



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO (UFMA)  
**Fundação instituída nos termos da lei nº 5.152, de 21/10/1966, São Luís-MA**  
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa, Pós-Graduação e  
Internacionalização  
Centro de Ciências de Imperatriz (CCIIm)  
Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM)



ELLEN KAROLYNE DA SILVA PINHO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO  
BIOLÓGICO DE MICROPARTÍCULAS POLISSACARÍDICAS  
CONTENDO NIMESULIDA E AZITROMICINA**

ELLEN KAROLYNE DA SILVA PINHO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO  
BIOLÓGICO DE MICROPARTÍCULAS POLISSACARÍDICAS  
CONTENDO NIMESULIDA E AZITROMICINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Ciência dos Materiais da Universidade Federal do  
Maranhão como requisito parcial para a obtenção do  
título de Doutora em Ciência dos Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa  
Coorientadora: Profa. Dra. Eliana Maria Barbosa Souto

Imperatriz  
2025

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

da Silva Pinho, Ellen Karolyne.

Síntese, caracterização e avaliação do desempenho biológico de micropartículas polissacarídicas contendo nimesulida e azitromicina / Ellen Karolyne da Silva Pinho.  
- 2025.

126 f.

Coorientador(a) 1: Eliana Maria Barbosa Souto.

Orientador(a): Francisco Ferreira de Sousa.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2025.

1. Fármacos. 2. Polissacarídeos. 3. Cálculos Dft. 4. Viabilidade Celular. 5. Drug Delivery. I. Barbosa Souto, Eliana Maria. II. Ferreira de Sousa, Francisco. III. Título.

Membros da comissão julgadora da defesa da tese de doutorado da aluna **Ellen Karolyne da Silva Pinho** apresentada e aprovada ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), em 22 / 12 / 2025.

COMISSÃO JULGADORA:

- Prof. Dr. Francisco Ferreira de Sousa (PPGCM/UFMA) - Presidente e Orientador.
- Profa. Dra. Eliana Maria Barbosa Souto (UCD) - Avaliadora externa.
- Profa. Dra. Fernanda Carla Lima Ferreira (UNIFESSPA) - Avaliadora externa.
- Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho (PPGCM/UFMA) - Avaliador interno.
- Profa. Dra. Ana Clécia Santos de Alcântara (PPGQuim/UFMA) - Avaliadora interna.

OBS.: Ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se na coordenação do programa da unidade.

*Aos meus pais  
Edna Rosa e Luís Gonzaga,  
À minha irmã Lília Karine,  
E, em especial, à luz de nossas vidas  
Louise Maria.*

## AGRADECIMENTOS

Sou eternamente grata à Universidade Federal do Maranhão (UFMA), pela oportunidade de ingresso nos Cursos de Mestrado e Doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM). Agradeço, em especial, à Coordenação do PPGCM pela competência e ótima prontidão para a resolução de situações burocráticas.

Agradeço ao Governo do Brasil, em especial ao Presidente Luís Inácio Lula da Silva, que fortaleceu a ciência e tecnologia do nosso país nos últimos anos.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) por fomentar a bolsa de pesquisa durante todo o curso de doutorado.

Agradeço a Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por disponibilizar bolsa e auxílios para a realização do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE).

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por fomentar a pesquisa científica e tecnológica.

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco F. Sousa, orientador do doutorado, por todo o ensinamento acadêmico, profissional e social. As diversas videochamadas e aulas práticas no laboratório vibracional foram de grande valia para a minha formação. Sou muito grata pela compreensão, paciência e solidariedade. Deus lhe abençoe sempre!

Meus sinceros agradecimentos ao corpo docente do PPGCM, pelos ensinamentos, disponibilidade nas aulas e atividades de laboratório. Em especial, aos Prof. Dr. Pedro Façanha do Laboratório de Espectroscopia Raman, Prof. Dr. Adenilson dos Santos do Laboratório de Difração de Raios X, Prof. Dr. Mateus Lage do Laboratório de Química Computacional, Profa. Dra. Luzeli Moreira do Laboratório de Materiais Metálicos, Prof. Dr. Alan Menezes do Laboratório de Difração de Raios X, por todo apoio nas atividades de pesquisa do doutorado.

Agradecimento especial à Profa. Dra. Eliana Souto, coorientadora durante o PDSE na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), pelo apoio intelectual no desenvolvimento da pesquisa ainda no Brasil, antes mesmo da realização do doutorado sanduíche em Portugal. Obrigada pelos ensinamentos, compreensão, paciência, fraternidade e acolhimento no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da FFUP.

Agradeço imensamente ao Programa de Pós-graduação em Física (PPGF) da Universidade Federal do Pará (UFPA) *Campus* Belém pela disponibilização dos laboratórios

para a realização de experimentos. Em especial ao Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Altas Pressões, sob coordenação do Prof. Dr. Waldeci Paraguassu e apoio técnico da Dra. Graziela Telles. E ao Laboratório Multiusuário de Microscopia e Litografia Eletrônica, sob coordenação do Prof. Dr. Waldomiro Paschoal Jr. e apoio técnico do Me. João Godinho. Agradeço também ao Laboratório de Amostras e de Espectroscopia, sob coordenação do Prof. Dr. Sanclayton Moreira.

Agradeço, em especial, ao Grupo de Pesquisa de Materiais Híbridos e Bionanocompósitos (Bionanos) do Programa de Pós-graduação em Química (PPGQuim) da UFMA *Campus* Bacanga, sob coordenação da Profa. Dra. Ana Alcântara, pelos ensinamentos, paciência e disponibilidade de utilização de laboratórios para a realização de experimentos.

Agradeço à Profa. Dra. Renata Noronha do Instituto de Ciências Biológicas da UFPA e ao Dr. Adauto Cardoso pela realização de testes biológicos no Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (UNESP).

Agradeço também à Dra. Jéssica Andreza Oliveira pelo apoio nos cálculos de refinamento de estrutura. Agradeço ao Dr. Luiz Fernando Silva pelo apoio nos cálculos vibracionais e eletrônicos.

Agradeço aos meus orientadores e aos membros da banca Prof. Dr. Pedro Façanha, Profa. Dra. Fernanda Carla Lima Ferreira e Profa. Dra. Ana Alcântara pela disponibilidade e atenção.

Agradeço aos colegas de curso de doutorado do PPGCM, PPGF e PPGQuim: Jhonatam Oliveira, Henrique Queiroz, Ronaldo Silva, Antônio Barros, Gislayllson Dias, Vanessa Nielly, Elaine Menezes, Rebecca Jemima e Jefferson Santos, pelo apoio e amizade.

E com todo carinho, agradeço aos meus familiares pelo amor e compreensão durante a minha trajetória acadêmica: meus pais Edna Rosa e Luís Gonzaga, minha irmã Lília Karine e minha sobrinha Louise Maria, que trouxe maior motivação para a minha vida. Agradeço ao meu noivo João Gustavo por todo amor e cuidado em todos os momentos. Amo muito vocês!

“Nunca permita que alguém que nunca lutou suas lutas,  
Que não sabe o que é ser você,  
Diga quem você é ou onde você pode chegar.”

Bárbara Carine

“Sempre fui sonhador, é isso que me mantém vivo  
O aprendizado foi duro e mesmo diante desse revés  
Não parei de sonhar, fui persistente.”

Afro-X e Racionais MC's

“Eu sonhei que um dia eu estaria onde ninguém pensou  
Se Ele quiser, eu piso onde ninguém pisou  
Humildade e sabedoria pra me guiar  
E o impossível é possível pra quem acredita.”

IZA



## RESUMO

A administração oral de fármacos, como o anti-inflamatório nimesulida (NIM) e o antibacteriano azitromicina (AZI), pode causar efeitos adversos gastrointestinais. Uma estratégia tecnológica para a redução dos efeitos adversos é a combinação desses fármacos com sistemas de liberação baseados em polissacarídeos. Neste trabalho, propomos a síntese, a caracterização e a avaliação do desempenho biológico de micropartículas à base de polissacarídeos alginato de sódio (NaCHO) e quitosana (NCHO) reticuladas com cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ ), para *drug delivery* de NIM e AZI. As micropartículas ( $\text{NaCHO-NIM-CaCl}_2$ ,  $\text{NaCHO-AZI-CaCl}_2$ ,  $\text{NCHO-NIM-CaCl}_2$  e  $\text{NCHO-AZI-CaCl}_2$ ) foram produzidas a partir da adaptação dos métodos de gelificação ionotrópica induzida por cálcio, sonicação e evaporação de solvente. As amostras foram caracterizadas quanto às suas propriedades físico-químicas por difração de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de energia dispersiva de raios X (EDS), espectroscopia Raman e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR). Para complementar a caracterização, estudos teóricos das propriedades vibracionais e eletrônicas foram realizados pela teoria do funcional de densidade (DFT). Para comprovação de conceito, ensaios de viabilidade celular e de liberação *in vitro* foram realizados para avaliar a potencial aplicação biológica das micropartículas.

**Palavras-chave:** Fármacos. Polissacarídeos. Cálculos DFT. Viabilidade Celular. *Drug Delivery*.

## ABSTRACT

Oral administration of drugs, such as the anti-inflammatory nimesulide (NIM) and the antibacterial azithromycin (AZI), can cause adverse gastrointestinal effects. A technological strategy for mitigating these adverse effects is the combination of these drugs with polysaccharide-based delivery systems. In this work, we propose the synthesis, characterization, and evaluation of the biological performance of polysaccharide-based microparticles composed of sodium alginate (NaCHO) and chitosan (NCHO) cross-linked with calcium chloride ( $\text{CaCl}_2$ ), for the drug delivery of NIM and AZI. The microparticles (NaCHO-NIM- $\text{CaCl}_2$ , NaCHO-AZI- $\text{CaCl}_2$ , NCHO-NIM- $\text{CaCl}_2$ , and NCHO-AZI- $\text{CaCl}_2$ ) were produced by adapting methods of calcium-induced ionotropic gelation, sonication, and solvent evaporation. The samples were characterized for their physicochemical properties using X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDS), Raman spectroscopy, and Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). To complement the characterization, theoretical studies of vibrational and electronic properties were conducted using density functional theory (DFT). For proof of concept, cell viability assays and *in vitro* release studies were performed to evaluate the potential biological application of the microparticles.

**Keywords:** Drugs. Polysaccharides. DFT Calculations. Cell Viability. Drug Delivery.