos filmes, apresentando maiores valores de Young para o filme de Quitosana-Gelatina contendo 5-FU-RSC 5% (7,36 GPa), em relação aos filmes com associações. Similarmente, a alongação a ruptura dos filmes sintetizados também foi sensível à presença de resorcina na formulação, apresentando para os filmes que incorporam a associação com menor porcentagem de resorcina (Quitosana-Gelatina -5-FU-RSC 5% e Quitosana-Gelatina 5-FU-RSC 15 %) maiores valores de alongação a ruptura, alcançando valores de 1.78 e 1.54 %, frente aos 1.04 e 1.51 % dos filmes análogos preparados com 5-FU-RSC 30% ou Quitosana-Gelatina pura (filme controle). Quanto menor o valor do módulo de Young, uma tensão menor é depositada para a ruptura deste filme, indicando que estes filmes possuem uma resistência pequena (MURALI *et al*,2019), que é o caso do filme contendo maior concentração de resorcina na formulação (5-FU-RSC 30%). Estes dados sugerem que a composição da associação incorporada, jogando um papel importante nas propriedades mecânicas dos filmes, sugerindo uma maior elasticidade dos materiais que possuem menor concentração de resorcina na formulação.

Destaca-se que não foi possível realizar o teste mecânico para os filmes de Quitosana-Gelatina contendo somente 5-FU ou RSC separadamente, uma vez que ambos os filmes são muito frágeis e quebradiços a ponto de quebrar-se ao ser tocado; durante a secagem destes filmes pode-se notar algumas rachaduras, além de ser possível ver a olho nu, o fármaco em forma de pequenos aglomerados de cristais no filme. Neste contexto, estes feitos indicam que a incorporação de ambos os fármacos na forma de associação nos filmes leva a formação de um material resistente, não quebradiço, permitindo o seu manuseio e melhores propriedades mecânicas comparadas aos filmes análogos preparados com a partir dos fármacos puros.

Tabela 4. Propriedades mecânicas dos filmes.

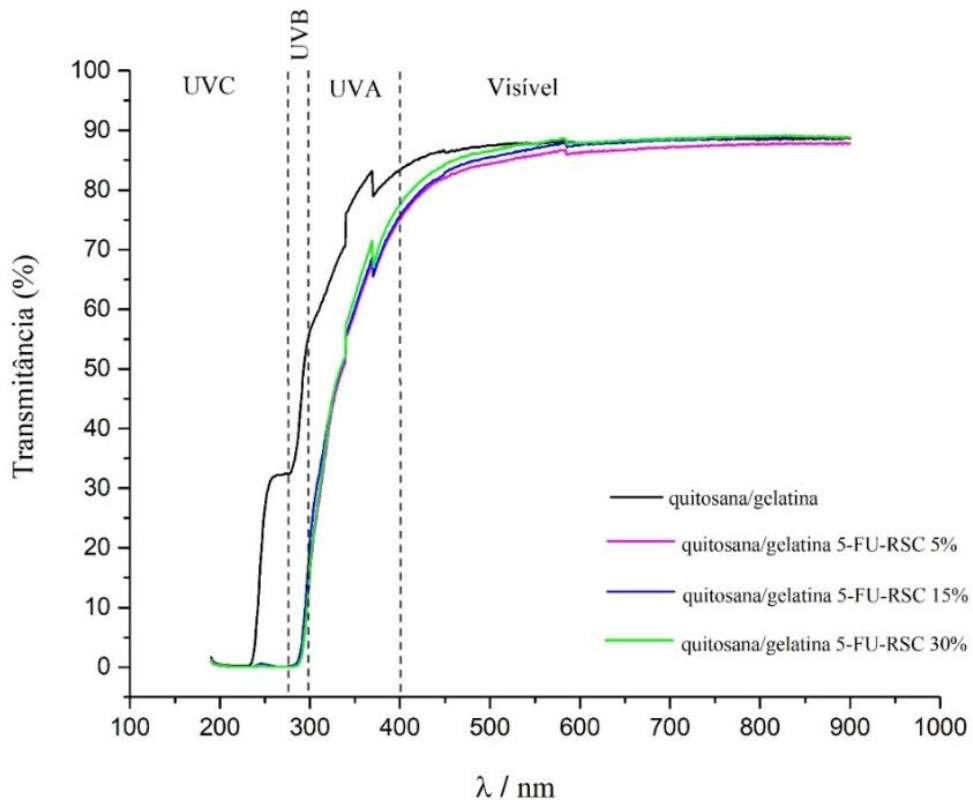
Filme	Y (GPa)	E (%)
Q+G (controle)	8,56	1,51
Q+G- 5-FU-RSC 5%	7,36	1,78
Q+G-5-FU-RSC 15%	6,52	1,54
Q+G-5-FU-RSC 30%	5,62	1,04

Fonte: Autor, 2023.

O teste de transparência é importante para avaliar a opacidade dos filmes, ou seja, a avaliação do aumento ou diminuição da transparência do filme que indica o bloqueio ou não da luz, e a visualização da ferida pelo paciente em tratamentos de pele. A imagem digital dos filmes é apresentada na Figura 15, onde observa-se uma alta transparência dos mesmos. No entanto, para quantificar esta transparência dos filmes estudados observou-se o espectro nas regiões ultravioleta e visível em um intervalo de comprimento de onda 190-800 nm. A transmitância ou a transmissão de luz dos filmes se resume na quantidade de luz incidente emitida pelo material (JUNIOR,2009). Observa-se, de acordo com o gráfico de transmitância que todos os filmes são transparentes na luz visível apresentando aproximadamente 90% de transmitância. No entanto, na região ultravioleta, os filmes com associações diminuem a transmissão de luz UVA em comparação ao filme controle (quitosana-gelatina), ao mesmo tempo em que são capazes de bloquear em sua totalidade a luz UVB e UVC, indicando ser eficazes na fotoproteção da pele. Assim, os filmes

produzidos são altamente transparentes na região visível, porém protegem contra luz UV, tornando em um material interessante e seguro para acompanhamento da evolução da ferida durante o processo de tratamento do local afetado pelo câncer não-melanoma.

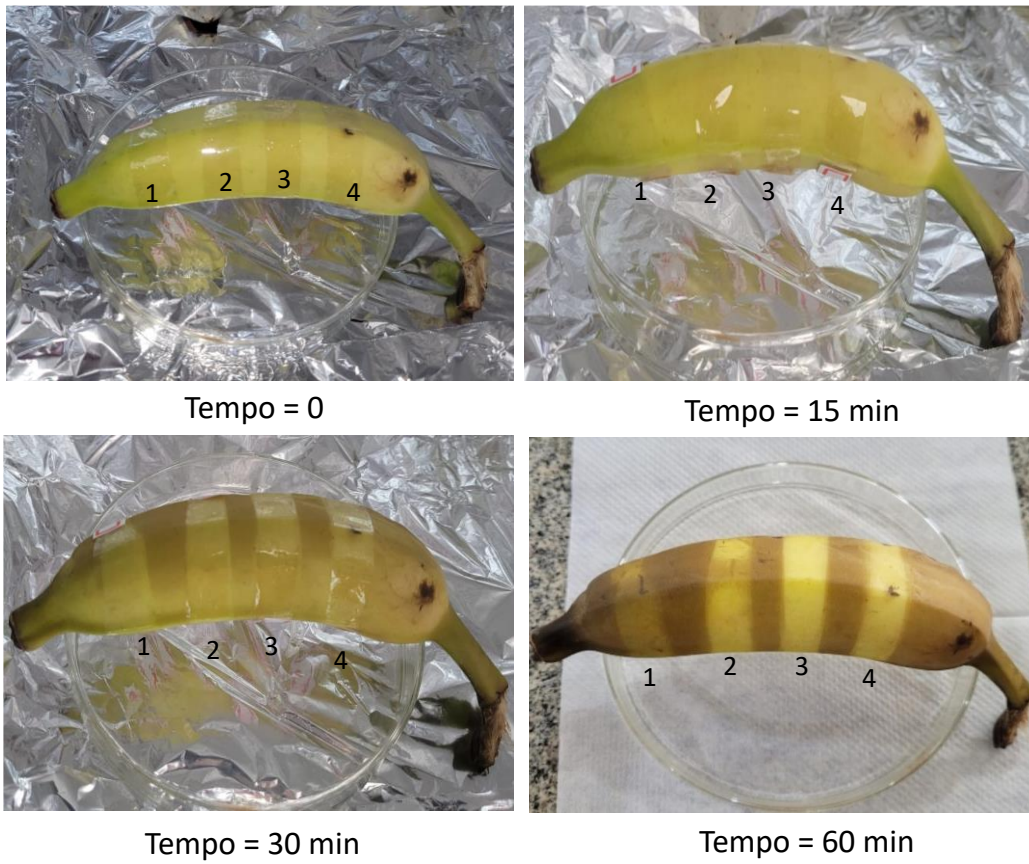
Figura 15. Medidas de transmitância no comprimento de onda 200 a 800 nm dos filmes.



Fonte: Autor,2023.

O teste de proteção a luz UV, foi realizado utilizando os filmes biopoliméricos que foram dispostos por concentração de associação, Q+G, Q+G -5-FU-RSC 5%, Q+G 5-FU-RSC 15% e Q+G -5-FU-RSC 30% em amostras de banana. Através da Figura 16, é possível observar que a parte de banana protegida pelo filme controle (amostra 1), não conseguiu bloquear a luz depois de 60 min de ensaio, mostrando o enegrecimento da fruta ao final do experimento. Por outro lado, as amostras contendo as associações foram satisfatórias, mostrando que durante todo o teste a banana não sofreu “queimaduras” oriundas da luz UV. Dentre todas as amostras com associações, evidencia-se que a amostra que possui Q+G-5-FU-RSC 15% na sua composição (amostra 3, Figura 16), revela uma proteção superior comparada aos filmes do grupo, resultando em uma preservação natural da fruta após 60 min de ensaio.

Figura 16. Teste de bloqueio de luz UV em função do tempo por filmes bioplíméricos contendo as associações: (1) Q+G (controle), (2) Q+G- 5-FU-RSC 5%, (3) Q+G-5-FU-RSC 15% e (4) Q+G-5-FU-RSC 30%.



Fonte: Autor,2023.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho obteve-se associações à base do 5-FU e RSC com sucesso. As caracterizações mostraram que estes fármacos conseguiram se associar de maneira forte, como confirmou a técnica do IFTIR, ao mostrar as bandas principais de cada fármaco sendo deslocadas nas associações.

A técnica de Termogravimetria confirmou também que estas associações obtiveram melhorias térmicas da RSC na presença do 5-FU, além de demonstrar que os resíduos nas associações são bem menores que os resíduos nos fármacos isolados.

Observou-se uma clara e significativa mudança no perfil de ambos os fármacos após a associação, como mostra a técnica de DRX, que também apresentou um aumento de cristalinidade com o aumento da concentração de resorcina na associação, principalmente na reflexão de 27,8.

Os filmes à base de quitosana e gelatina foram produzidos com êxito para serem carreadores destas associações. No MEV, constatou-se que as amostras poliméricas carregadas de associação são homogêneas, densas e uniformes, com espessura média de 32,6 μm . Constatou-se também, através do TVA, que estes filmes permitem a transmissão de vapores de água, propriedade esta de grande relevância para o tratamento de feridas. As amostras de filmes também mostraram um perfil de absorção de água sendo este um aumento gradativo na massa dos filmes, onde na amostra que possui a associação contendo 15% de resorcina absorve uma quantidade de água menor, comparada às demais amostras.

No teste mecânico, pode-se notar que os filmes a incorporação de ambos os fármacos na forma de associação nos filmes levam a formação de um material resistente, não quebradiço, permitindo o seu manuseio e melhores propriedades mecânicas. Adicionalmente, os filmes mostram-se transparentes a olho nu, porém através de medidas de transmitância por meio da técnica de UV revelou que tais filmes possuem transmissão reduzida na região do UV. Testes de proteção à luz UV, aplicando amostra de banana, demonstraram que os filmes biopoliméricos que contém a associação foram capazes de bloquear satisfatoriamente a luz UV evitando o enegrecimento da fruta, ou seja, tais filmes são capazes de bloquear a luz UV.

REFERÊNCIAS

AMIT, K. CHOWDHURY, P. P. CHATTAPADHYAY, S. Simultaneous Quantification of Dexpanthenol and Resorcinol from Hair Care Formulation Using Liquid Chromatography: Method Development and Validation. Hindawi Publishing Corporation Scientifica Volume 2016, Article ID 1537952, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1537952>.

BARBAS, R.; FONT-BARDIA, M.; PROHENS, R. Polimorfismo do sildenafil: Um novo dessolvato metaestável. *Cristal. Crescimento Des.* **2018**, *18*, 7618–7627.

BARBAS, R.; KUMAR, V.; VALLCORBA, O.; PROHENS, R.; FRONTERA, A. Sildenafil-resorcinol cocristal: estrutura XRPD e cálculos DFT. *Cristais* **2020**, *10*, 1126.

BELHACHEMI, B., MAKHLOUF, H. & BELHACHEMI, M.H. Determination and Correlation of Solubilities of Benzoic Acid, Salicylic Acid, Resorcinol and Hydroquinone in Water and in 1-Octanol at Temperatures from 297.25 K to 334.45 K. *Int J Thermophys* **42**, 1 (2021). <https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s10765-020-02750-4>.

BERNAL-BALLEN, A.; LÓPEZ-GARCIA, J.; MERCHAN-MERCHAN, M.-A.; LEHOCKY, M. Síntese e Caracterização de um Sistema Polimérico Bioartificial com Potencial Atividade Antibacteriana: Quitosana-Álcool Polivinílico-Ampicilina. *Molecules* **2018**, *23*, 3109.

BHARDWAJ, P., DILBAGHI, N. Pharmaceutical Nanoarchitectonics: Molecular Pharmaceutics and Smart Delivery of β -Caryophyllene Constellated 5-FU Nanoinvasomes for Skin Cancer Therapy. *BioNanoSci.* **12**, 1329–1340 (2022). <https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s12668-022-01036-3>

BONILLA, J. SOBRAL, P.J.A. Investigation of the physicochemical, antimicrobial and antioxidant properties of gelatin-chitosan edible film mixed with plant ethanolic extracts. *Food Biosci.*, 16 (2016), pp. 17-25, 10.1016/j.fbio.2016.07.003.

BONILLA, M. VARGAS, L. ATARÉS, A. CHIRALT. Effect of chitosan essential oil films on the storage-keeping quality of pork meat products. *Food Bioprocess Technology*, 7 (2014), pp. 2443-2450

BUDACH, V., BECKER, ET., BOEHMER, D. *et al.* Radioterapia acelerada hiperfracionada concomitante com 5-FU e cisplatina uma vez por semana em câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. *Strahlenther Onkol* **190**, 250-255 (2014). <https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00066-013-0481-4>

BUHRMANN, C.; YAZDI, M.; POPPER, B.; SHAYAN, P.; GOEL, A.; AGGARWAL, B.B.; SHAKIBAEI, M. Resveratrol Chemosensitizes TNF- β -Induced Survival of 5-FU-Treated Colorectal Cancer Cells. *Nutrients* **2018**, *10*, 888. <https://doi.org/10.3390/nu10070888>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Câncer de pele. Instituto Nacional do Câncer. Brasília, DF, 2023. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-nao-melanoma>. Acesso em : 14 ago. 2023.

CAILLOL, S. Edição Especial “Polímeros Naturais e Biopolímeros II”. *Molecules* **2021** , 26 , 112. <https://doi.org/10.3390/molecules26010112>

CHEN J, SHAO R, LI L, XU ZP, GU W. Inibição efetiva do crescimento de células de câncer de cólon com hidróxido duplo de camada MgAl (LDH) carregado com 5-FU e inibidor duplo de PI3K/mTOR BEZ-235 através de vias apoptóticas. *Int J Nanomedicina* . 2014;9(1):3403-3411 <https://doi.org/10.2147/IJN.S61633>.

CORTEZ-VEGA, W. R.; BAGATINI, D. C.; SOUZA, J. T. A.; PRENTICE, C. Biofilmes nanocompósitos obtidos de isolado proteico de corvina (*Micropogonias furnieri*) e Montmorilonita: **Avaliação das propriedades físicas, mecânicas e de barreira**. *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 16, n. 2, p. 90-98, 2013.

CHIAOPRAKOBKIJ, N.; SUWANMAJO, T.; SANCHAVANAKIT, N.; PHISALAPHONG, M. Celulose/alginato/gelatina bacteriana carregada com curcumina como um filme composto de biopolímero multifuncional. *Molecules* **2020** , 25 , 3800.

CHIONH, F. *et al.* Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 7, 2017.

COELHO, E. S. Produção e caracterização de um novo polímero conjugado obtido a partir de resorcinol biformalado e norbixina. Dissertação de Mestrado. TERESINA, 2019.

DAVIS, J.; MCLISTER, A. **Smart Bandage Technology: Design and Application**. Elsevier Inc., 2016.

DUAN, C.; LIU, W.; TAO, Y.; LIANG, F.; CHEN, Y.; XIAO, X.; ZHANG, G.; CHEN, Y.; HAO, C. Dois novos cocristais Palbociclib-Resorcinol e Palbociclib-Orcinol com maior solubilidade e taxa de dissolução. *Pharmaceutics* **2022** , 14 , 23. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010023>.

E. PRETEL , JL ARIAS , L. CABEZA , C. MELGUIZO , J. PRADOS , M. MALLAND RICH , J. SUNER , B. Clares. Desenvolvimento de nanoplateformas biomédicas de 5-fluorouracil para quimioterapia de câncer de cólon: influência de parâmetros de processo e formulação. *Int. J. Pharm.* , 530 (2017) , pp. 155 – 164.

ELE, J., XIE, G., TONG, J. *et al.* A superexpressão do MicroRNA-122 torna a sensibilizar as células de câncer de cólon resistentes a 5-FU a 5-FU por meio da inibição de PKM2 in vitro e in vivo. *Cell Biochem Biophys* **70** , 1343–1350 (2014). <https://doi.org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s12013-014-0062-x>.

El GHISSASSI, F. *et al.* A review of human carcinogens-- part D: radiation. *Lancet Oncol*, v.10, n. 8, p. 751-752, 2009.

ESTACA, J. G. A LACEY,. L. CABALLERO, L. MONTERO, G. P. Biodegradable gelatin–chitosan films incorporated with essential oils as antimicrobial agents for fish

preservation. *Food Microbiology*. Volume 27, Issue 7, 2010. Pages 889-896. ISSN 0740-0020. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.05.012>.

FONTES, C. DE S., VARGAS, T. C. M., DE CARVALHO, A. F., SILVA, L. M., CADE, B. V., MEDEIROS, F. M. C., AZEVEDO, O. DE A., COSTA, A. V., & DE QUEIROZ, V. T. (2017). PRODUÇÃO DE QUITOSANA A PARTIR DA QUITINA EXTRAÍDA DE RESÍDUOS DE CRUSTÁCEOS. *Revista Univap*, 22(40), 497. <https://doi.org/10.18066/revistaunivap.v22i40.1094>.

FREEMAN, K. *et al.* Fluorouracil plasma monitoring: Systematic review and economic evaluation of the My5-FU assay for guiding dose adjustment in patients receiving fluorouracil chemotherapy by continuous infusion. *Health Technology Assessment*, v. 19, n. 91, 2015.

FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, v. 124, n. 6, p. 869-71, jun. 1988.

FU, J., XU, Y., YANG, Y. *et al.* . A aspirina suprime a quimiorresistência e aumenta a atividade antitumoral do 5-Fu no câncer colorretal resistente ao 5-Fu, abolindo a ativação de NF- κ B induzida por 5-Fu. *Sci Rep* **9**, 16937 (2019). <https://doi.org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41598-019-53276-1>.

GARCIA, D. N. V. VAZQUEZ, N. A. R. KALLA, J. Structural analysis of adsorption processes of 5-FU and imiquimod on hydrogels using AMBER/PM3 hybrid model. 1Instituto Tecnológico de Aguascalientes. Av. Adolfo López Mateos #1801 Ote., Fracc. Bona Gens, 20256 Aguascalientes, Ags., México. 2Program management Department-NVLP. 9633 Hampshire S, ZC 55437. Eden Prairie MN, USA.2017.

GHASEMIZADEH, H. POURMADADI, M. YAZDIAN, F. RASHEDI, H. NAVAEI-NIGJEH, M. RAHDAR, A. DÍEZ-PASCUAL, A. M. Novel carboxymethyl cellulose-halloysite-polyethylene glycol nanocomposite for improved 5-FU delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 232, 2023, 123437, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123437>.

GHODE, P. JOBICHEN, C. RAMACHANDRAN, S. BIFANI, P. J. SIVARAMAN. Structural basis of mapping the spontaneous mutations with 5-fluorouracil in uracil phosphoribosyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Volume 467, Issue 3, 2015, Pages 577-582, ISSN 0006-291X, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.133>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X15306501>).

GOEBEL, C. DIEPGEN, T.L. KRASTEVA, M. “Avaliação de risco quantitativo para sensibilização da pele: consideração de uma abordagem simplificada para ingredientes de tintura de cabelo,” *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 64, nº. 3, pp. 459–465, 2012.

GÓMEZ-GUILLÉN, M.C. *et al.* Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: a review. *Food Hydrocolloids*. (2011).

GOMEZ-GUILLEN, M.C. IHL, M. BIFANI, V. SILVA, A. MONTERO, P. Edible films made from tuna-fish gelatin with antioxidant extracts of two different murta ecotypes leaves (*Ugni molinae* Turcz). *Food Hydrocolloids*, 21 (2007), pp. 1133-1143.

HANDALI, S. MOGHIMIPOUR, E. REZAEI M. SAREMY, S. DORKOOSH, F. A. Co-delivery of 5-fluorouracil and oxaliplatin in novel poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate acid)/poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for colon cancer therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019.

HABERT, A. C.; BORGES, C. P.; NÓBREGA, R. Processos de separação por membranas. Rio de Janeiro. E-pappers, p.180, 2006.

INCA. Instituto nacional do câncer. Câncer de pele não melanoma. 2022. Acessado em 10.06.2023 em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-nao-melanoma>.

INCA. Instituto nacional do câncer. Câncer de pele. 2023. Acessado em 18.08.2023. Disponível em < <https://www.inca.gov.br/assuntos/cancer-de-pele> >.

I. ALI, K. SALIM, M.A. RATHER, W.A. WANI, A. HAQUE. Advances in nano drugs for cancer chemotherapy. *Curr. Cancer Drug Targets*, 11 (2) (2011), pp. 135-146.

IANHEZ, M. PINTO, S.A. MIOT, H.A. BAGATIN, E.A randomized, open, controlled trial of tretinoin 0.05% cream vs. low dose oral isotretinoin for the treatment of field cancerization. *Int J Dermatol* 2019; 58(3):365-73. DOI: 10.1111/ijd.14363

IFTIKHAR, T. ASIF, M. AZIZ, A. ASHRAF, G. JUN, S. LI, G. LIU, H. Topical advances in nanomaterials based electrochemical sensors for resorcinol detection. 15 de julho de 2021. Disponível online em 16 de julho de 2021 2214-1588/© 2021 <https://doi.org/10.1016/j.teac.2021.e00138>.

JEŻEWSKA A, KONDEJ D. Resorcinol – determination method in the workplace air. *Medycyna Pracy*. 2022;73(2):135-142. doi:10.13075/mp.5893.01150.

JOSE, N., JOEL, A., SELVAKUMAR, R.J. *et al.* Diagnóstico e manejo da leucoencefalopatia aguda induzida por 5-fluorouracil (5-FU): lições aprendidas com uma série de casos de um único centro. *J Egito Natl Canc Inst* **34**, 22 (2022). <https://doi.org/10.1186/s43046-022-00117-4>.

JUNIOR, M. M. D. Caracterização de biofilmes obtidos a partir do amido de ervilha (*Pisum sativum*) associado à goma xantana e glicerol / Manoel Divino da Matta Junior. - - Piracicaba, 2009. 113 p. : il. Dissertação (Mestrado) - - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, 2009. Bibliografi
a.

KANATT, S.R. RAO, M.S. CHAWLA, S.P. SHARMA, A. Active chitosan-polyvinyl alcohol films with natural extracts. *Food Hydrocolloids*, 29 (2012), pp. 290-297.

KHABBAZ, B. SOLOUK, A. MIRZADEH, H. Adesivo nanofibroso de isolado de proteína de soja e álcool polivinílico para aplicações de cicatrização de feridas. ORIGINAL RESEARCH. Berlin,2019.

KHANAL, D. ZHANG, J. KE, W. HOLL, M. M. CHAN, B. BULK. H. Nanometer-Scale Infrared Spectroscopy of Pharmaceutical Dry Powder Aerosols. *Analytical Chemistry* **2020** 92 (12), 8323-8332. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c00729.

LACERDA, M. A. Quimioterapia e Anestesia. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 51, n. 3, p. 250–270, 2001. Apoud Silva, M. C., Buttow, N. Z. 5-FLUOROURACIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA. Arquivos do Mudi, v. 26, n. 2, p. 112-125, 2022.

KAWASHIMA, R.; FUJIMAKI, M.; IKENOUE, Y.; DANJO, K.; KOIZUMI, W.; ICHIKAWA, T. Influence of an elemental diet on 5-fluorouracil-induced morphological changes in the mouse salivary gland and colon. Support Care Cancer, 2015a.

KAWASHIMA, R.; Kawakami, F.; Maekawa, T.; Yamamoto, H.; Koizumi, W.; Ichikawa, T. Elemental diet moderates 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis through mucus barrier alteration. Cancer Chemother Pharmacol, v. 76, p. 269–277, 2015b.

KOBUCHI, S.; ITO, Y.; SAKAEDA, T. Population Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling of 5-Fluorouracil for Toxicities in Rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2016

KOUKOURAKIS, G. V., KOULOULIAS, V., KOUKOURAKIS, M.J., ZACHARIAS, G.A., ZABATIS, H., KOUVARIS, J. Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment: A review. *Molecules*. 2008;13(8):1897–922.

KOZLOWSKA J, TYLKOWSKI B, STACHOWIAK N, PRUS-WALENDZIAK W. Controlando a qualidade da barreira da pele através da aplicação de filmes poliméricos contendo microesferas com extrato vegetal encapsulado. *Processos* . 2020; 8(5):530. <https://doi.org/10.3390/pr8050530>.

LEE, K.C. WAMBIER, C.G. SOON, S.L. International Peeling Society. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):313-324.

LEMKE, T.L. WILLIAMS, D.A. ROCHE, V.F. ZITO, W.S. editors. Cancer and Chemotherapy. In: Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2013. p. 1199–265. 16.

LONGLEY, D. HARKIN, D. JOHNSTON, P. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):330–8. 15.

LI, L. LI, C. ZHOU, J. Effective sustained release of 5-FU-loaded PLGA implant for improving therapeutic index of 5-FU in colon tumor. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 550, Issues 1–2, 2018, Pages 380-387. ISSN 0378-5173. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.045>.

LIEW, L. READ, D. T. MARTIN, M. L. DELRIO, F. W. BRADLEY, P. E. BARBOSA, N. CHRISTENSON, T. GEANEY, J.T. Elastic-plastic properties of mesoscale

electrodeposited LIGA nickel alloy films: microscopy and mechanics. *Journal of Micromechanics and Microengineering*. Published 23 November 2020 •10.1088/1361-6439/abc0ff.

LUO, L., ZHANG, J., TANG, H. *et al.*. LncRNA *SNORD3A* sensibiliza especificamente as células de câncer de mama para 5-FU por esponja miR-185-5p para aumentar a expressão de UMPS. *Cell Death Dis* **11**, 329 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2557-2>.

LUCAS, R. *et al.* Solar Ultraviolet Radiation: Global Burden of Disease from Solar Ultraviolet Radiation. Geneva: World Health Organization, 2006.

MACAIRE, P. MORAWSKA, K. VINCENT, J. QUIPOURT, V. MARILIER, S. GHIRINGHELLI, F. BENGRINE-LEFEVRE, L. SCHMITT. A. Therapeutic drug monitoring as a tool to optimize 5-FU-based chemotherapy in gastrointestinal cancer patients older than 75 years. *European Journal of Cancer*, Volume 111, 2019, Pages 116-125. ISSN 0959-8049. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.102>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804919301418>)

MACARULLA MERCADÉ, T., CHEN, L.-T., LI, C.-P., SIVEKE, J. T., Cunningham, D., Bodoky, G., Wang-Gillam, A. (2020). *Liposomal Irinotecan + 5-FU/LV in Metastatic Pancreatic Cancer*. *Pancreas*, 49(1), 62–75. doi:10.1097/mpa.0000000000001455.

MALIK, J. *et al.* Characterization of Merbau Extractives as a Potential Wood Impregnating Material. *BioResources*, v. 11, n. Umezawa 2001, p. 7737–7753, 2016.

MANFREDINI, S. ROMAGNOLI, C. BALDISSEROTTO, A. VICENTINI, C. B. MARES, D. ANDREOTTI, E. VERTUANI, S. Antidermatophytic Action of Resorcinol Derivatives: Ultrastructural Evidence of the Activity of Phenylethyl Resorcinol against *Microsporum gypseum*. *Molecules* 2016, 21, 1306; doi:10.3390/molecules21101306.

MANO, E. B.; MENDES, L. C.; **Introdução a Polímeros**. 2ª Ed. Ver. E ampl. - São Paulo: Edgard Blucher, 2015.

MD MUSHTAQUE, FERNANDO AVECILLA, IRFAN AHMAD, AHMED M. ALHARBI, PARVEZ KHAN, SHAHZAIB AHAMAD, MD IMTAIYAZ HASSAN. 5-Fluorouracil (5-FU)-based Aza-Michael addition product: A selective carbonic anhydrase IX inhibitor. *Journal of Molecular Structure*, Volume 1231, 2021, 129977, ISSN 0022-2860. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129977>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286021001083>).

MIOLA, A.C. CASTILHO, M.A. SCHMITT, J.V. Contribution to characterization of the skin field cancerization activity: morphometric, chromatin texture, proliferation, and apoptosis aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94:698-703.

MIRANDA, J. A. L. *et al.* Protective effect of cashew gum on 5-fluorouracil-induced intestinal Mucositis. *Pharmaceuticals*, v. 12, n. 2, p. 1–17, 2019 a.

MIRANDA, J. A. L. TROXERRUTINA PREVINE ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR 5-FLUOROURACIL : PAPEL DA VIA CICLOOXIGENASE-2 / João Antônio Leal de Miranda. – 2019. 108 f. : il. color. Tese

(doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2019 b.

MOHAMED A. SAFWAT, G. M. SOLIMAN, D. S. MOHAMED A. A. Fluorouracil-Loaded Gold Nanoparticles for the Treatment of Skin Cancer: Development, *in Vitro* Characterization, and *in Vivo* Evaluation in a Mouse Skin Cancer Xenograft Model. *Molecular Pharmaceutics* **2018** 15 (6), 2194-2205. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00047.

MORAWSKA, K. *et al.* 5-FU therapeutic drug monitoring as a valuable option to reduce toxicity in patients with gastrointestinal cancer. *Oncotarget*, v. 9, n. 14, p. 11559–11571, 2018.

MURALI, S., KUMAR, S., KOH, J. *et al.* Bionanocompósitos de quitosana/gelatina/Ag@ZnO de base biológica: síntese e propriedades mecânicas e antibacterianas. *Celulose* **26**, 5347–5361 (2019). <https://doi.org.ez14.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s10570-019-02457-2>

NAGAHAMA, H. MAEDA, H. KASHIKI, T. JAYAKUMAR, R. FURUIKE, T. H. TAMURA CARBOHYDR. *Polym.*, 76 (2009), pp. 255-260.

NASCIMENTO, F. W. B. SILVA, H. E. B.; SOUSA, R. C. P.; SOUZA, O. S. Espectroscopia no Infravermelho FT-IR e Difractometria de Raios X Aplicada no Acompanhamento do Processo de Polimerização do Óleo de Andiroba. *Rev. Virtual Quim.*, 2019, 11 (3), 922-936. Data de publicação na Web: 12 de junho de 2019 <http://rvq.s bq.org.br>

N. B. FADIA, J. M. BLILEY, G. A. DIBERNARDO, D. J. CRAMMOND, B. K. SCHILLING, W. N. SIVAK, A. M. SPIESS, K. M. WASHINGTON, M. NIVETHAA, E.A.K. SIVASANKARI, J. BASKAR, S. MARTIN, C. A. SIVANANDHAM N. NARAYANA K. S. Enhanced inhibition of breast cancer by a dose reduced- dual anticancer drug loaded CMCS/Au nanocomposite. *Materials Letters*, 2022.

NGAMCHUEA, K. THARAT, BUNRAT, H. PUSSANA, S. S. Electrochemical oxidation of resorcinol: mechanistic insights from experimental and computational studies. *RSC Adv.* 2020, volume 10, 28454-28463. The Royal Society of Chemistry. Doi 10.1039/D0RA06111E. <http://dx.doi.org/10.1039/D0RA06111E>.

OLIVEIRA, E.S. Sensor eletroquímico à base de óxido de grafeno reduzido para análise simultânea de p-benzoquinona e resorcinol em amostras ambientais. Dissertação de mestrado (Mestrado em Química)- Universidade Federal do Maranhão- UFMA, São Luís, 2021.

ORTEGA-GÓMEZ, E. MARTÍN, M.M. BALLESTEROS, B. GARCÍA, E. SÁNCHEZ, J.A. PÉREZ, P. IBÁÑEZ, F. Solar photo-Fenton for water disinfection: An investigation of the competitive role of model organic matter for oxidative species. *Applied Catalysis B: Environmental*, Volumes 148–149, 2014, Pages 484-489, ISSN 0926-3373, <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.09.051>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926337313006164>)

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. Introduction to spectroscopy, 5 ed., 2015, Cengage Learning.

PEREDA, M. PONCE, A.G. MARCOVICH, N.E. RUSECKAITE, R.A. MARTUCCI, J.F. Chitosan-gelatin composites and bi-layer films with potential antimicrobial activity. Food Hydrocoll., 25 (2011), pp. 1372- 381, 10.1016/j.foodhyd.2011.01.001.

PINEDA-CASTILLO, S.; BERNAL-BALLÉN, A.; BERNAL-LÓPEZ, C.; SEGURA-PUELLO, H.; NIETO-MOSQUERA, D.; VILLAMIL-BALLESTEROS, A.; MUÑOZ-FORERO, D.; MUNSTER, L. Síntese e Caracterização de Andaimos de Poli(Álcool Vinílico)-Quitosana-Hidroxiapatita: Uma Alternativa Promissora para a Regeneração do Tecido Ósseo. *Molecules* **2018** , 23 , 2414.

PORRAS, S. P. YLINEN, M. H. K. TORNAEUS, J. TUOMI, T. SANTONEN, T. Environmental and occupational exposure to resorcinol in Finland, Toxicology Letters, Volume 298, 2018, Pages 125-133, ISSN 0378-4274, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.027>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427418301140>)

Química nova interativa. Quitosana: química básica. <https://qnint.sbgq.org.br/novo/index.php?hash=tema.103>. Acessado em <08.08.2023>

RODRIGUES, M. Á. V. MARANGON, C. A. MARTINS, V. C. PLEPIS, A. A. M. G. Chitosan/gelatin films with jatobá resin: Control of properties by vegetal resin inclusion and degree of acetylation modification. International Journal of Biological Macromolecules. Volume 182. 2021. Pages 1737-1745. ISSN 0141-8130. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.160>.

RODRIGUES, T. S. Polímeros naturais e sintéticos: uma abordagem das características a partir de uma transposição didática. MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO. Brasília – DF, 2012.

ROJAS, V. M. Extração e caracterização de gelatina de subprodutos suínos. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO. CAMPO MOURÃO, 2014.

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

S. XIE , J. ZHAO , B. ZHANG , Z. WANG , H. MA , C. YU , M. YU , L. LI , J. LI , ACS Appl. Mater. Interfaces 2015 , 7 , 17558 – 17564 .

SANTIS, C. E. LIN, C. C. MARIOTTO, A. B. SIEGEL, R. L. STEIN, K. KRAMER, J. L. ALTERI, R. ROBBINS, A. S. JEMAL, A. Cancer treatment and survivorship statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2014. [https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.3322/caac.21235](https://doi.org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.3322/caac.21235).

SCAIFE, J. KERR, D. Antimetabolites in cancer therapy. In: Missaidilis, Sotiris (The Open University U, editor. Anticancer Therapeutics. 1st ed. India: John Wiley & Sons; 2008. p. 91–109.

SILVA, T. G. ITATIANE. MESQUITA. JULIANA. HERNANDES. THAIS. TAKEUCHI, KATIUCHIA. (2022). Desenvolvimento de soluções filmogênicas para a produção de filmes biodegradáveis, comestíveis e com atividade antioxidante: Revisão Sistemática. Research, Society and Development. 11. e59511730139. 10.33448/rsd-v11i7.30139.

SOLEYMANI, T. LANOUE, J. RAHMAN, Z. A practical approach to chemical peels: a review of fundamentals and step-by-step algorithmic protocol for treatment. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(8):21-28.

ŠULEKOVÁ, M.; VÁHOVSKÁ, L.; HUDÁK, A.; ŽID, L.; ZELENÁK, V. (2019). A Study of 5-Fluorouracil Desorption from Mesoporous Silica by RP-UHPLC. *Molecules.* 24. 1317. 10.3390/molecules24071317.

SZTERNER, P. Solubilities in Water of Uracil and Its Halogenated Derivatives. *J. Chem. Eng. Data* **2008**, 53, 1738– 1744, DOI: 10.1021/je800029c.

VIJAYAKUMAR, S., MALAIKOZHUNDAN, B., PARTHASARATHY, A. *et al.* Potencial nanobiomédico de nanopartículas de prata revestidas com quitosana biopolímero com referência especial a material antibacteriano, antibiofilme, anticoagulante e curativo para feridas. *J Clust Sci* **31**, 355–366 (2020). <https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s10876-019-01649-x>

WANG, X. ZHOU, Y. WANG, Y. LIU, Y. WANG, Y. CHEN, D. FAN, Y. miR-149 contributes to resistance of 5-FU in gastric cancer via targeting TREM2 and regulating β -catenin pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* Volume 532, Issue 3. 2020, Pages 329-335. ISSN 0006-291X. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.135>.

WALDNER, H. T. LIAO, I. B. JAMES, D. M. MINTEER, C. TOMPKINS-RHOADES, A. R. COTTRILL, D. Y. KIM, R. SCHWEIZER, D. A. BOURNE, G. E. PANAGIS, M. A. SCHUSTERMAN, F. M. EGRO, I. K. CAMPWALA, T. SIMPSON, D. J. WEBER, T. GAUSE, J. E. BROOKER, T. JOSYULA, A. A. GUEVARA, A. J. REPKO, C. M. MAHONEY, K. G. MARRA, *Sci. Transl. Med.* 2020, **12**, eaav7753.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Câncer. 2014. Acesso em: 22 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). UV from the sun causes over 1.5 million skin cancers every year. 2022. Acesso em: 12 JUN. 2023. Disponível em <<https://www.who.int/multi-media/details/uv-from-the-sun-causes-over-1.5-million-skin-cancers-every-year>>.

WU, J. LIU, H. GE, S. WANG, S. QIN, Z. CHEN, L. ZHENG, I. LIU, Q. ZHANG, QIQING. The preparation, characterization, antimicrobial stability and in vitro release

evaluation of fish gelatin films incorporated with cinnamon essential oil nanoliposomes. *Food Hydrocolloids*. Volume 43. 2015. Pages 427-435. ISSN 0268-005X. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.06.017>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X14002434>)

XU, D., CHEN, T. & LIU, Y. As propriedades físicas, atividade antioxidante e antimicrobiana de filmes comestíveis de quitosana-gelatina incorporados com o extrato da planta de lúpulo. *Polim. Touro*. **78**, 3607–3624 (2021). <https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00289-020-03294-1>.

Y.M. TAN, S.H. LIM, B.Y. TAY, M.W. LEE, E.S. Thian Functional chitosan-based grapefruit seed extract composite films for applications in food packaging technology. *Materials Research Bulletin*, 69 (2015), pp. 142-146. *Materials Research Bulletin*, 69 (2015), pp. 142-146.

YANG, J., DAHLSTRÖM, C., EDLUND, H. *et al.* pH-responsive cellulose–chitosan nanocomposite films with slow release of chitosan. *Cellulose* **26**, 3763–3776 (2019). <https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s10570-019-02357-5>.

YIN, L., HUANG, G., KHAN, I. *et al.* L. Polissacarídeos *Poria cocos* exercem função prebiótica para atenuar os efeitos adversos e melhorar o resultado terapêutico do 5-FU em camundongos *Apc^{Min/+}*. *Chin Med* **17**, 116 (2022). <https://doi-org.ez341.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s13020-022-00667-8>.

YOKOMIZO, V. M. F. BENEMOND, T. M. H. CHISAKI, C. BENEMOND, P. H. Chemical peels: review and practical applications. Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Municipal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil, 2013.

Z. LIU , W. XIE , M. LI , N. TENG , X. LIANG , Z. ZHANG. A administração oral de polaprezinco atenua a mucosite intestinal induzida por fluorouracil em um modelo de camundongo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* , 121 (2017) , pp . 480-486

ZAFAR, A. ZSOFIA D. DROBNI, MATTHEW L. C. A. QUINAGLIA, G. T. UVETTE Y. LOU, R. M. SEAN P. M. CONNOR, M. J. MAHMOOD, A. HARTMANN, S. HANNAH, K. GILMAN, C. D. WEEKES, R. NIPP, J. R. CLARK, J. W. CLARK, L. S. BLASZKOWSKY, E. T. TOMAS G. N. The efficacy and safety of cardio-protective therapy in patients with 5-FU (Fluorouracil)-associated coronary vasospasm. Vol 17. PLOS ONE. 2022. Doi 10.1371/journal.pone.0265767.