



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

GEORGE SILLAS SILVA GOMES

AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EFEITOS TÓXICOS DE SISTEMAS
NANOPARTICULADOS: ESTADO DA ARTE.

JOÃO PESSOA – PB
2013

G E O R G E S I L L A S S I L V A G O M E S

**AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EFEITOS TÓXICOS DE SISTEMAS
NANOPARTICULADOS: ESTADO DA ARTE.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação de
Farmácia da Universidade Federal da
Paraíba, em cumprimento à exigência
para obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia

Orientador (a): Prof. Pablo Queiroz
Lopes.

Co-Orientador (a): Profa. Dra. Elisângela
Afonso de Moura Mendonça

J O A O P E S S O A - P B

2 0 1 3

G E O R G E S I L L A S S I L V A G O M E S

**AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EFEITOS TÓXICOS DE SISTEMAS
NANOPARTICULADOS: ESTADO DA ARTE.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação de
Farmácia da Universidade Federal da
Paraíba, em cumprimento à exigência para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em / / .

Prof. M sc. Pablo Queiroz Lopes / UFPB
Orientador

Profa. M sc. Silvana Jales / UFPB
Examinadora

Michelle de Oliveira Pedrosa / UEPB
Examinadora

G 633 a Gomes, George Sillas Silva.

Avaliação dos possíveis efeitos tóxicos de sistemas nanoparticulados: estado da arte / George Sillas Silva Gomes. -- João Pessoa: [s.n.], 2013.

53 f. : il. --

Orientador: Pablo Queiroz Lopes.

Coorientadora: Elisângela Afonso de Moura

Mendonça.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Nanotecnologia. 2. Nanotoxicologia. 3. Regulação.

BS/CCS/UFPB

CDU:

DEDICATÓRIA

À minha tia, Irene Eugênia Silva, por todo o amor dedicado
a mim, DEDICO.

A G R A D E C I M E N T O S

À Deus, por abençoar e iluminar sempre os meus caminhos

Aos meus pais, por terem batalhado junto comigo sempre para conseguir meus objetivos

Aos professores Pablo e Elisângela pelo empenho na orientação desse trabalho.

Aos funcionários da UFPB, pela presteza e atendimento quando foi necessário.

Aos meus colegas e amigos, que juntamente com minha família, formam a base da minha vida.

"A felicidade murcha como as flores; entretanto, assim como o bom jardineiro sempre tem a seu alcance outras para substituí-las, quem possui conhecimentos pode, também, substituir constantemente os motivos que dão permanência à felicidade na vida." (Carlos Bernardo González Pecotche)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01 Nanoesfera e nanocápsula-----17

FIGURA 01(ARTIGO) Classificação de sistemas nanotoxicológicos de I a IV
por tamanho e biodegradabilidade.....32

SUMÁRIO

1	REFERENCIAL TEÓRICO	10
1.1	INTRODUÇÃO	10
1.2	HISTÓRICO	12
1.3	NANOPARTÍCULAS	16
1.4	NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	16
1.5	NANOBIOTECNOLOGIA	18
1.6	NANOMATERIAIS	19
1.7	LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS	20
1.8	NANOTECNOLOGIA E MEIO AMBIENTE	22
1.9	EXPOSIÇÃO AOS SISTEMAS NANOESTRUTURADOS	23
2	ARTIGO	26
3	REFERÊNCIAS	47
4	ANEXOS	52

1-REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, ocorreu um crescimento considerável no estudo sobre a nanotecnologia, tornando-se uma das mais promissoras tecnologias mundiais. Esta teve seu começo na década de sessenta com o físico Richard P. Feynman que, muito audacioso, proferiu em sua palestra que seria possível escrever o almanaque britânico na cabeça de um parafuso. Devido a esta afirmação, iniciou-se o desenvolvimento de uma nova tecnologia, mais tarde denominada Nanotecnologia por Norio Taniguchi (TANIGUCHI, 1974).

Anos mais tarde, ocorreram inúmeras evoluções em diversas áreas, por exemplo, o desenvolvimento de microscopia eletrônica para nanoescalas, a miniaturização de processadores, a descoberta de novas nanoestruturas (nanotubos, grafeno, entre outras) e o desenvolvimento de carreadores de fármacos, com intuito de vetorizá-los ao sítio de ação.

A área de Nanociências, com suas promessas de Nanotecnologias surpreendentes é hoje um dos campos mais desafiadores, multidisciplinar, competitivo e com um alto investimento financeiro. Além disto, alguns pesquisadores argumentam que a Nanotecnologia é um campo que possui uma característica não existente em outras áreas: por possuir objetivos óbvios e “metas claras” (OZIN e ARSENAULT, 2005)

Mas, o que são “Nanociências e Nanotecnologia”? Nanociência é uma expressão que pode ser desfragmentada em outras duas expressões: “Nano” e “Ciência”. O prefixo “nano” é derivado do grego significando “anão”. Já em notação científica expressar um bilionésimo. Em outras palavras, “nano” é representado numericamente pelo prefixo 10^{-9} , assim, um nanômetro indica um bilionésimo de metro (BAOWAN, 2008). Já “Ciência” pode ser definida como: conjunto metódico de conhecimentos obtidos mediante a observação e a experiência (FERREIRA, 2008).

De forma análoga, Nanotecnologia pode ser dividida em “Nano” e “Tecnologia”. Derivada também do grego, tecnologia (tecno = arte, ofício + logia = estudo) é definida como conjunto de conhecimento e princípios científicos, que se aplicam a um determinado ramo de atividade (FERREIRA, 2008), com objetivos práticos e comerciais (DURAN, MATTOSO e MORAIS, 2006).

Concordando com as descrições anteriores, Tanaka (2005) relata em seu artigo que Nanociências é um campo de pesquisa inter e multidisciplinar, em que um nanômetro representa um bilionésimo de um metro, mais especificamente, o diâmetro aproximado de dez átomos dispostos lado a lado.

Whatmore et al.(2007), comenta em seu estudo, que na Europa, a Nanotecnologia é descrita como a ciência dos fenômenos em escala atômica; em contraposição, o termo “Nanociências” visa à compreensão básica de fenômenos e transformações atômicas. Já para Grupo ETC (2005), “Nanotecnologia é um conjunto de técnicas utilizadas para manipular a matéria na escala de átomos e moléculas” e complementa dizendo que a palavra “nano” é uma medida e não um objeto.

Dos Santos (2007) descreve Nanotecnologia em sua monografia como: “Em sua essência, a Nanotecnologia consiste na habilidade de manipular a matéria na escala atômica para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada”. Entretanto para o matemático Baowan (2008): “Nanotecnologia pode ser referida como o estudo daqueles objetos em pequena escala que podem ser montados para criar um novo dispositivo”. Em contrapartida, os físicos Poole e Owens (2003) escrevem que “Nanotecnologia trabalha com diversas estruturas da matéria com dimensões na ordem de um bilionésimo de metro”. Hardman (2006) em seu artigo descreve a Nanotecnologia como uma ciência aplicada de rápido crescimento, gerando assim, um leque de oportunidades na área industrial de materiais em nanoescala.

Ao contrário de muitas definições, Tanaka (apud Frank, 1987) descreve que a Nanotecnologia representa muitas vezes a Nanociência no ponto de vista de pesquisa básica e não somente em tecnologia e que só pode ser estritamente tecnologia quando relacionado com produção na escala entre 100 nm até a ordem atômica. Para Ozin (2005), em nano a ideia principal é fazer algo realmente grande e importante com objetos realmente pequenos (em escala nanométrica) e distintos em suas propriedades e comportamentos em comparação com os de grandes dimensões com que todos já estão familiarizados. Além disto, esta é uma área desafiadora que não pode ser de um único especialista, necessita-se de colaboração de outros campos. Complementando, Duran (2006) escreve em seu livro: “A Nanotecnologia diz

respeito a materiais e sistemas cujas estruturas e componentes exibem propriedades e fenômenos físicos, químicos e/ou biológicos significativamente novos e modificados devido à sua escala nanométrica". Descrição esta, mais recente comparada às demais apresentadas. Assim, "Nanociência" é o estudo de substâncias, objetos e estruturas em escala nano; e "Nanotecnologia" pode ser descrita como uma ciência aplicada dos estudos em Nanociências para solução de problemas através da manipulação de estruturas em escala nanométrica.

Certos significados, descritos anteriormente, motivaram Cohen (2001), a escrever que estudar Nanociências é uma forma de tentar compreender o comportamento de materiais quando estão na escala atômica oportunizando a utilização destas nanoestruturas na tecnologia. Devido a essas características juntamente com a miniaturização é que a Nanotecnologia tem recebido uma grande atenção. A seguir, será feito um breve relato sobre a origem da Nanociência e Nanotecnologia até os tempos atuais.

1.2 HISTÓRICO

A Nanociência e Nanotecnologia são ciências relativamente novas – estudos das estruturas em dimensões nanométricas e dispositivos – mas sua natureza como átomo e molécula não são tão novos. Estudos mostram que no século IV d.C. vidraceiros romanos já fabricavam óculos com metais em nanoescala (POOLE e OWENS, 2003).

Na Idade Média, século V, em Roma, sabe-se hoje que eles misturavam cloreto de ouro com vidro derretido para a fabricação dos vitrais das igrejas. A mistura resultava em uma solução coloidal de ouro em escala nanométrica (DOS SANTOS, 2007). Um exemplo são os vitrais da Catedral de Milão (TOMA, 2004).

Estes estudos não teriam nenhuma importância se o homem não tivesse a preocupação de entender como as coisas são e se comportam perante o universo. Antes de Cristo, já existiam especulações filosóficas sobre o comportamento da matéria e como os corpos eram constituídos, porém, muitas das idéias divergiam. O Filósofo grego Aristóteles pensava que a matéria podia ser dividida indefinidamente sem limites. Leucipo acreditava que a matéria era constituída de pequenas unidades indivisíveis, que mais tarde ficaram

conhecidas como átomos (DURAN, MATTO SO E MORAIS, 2006). Depois disso, muitos outros filósofos, cientistas, físicos e químicos estudaram profundamente o átomo, sua estrutura, agrupamento, entre outras propriedades. Por exemplo, Dalton, em 1803, descobriu que os agrupamentos dos átomos geravam estruturas maiores chamadas de moléculas. Em 1911, Thompson demonstrou a existência de partículas subatômicas, carregadas negativamente (elétrons), carregadas positivamente (prótons) e sem carga elétrica (nêutrons) (DURAN, MATTO SO E MORAIS, 2006). Os descobrimentos dessa época só foram possíveis devido ao aperfeiçoamento de técnicas e equipamentos. Com isso, foram surgindo novos métodos que auxiliavam a ciência.

Não satisfeito em compreender, manipular e controlar o comportamento de estruturas em escala macroscópica, depois de séculos de estudos, análises e conhecimento adquiridos, a ciência deu mais um grande passo na sua história, a possibilidade de manipulação de átomos e outras estruturas em escala nanométrica. Em 1959, esta idéia foi proposta por Richard Feynman. Inicialmente compreendida como uma brincadeira, esta, levou muitos estudiosos a pensar melhor sobre a escala atômica. Evidentemente que estes pensamentos não foram tirados supostamente de sua cabeça e, sim, de um grande embasamento físico. Feynman imaginou linhas com feixes de elétrons de alguns átomos de largura. Basicamente ele antecipou a existência da litografia por feixe de elétrons, que nos dias atuais é utilizada para fazer chips de silicóne. Além disso, propôs a manipulação de átomos para a fabricação de novas estruturas com diferentes propriedades. Contudo, tais avanços não foram bem aceitos por cientistas na época, por muitos motivos: por possuir uma reputação de sarcástico, pela reação de muitos da audiência, entre outros (POOLE e OWENS, 2003).

Entretanto, outros estudiosos desenvolviam investigações sobre estes pensamentos e trabalhavam para a compreensão dos mesmos. Por cerca de duas décadas, este assunto ficou esquecido, até que em 1974 o pesquisador da Science University of Tokyo, Norio Taniguchi, atribuiu Nanotecnologia como um novo campo para a engenharia submicrométrica, e conceituou, pela primeira vez, a palavra Nanotecnologia (TANIGUCHI, 1974), como já foi dito anteriormente.

Anos mais tarde, em 1980, pesquisadores que desde 1957 vinham pesquisando a nanoescala para eletrônicos e realizando importantes estudos nos efeitos da mecânica quântica para tais dispositivos (POOLE e OWENS, 2003) desenvolveram o primeiro microscópio de varredura por tunelamento (MTS) e o microscópio de força atômica (MFA), com os quais cientistas poderiam manipular e ver os átomos (MONTEMERLO et al., 1996). Graças a estes avanços, começava a fazer sentido a visão de Feynman em relação à manipulação e criação de uma nova escala molecular.

Logo, pode-se dizer que a Nanotecnologia nasceu com a criação de máquinas para visualização e manipulação controlada de átomos e moléculas e adquiriu este nome devido ao tamanho dos átomos e moléculas (FILHO e FONSECA, 2005).

Um ano após estes acontecimentos, K. Eric Drexler, engenheiro do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (ITM) publicou o primeiro artigo científico sobre Nanotecnologia (DURAN, MATTOSO e MORAIS, 2006). Nessa pesquisa, Drexler apresenta sua visão de uma nova tecnologia baseada em uma máquina construtora de tamanho de moléculas (TOMA, 2004). A publicação de Drexler junto com a invenção da microscopia de varredura de sonda em 1982 tornaram realidade as idéias de Feynman, tornando-os marcos importante no surgimento da Nanotecnologia. Mais tarde, em 1986, ele publicou o livro "The engines of creation" com idéias que continuaram revolucionando a Nanotecnologia (DURAN, MATTOSO e MORAIS, 2006).

Em 1985, Richard Smalley e colaboradores descobriram uma nova estrutura, o fulereno. Possuindo uma estrutura esférica contendo sessenta átomos de carbono, o C₆₀ ou "BuckyBall" possui forma geométrica icosaédrica com sessenta átomos de carbono juntos em pentágonos e hexágonos similares a uma bola de futebol (O'CONNELL, 2006). Tal descoberta conduziu à descoberta dos nanotubos, estrutura constituída teoricamente como uma folha de carbono enrolada de modo a conectar com as suas extremidades em 1991 por Sumi Iijima (IJIMA, 1991). Primeiramente, Iijima observou através de microscopia eletrônica de transmissão nanotubos de paredes múltiplas. Dois anos depois disto, Iijima e, separadamente, Bethune e colaboradores, observaram nanotubos de paredes simples (IJIMA e ICHIHASHI, 1993). Contudo, alguns especialistas afirmam que Iijima não foi o primeiro a descobrir

os nanotubos de carbono; afirmam que Roger Bacon produziu e caracterizou microrolos de grafite em 1960 e, em 1979, Peter Willes e John Abrahamson apresentaram resultados da obtenção de fibras de carbono por descarga elétrica entre dois eletrodos de grafite (GREEN, 2009).

Com todos estes avanços, antes mesmo da descoberta dos nanotubos, um pesquisador da IBM escreveu a sigla dessa empresa com 35 átomos de xenônio utilizando o microscópio de tunelamento com sonda de varredura. Com isso, a Nanotecnologia assumiu realmente seu papel na história da ciência. Anos mais tarde, em 2000, as sondas dos microscópios de tunelamento foram usadas como “canetas-tinteiros”, com a finalidade de desenhar e escrever em escala nanométrica usando moléculas (TOMA, 2005). Em 2001, estudiosos desenvolveram um método de crescimento de nanotubos (DURAN, MATTO SO e MORAIS, 2006); e três anos mais tarde, a criação do Milliped (sistema com milhares de sondas), projetado para gravar e ler informações em escala nanométrica (TOMA, 2005).

Nos últimos anos, as pesquisas nesta área vêm crescendo, assim como, as discussões sobre seus impactos na sociedade, agricultura, meio ambiente e indústrias. O caráter interdisciplinar poderá ajudar a trazer descobertas e inovações em diversas áreas como química, física, biologia, medicina, entre outros. O grande desafio será a análise dos impactos e benefícios em meio à sociedade, que representa um grande papel para o desenvolvimento desta tecnologia.

A divulgação dos princípios e conceitos da nanociência pode ajudar na compreensão pública dessa ciência que vem evoluindo cientificamente com algumas barreiras éticas e legislativas. Barreiras estas, devido à falta de leis trabalhistas, com ênfase nos impactos aos trabalhadores, leis de impactos no meio ambiente e também dos efeitos cosméticos em seres humanos (MARTINS, DULLEY, DE AZEVEDO et al., 2007).

Contudo, a Nanotecnologia tem crescido e desenvolvido suas raízes em meio a uma sociedade em desenvolvimento de conhecimento e em meio a pesquisadores com sede de novas descobertas.

1.3 NANOPARTÍCULAS

Nas últimas décadas, aumentou consideravelmente o interesse de pesquisadores no estudo de materiais nanoestruturados e, principalmente, biodegradáveis para a construção de nanomateriais, como por exemplo, biossensores, carreadores de fármacos, biomarcadores, entre outros, devido a sua aplicabilidade em diversas áreas. Atualmente, existem fármacos com grande potencial terapêutico, porém que apresentam problemas de graves efeitos colaterais, pequenos intervalos de doses e baixa estabilidade (CONTRI, KAISER, POLETTO et al., 2010). Devido a estes problemas e os estudos sobre estruturas nanométricas, foi proposto nanoencapsulamento de diversos fármacos com a finalidade de reduzir tais problemas. Raffin e colaboradores (2003) citaram em seu trabalho que a indometacina, anti-inflamatório não esteroidal, nanoencapsulada reduzia seus efeitos adversos gástricos. Prego et al. (2006) descreve que as nanocápsulas de quitosana são capazes de aumentar a absorção intestinal e nasal de peptídeos. Bernardi et al. (2010) mostrou que indometacina nanoencapsulada é um futuro neuroprotetor de isquemias cerebrais. Frente a isso, ressalta-se que o uso de nanopartículas como carreadores de fármacos tem, muitas vezes, como objetivo a otimização do tempo de liberação deste fármaco. Isto ocorre, pois as nanopartículas apresentam maior estabilidade em certos fluídos biológicos e no armazenamento (DOMINGUES, 2008) e maior potencialidade terapêutica. Dentre os estudos citados acima, serão descritos alguns sistemas de carreadores de fármacos mais conhecidos e sintetizados, juntamente, com a tecnologia de liberação controlada.

1.4 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármaco que possuem seu diâmetro inferior a 1000nm. O termo nanopartícula está relacionado a sistema de entrega de fármaco esubdividido em outras duas nanoestruturas: nanoesferas e nanocápsulas. Ambas as estruturas diferem -se na sua composição e organização estrutural (SCHAFFAZICK et al, 2003). As nanoesferas são sistemas matriciais poliméricos, nas quais, o fármaco encontra-se homogeneamente adsorvido ou retido na matriz polimérica. Azevedo (2002) descreve este sistema como monolítico, isto é, não é possível

observar um núcleo específico. Em contrapartida, nanocápsulas também são invólucros poliméricos com a presença de um núcleo oleoso, em que o fármaco pode estar dissolvido no núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica (SCHAFFAZICK et al., 2003; ROGGIA, 2009). A presença da parede polimérica serve como uma membrana de proteção, isolando o núcleo do meio externo (AZEVEDO, 2002). Alguns autores descrevem as nanocápsulas como um sistema reservatório, nas quais é possível identificar seu núcleo, que pode ser sólido ou líquido. A representação das estruturas pode ser vista na Figura 1.

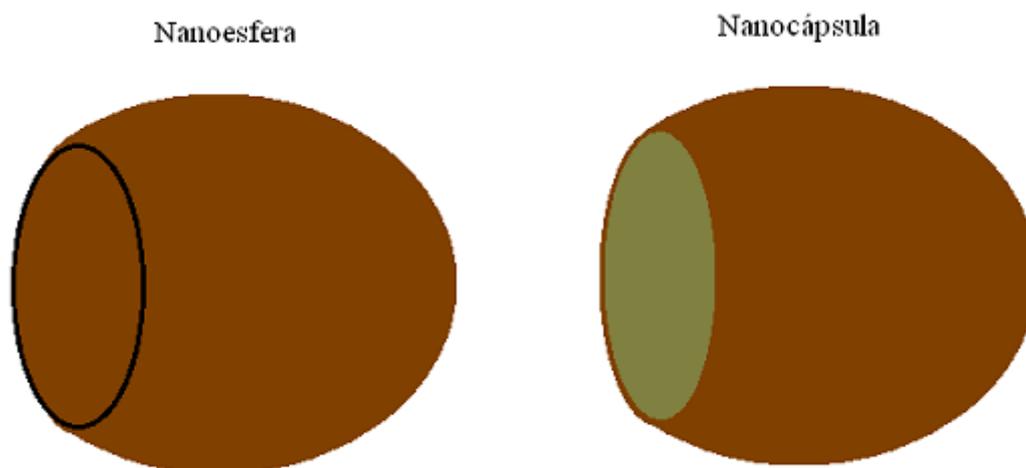


Figura 1. - Nanoesfera e nanocápsula.

A grande maioria dos estudos relacionados com nanopartículas se referem a sistemas baseados em polímeros biodegradáveis, por serem materiais biocompatíveis e degradáveis, não tóxicos, não criar resposta inflamatória e excretados pelo corpo (AZEVEDO, 2002). Pensando nestas vantagens, foi proposta a utilização destas mesmas estruturas ligadas a um sistema de liberação controlada de fármaco (MANO e MENDES, 1999).

Dentre os polímeros – biodegradáveis – estão os poliésteres alifáticos sintéticos, como a Poli- ϵ -(caprolactona) (PCL), Poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) e Poli(3-hidroxi-butirato) P(3HB). A PCL é utilizada como o substrato para biodegradação e como matriz de liberação. (ROSA; CHUI; FILHO et al., 2002). Barbanti (2006) analisou a degradação da PCL e também do PLGA por serem biodegradáveis e possuem aplicação na biomedicina. Já o PGA é um

polímero de cadeia linear, altamente cristalino que é degradado no organismo através de esterases e carboxil peptidases (SIQUEIRA; CABRAL; JAHNO et al, 2009). Outro trabalho relacionado a polímeros é de Rezende (2003), o qual, avaliou PLA e PLGA na forma de placas para futuros implantes degradáveis, que substituiriam os implantes metálicos atuais. O P(3HB) é obtido através da fermentação de bactérias.

Para a sua formação, utilizam-se fontes de carbono renováveis como a sacarose. Concordando com todos os estudos acima, Jr e Wada (2007) desenvolveram um estudo sobre polímero em cultura de células, no qual o objetivo principal era analisar biomateriais poliméricos para substituir tecidos danificados e/ou estimular a sua regeneração. Para finalizar, Guterres, Alves e Pohmann (2007) descrevem que um dos principais motivos da utilização dos polímeros para encapsulamento de fármaco é para melhorar as características físico-químicas e propriedades farmacológicas, facilitando sua penetração na pele. Tais trabalhos justificam a importância dos estudos em polímeros, tanto na área de engenharia genética, quanto em farmácia como o matriz de liberação.

As pesquisas sobre materiais poliméricos são de grande importância para a área acadêmica principalmente no âmbito farmacêutico que não se deve somente analisar os biomateriais de maneira isolada, e, sim, como ocorre a estruturação do polímero, fármaco e óleo, neste caso, especialmente o método de preparação. Como o presente trabalho estuda dois tipos de nanoestruturas poliméricas (nanocápsula e nanoesfera), os métodos de síntese serão direcionados a elas. A preparação das nanopartículas pode ser feita de diversas formas, mas existem dois métodos que são mais utilizados: a deposição interfacial de polímeros pré-formados e a polimerização in situ (SCHAFFAZICK, GUTERRES, FREITAS et al, 2003).

1.5 NANOBIOTECNOLOGIA

A nanobiotecnologia refere-se a aplicação da nanotecnologia na ciência da vida. A mesma é resultado da combinação de pesquisas nas áreas da nanotecnologia com a biomedicina.

De acordo com Fortunato (2005), o objetivo da nanobiotecnologia é combinar a engenharia à nanoescala com a biologia para manipular sistemas vivos ou construir materiais biologicamente inspirados a nível molecular, além

de promover novos nanobiosensores para apoiar a investigação à escala molecular e implementar novas técnicas de diagnóstico.

Para Duran e De Azevedo (2004), as ciências físicas são responsáveis por oferecerem ferramentas para síntese e fabricação de equipamentos para medir as características de células e componentes subcelulares e de materiais úteis em biologia celular e molecular, a biologia por sua vez oferece a janela nas mais sofisticadas estruturas que já existem (movimento: flagelos; informação: DNA; catalise: enzimas; isolantes elétricos: mielina; reconhecimento molecular; anticorpos, etc.). Contudo, cabe a nanotecnologia, prover meios para diagnósticos prematuros e melhorar o diagnóstico de doenças, levando a melhores tratamentos, além de se mostrar como uma tecnologia promissora com objetivo em aumentar a eficiência do processo de desenvolvimento de fármacos.

1.6 NANOMATERIAIS

Através de um controle da microestrutura em escala nanométrica, surgem os nanomateriais que aparecem como um novo tipo de material, que apresenta novas e distintas propriedades, processabilidades e capacidades.

A função destes nanomateriais segundo Fortunato (2005), é controlar com precisão a morfologia à dimensão nanométrica das substâncias ou partículas para produzir materiais nanoestruturados. Ao envolver todos estes domínios que se sobrepõem os instrumentos medem e manipulam estruturas ultra pequenas, como sejam, por exemplo, os microscópios de resolução à escala nanométrica.

As aplicações dos nanomateriais são imensas podendo ser empregadas na construção de nanotubos, biosensores, nanocápsulas, entre outros. Os nanomateriais provocarão uma revolução na indústria, por apresentarem materiais com capacidades distintas, dos utilizados atualmente.

1.7 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Os sistemas de liberação controlada de fármacos tem como objetivo manter a concentração de fármaco liberado na faixa terapêutica evitando que ultrapasse a faixa tóxica e decaindo para a sub-terapêutica. Ao contrário das

formas farmacêuticas convencionais, as formas farmacêuticas de liberação modificada possuem uma cinética de liberação modulada, mesmo que ocorra dissolução do fármaco, este permanece retido no interior da forma farmacêutica sendo liberado gradativamente (MANADA, PINA, VEIGA, 2002).

A grande importância na aplicação terapêutica destes sistemas é a permanência do fármaco por mais tempo na circulação sanguínea, aumentando a sua eficácia, diminuição da toxicidade sistêmica, administração mais segura e vetorização aos sítios desejados (DE AZEVEDO, 2002). Complementando, segundo Cabral (2004), o desenvolvimento de novos sistemas coloidais de liberação controlada de fármaco preocupa-se em estudar a distribuição da substância ativa, o aumento da permanência de fármaco na corrente sanguínea, e assim, ocasionando uma maior eficácia terapêutica com doses menores do ativo e a menor toxicidade ao usuário.

Seu primeiro conceito foi definido por Baker (1987), no qual ele descreve-o como um sistema em que a substância (fármaco) é liberada com cinética bem instituída e independentemente os fatores externos. Desde então, as pesquisas relacionadas com a liberação controlada de fármacos têm aumentado constantemente.

A entrega de fármaco a um sítio específico (vetorização) adquiriu características de ser liberação lenta, prolongada e sustentada devido a sua liberação gradual de fármaco, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por períodos longos de tempo. Assim, as formas farmacêuticas diferenciadas vão requerer menos freqüências de administração comparada às formas farmacêuticas convencionais (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007). Mas, além destas definições, alguns autores como Lyra, Soares - Sobrinho, Brasileiro et al. (2007) descrevem que, algumas vezes, os sistemas de liberação de fármaco são conceituados como liberação retardada, repetida, à ligação das áreas farmacológicas aos processos tecnológicos.

O processo de liberação do ativo de dentro da matriz polimérica ocorre de três formas: difusão, erosão e estes dois processos concomitantes. Alguns autores (COSTA e LOBO, 1999); (ZULEGER, LIPPOLD, 2001); (MANADAS, PINA e VEIGA, 2002) descrevem que ocorrem três categorias de processos: difusão, liberação por processo de ativação e desagregação/erosão polimérica. Pode-se definir o processo de difusão como o transporte de matéria de um

compartimento para outro compartimento situado no interior do mesmo ou transporte líquido em virtude de um movimento aleatório. Tal transporte resulta em movimentos moleculares aleatórios que ocorrem a pequenas distâncias (COSTA, LOBO, 1999); (MANADAS, PINA E VEIGA, 2002). Em contrapartida, Azevedo (2002) descreve:

“Os sistemas de liberação controlada do tipo polimérico são classificados de acordo com vários mecanismos, já conhecidos há algum tempo. Os sistemas controlados por difusão são os mais comuns e dois tipos são descritos. No primeiro, o agente bioativo (fármaco) forma uma partícula interna (caroço) envolvida por uma barreira de difusão inerte. Estes sistemas incluem membranas, cápsulas, nanocápsulas, lipossomas e fibras ocas. O segundo tipo é um sólido monolítico no qual o agente ativo é disperso ou dissolvido em um polímero inerte e a difusão do fármaco é a etapa limitante, sendo a taxa de liberação dependente da escolha do polímero”.

Já Vargnaud (1993) concorda com os autores Costa e Lobo (1999), Manadas, Pina e Veiga (2002) e complementa dizendo que difusão é um processo de transferência de matéria que resulta no movimento aleatório de moléculas. Assim, difusão pode ser definida como um processo de transferência de matéria de um local de alta concentração para um de baixa concentração, ocasionando movimento aleatório de moléculas.

Complementando, o primeiro a se preocupar em quantificar o processo de difusão e descrevê-lo a partir de uma equação matemática baseado no fenômeno de transferência de calor proposta por Fourier, foi Adolf Fick, em 1855.

Já o processo de erosão é praticamente a conversão de um material insolúvel em água em um material solúvel (AZEVEDO, 2002). Cabral (2004) descreve que o fármaco pode estar ligado ao polímero covalentemente e ser liberado por cisão, devido a ação da água ou de enzimas. Para Pezzini, Silva e Ferraz (2007), o processo de liberação vai depender da matriz polimérica que será utilizada. Por exemplo, em seu artigo eles descrevem que para sistemas matriciais ocorre intumescimento do polímero, difusão e erosão da matriz; no caso de matrizes hidrofóbicas (ceras, polímeros insolúveis em água), o fármaco é liberado essencialmente por difusão e, para matrizes hidrofílicas, a liberação

ocorre pelo mesmo método dos sistemas matriciais (intumescimento, difusão e erosão).

Atualmente, existem diversas pesquisas voltadas à liberação controlada de fármacos, em diferentes vias de administração e, principalmente, envolvendo partículas em escala nanométrica.

1.8 NANOTECNOLOGIA E MEIO AMBIENTE

Apesar das perspectivas animadoras sobre os benefícios da nanotecnologia, a discussão sobre nanotoxicologia tem ganhado espaço na comunidade científica, como uma resposta a uma necessidade de mais informações, especialmente com o efeito da utilização de produtos de natureza nanotecnológica, dentro da perspectiva da saúde pública e do meio ambiente, é pouco monitorado e nenhum governo desenvolveu, até o momento, uma regulamentação específica para tratar produtos em escala nanométrica, ou para os impactos sociais e ambientais desta nova tecnologia. Apesar da ampla gama de aplicações, ainda faltam informações sobre o impacto das nanopartículas na saúde humana e ao meio ambiente (BRAYDICH-STOLLE, 2005). É possível observar que o desconhecimento sobre a toxicidade destes sistemas nanoestruturados tem dificultado a criação de leis específicas para ordenar a produção, distribuição e descarte de produtos que contenham materiais nanoestruturados (PASCHOALINO; MARCONE; JARDIM, 2010); (ZANETTI-RAMOS; CRECZYNSKI-PASA, 2008).

No Brasil, atualmente, não existem requisitos específicos para o registro de produtos de base nanotecnológica. Assim como na maioria dos países da Comunidade Européia e dos Estados Unidos, estudos e/ou discussões acerca da regulação dos produtos de base nanotecnológica estão ainda nas bases acadêmicas. Entretanto, a população precisa ser informada sobre os benefícios da nanotecnologia, bem como de seus riscos, e ter a garantia de que os possíveis riscos serão pesquisados e regulados (FRONZA et al, 2007).

Com o rápido crescimento de novas aplicações, os sistemas nanoestruturados serão produzidos mundialmente em grandes quantidades e como consequência, a exposição humana a esses materiais aumentará rapidamente. Assim, a insuficiência de dados sobre a toxicidade de nanomateriais dificulta a determinação da existência de riscos associados à

exposição a estas estruturas. Deste modo, existe uma necessidade urgente de desenvolver metodologias que possam determinar a toxicidade de forma rápida, precisa e eficiente, com o intuito de avaliar o potencial efeito tóxico destes materiais emergentes (HU et al, 2009).

Como já mencionado, as mesmas características que tornam as nanopartículas atrativas do ponto de vista de aplicação tecnológica podem ser indesejáveis quando essas são liberadas ao meio ambiente. Devido ao tamanho nanométrico destas estruturas, a difusão ocorre facilmente na água e no solo, o que também dificulta sua remoção por técnicas de filtração comumente utilizadas. As características físico químicas das nanopartículas podem também facilitar a entrada e o acúmulo nos organismos vivos. De modo geral, a biodisponibilidade, biodegradabilidade e toxicidade de novos nanomateriais devem ser evidenciadas (PASCHOALINO; MARCONE; JARDIM, 2010).

A liberação de nanopartículas para o meio ambiente pode acontecer durante a fabricação de produtos, através de acidentes de trabalho durante a produção, ou mesmo como resíduos.

Além disso, é necessário realizar a avaliação das tecnologias em desenvolvimento do ponto de vista do potencial de risco que possam apresentar, buscando conscientemente soluções e estratégias que eliminem ou minimizem os possíveis danos ao meio ambiente ou à saúde, principalmente daqueles que manipulam nanomateriais, seja em laboratórios de pesquisa, ou em grandes indústrias (FRANK, 2004).

1.9 EXPOSIÇÕES AOS SISTEMAS NANOESTRUTURADOS

As rotas de exposição aos materiais nanoparticulados podem variar dependendo da fonte e da forma de exposição (TSUJI et al, 2006). Basicamente, a avaliação do risco de exposição às nanopartículas envolve uma estimativa do potencial de exposição e caracterização do perigo. As potenciais zonas de exposição incluem a inalação, absorção dérmica e oral, e no caso de aplicações biomédicas, a via parenteral, (STERN; MCNEIL, 2008).

Assim, a grande oferta de produtos contendo nanopartículas podem levar a exposição por meio da pele, como o uso de cosméticos, cremes e protetores solares, ou mesmo a ingestão de alimentos que contenham estas

substâncias nas preparações ou nas embalagens. A toxicidade resultante da exposição às nanopartículas pode ocorrer em diversos órgãos, como pulmões, pele, rins, entre outros. É importante salientar que para a predição de toxicidade sistêmica após exposição não parenteral, a dose sistêmica é um importante parâmetro. Assim, estudos abordando a translocação sistêmica de nanopartículas de locais de deposição estão começando a desvendar a dinâmica da interação organismo-nanopartículas, e fornecer os meios para relacionar a exposição com os possíveis riscos (ELDER; OBERDORSTER, 2006).

Devido à pequena dimensão das nanopartículas, presume-se que estas atravessem facilmente os tecidos, células e organelas, uma vez que o tamanho destes materiais é semelhante ao de muitas moléculas biológicas, como por exemplo, as proteínas.

2 - A R T I G O

Título: AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EFEITOS TÓXICOS DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS: ESTADO DA ARTE

George Sillas Silva Gomes , Elisângela Afonso de Moura Mendonça

1. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Campus I, João Pessoa, Paraíba.

2. Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas -UEPB

Artigo a ser submetido para publicação na Revista Biologia e Farmácia.

AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EFEITOS TÓXICOS DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS: ESTADO DA ARTE.

George Sillas Silva Gomes¹, Elisângela Afonso de Moura Mendonça²

RESUMO - Os sistemas nanoparticulados, que se caracterizam pelas reduzidas dimensões ($1\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$), já são utilizados em diversas áreas da tecnologia e da medicina, introduzindo novas possibilidades de desenvolvimento para a indústria e para tratamento de diversas patologias, através das novas propriedades adquiridas por estes sistemas. Por outro lado, estas inovações podem causar impactos negativos para a saúde pública e para o meio ambiente. O presente estudo anseia avaliar e contribuir com o conhecimento dos possíveis riscos de exposição, evidenciando o desenvolvimento da Nanotoxicologia, além de discutir a necessidade de mais estudos *in vivo* dos fatores responsáveis e uma regulação nacional e internacional específica para o setor.

Unitermos: Nanotecnologia, Nanotoxicologia, Regulação.

STUDY OF POSSIBLE TOXIC EFFECTS OF NANOPARTICULATE SYSTEMS: STATE OF THE ART.

ABSTRACT - The nanoparticulate systems, which are characterized by small size ($1\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$), are already used in many areas of technology and medicine, introducing new possibilities of development for the industry and for treating various diseases, through new properties acquired by these systems. On the other hand, these innovations may cause negative impacts to public health and the environment. This study longs evaluate and contribute to the knowledge of the possible risks of exposure, showing the development of toxicology, and discusses the need for further *in vivo* studies of the factors responsible and a national and international regulation specific to the sector.

Uniterms: Nanotechnology, nanotoxicology, regulation.

1-INTRODUÇÃO

O prefixo nano é derivado de palavra grega e significa “anão”. Nano é um termo técnico usado em qualquer medida, significando um bilionésimo dessa unidade ($1\text{nm} = 1/1.000.000.000\text{m}$) ou aproximadamente a distância ocupada por cerca de 5 a 10 átomos, dispostos de maneira a formar uma linha.

Nanotecnologia é visto como um novo campo da ciência multidisciplinar que inclui conhecimentos da biologia, física, química, engenharia, matemática, computação e de outros ramos da ciência (Duran; Mattoso e Moraes, 2006) que envolve a síntese, manipulação, processamento e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas que obedeçam a uma escala nanométrica, (Bouwmeester et al., 2009, McNeil, 2011).

Existem dois procedimentos gerais para se obter materiais na escala nanométrica. Uma primeira abordagem, o chamado procedimento bottom up (“de baixo para cima”) consiste em tentar construir o material a partir de seus componentes básicos (ou seja, seus átomos e moléculas), da mesma forma que uma criança monta uma estrutura ao conectar as peças de um lego. Por outro lado, é também possível fabricar um objeto nanométrico pela eliminação do excesso de material existente em uma amostra nanométrico pela eliminação do excesso de material existente em uma amostra

¹Aluno de Graduação do Curso Bacharelado de Farmácia UFPB/CAMPUS I/João Pessoa-PB, Brasil (georgesillas.farmacia@gmail.com); ² Professora do CCBSA da UEPB/CAMPUS V, João Pessoa/PB, Brasil, (elisdoc@gmail.com.br).

maior do material, à semelhança da maneira como um artista trabalha os pequenos detalhes em uma escultura, fazendo o cuidadoso desbaste do supérfluo ou excedente de um grande bloco de pedra ou madeira. Este procedimento top down (“de cima para baixo”) normalmente se vale das chamadas técnicas de litografia, que correspondem a uma série de etapas de corrosão química seletiva e extremamente precisa para a preparação final do objeto nanométrico a partir de um bloco macroscópico do material (Melo e Pimenta, 2004).

1.1 APLICAÇÕES DA NANOTECNOLOGIA

Esta área da tecnologia, tem sido amplamente utilizada na indústria farmacêutica, medicina, engenharia, dentre outras áreas. Compostos nanoparticulados são muito utilizados atualmente na produção industrial como aditivos nutracêuticos, cosméticos como protetores solares, além de pesticidas e tintas. Algumas outras de suas aplicações atuais envolvem, por exemplo, a criação de tecidos resistentes a manchas e que não amassam; raquetes e bolas de tênis com maior durabilidade; utensílios domésticos com características antimicrobianas; biossensores; sistemas de filtros para ar e água, microprocessadores e equipamentos eletrônicos com melhor desempenho. (HODGE e Bowman, 2007; Marcolino, 2008).

A Nanotecnologia tem possíveis aplicabilidades no tratamento de diversas patologias. Estudos importantes vêm sendo desenvolvidos, por exemplo contra células tumorais. O direcionamento do fármaco para as células tumorais, sem atingir células saudáveis, consiste em estratégia útil para reduzir ou até eliminar os efeitos indesejáveis da quimioterapia. Estes trabalhos estão sendo realizados no intuito de vetorizar, através do uso de nanocarreadores, os fármacos para as massas tumorais, evitando atingir as células normais. Entre os nanocarreadores, podem ser citados os lipídicos, como os lipossomas e as nanopartículas lipídicas. Os nanocarreadores lipídicos são sistemas biocompatíveis, biodegradáveis e desprovidos de toxicidade, portanto, com enorme potencial para carrear fármacos citotóxicos. (Wong, 2007) Além da possibilidade de vetorização, é possível realizar o controle da liberação do fármaco, no sítio de ação pelo emprego de nanopartículas. Outras vantagens associadas ao uso da nanossistemas consistem no aumento da solubilidade do fármaco importante, por exemplo, para sua administração endovenosa e na transposição dos mecanismos de resistência associados aos fármacos citotóxicos. (Liu D, et al., 2011).

1.2 NANOTOXICOLOGIA

A alta velocidade de introdução de produtos nanoparticulados aos consumidores, observados nos dias de hoje aumenta a necessidade de uma investigação sobre os potenciais impactos negativos que nanopartículas podem ter em sistemas biológicos (Bouwmeester et al., 2009). Nanotoxicologia, como uma importante especialidade da nanotecnologia, tem sido definida como "ciência da engenharia, nanodispositivos e nanoestruturas que lida com os seus efeitos sobre organismos vivos" (Oberdörster et al., 2005; Smart et al. 2006).

As nanopartículas têm uma grande área de superfície para razão de volume, o que conduz a uma alteração na atividade biológica em comparação para os materiais de quem são derivados. Nas últimas duas décadas, o uso de nanopartículas sem clínicas e configurações experimentais cresceu exponencialmente devido à sua ampla gama de aplicações biomédicas, por exemplo, na entrega da droga, imagem e monitoramento de células (Cheng, Feng, et al 2011; Huang, Neoh, et al 2011). Isso destaca a necessidade de considerar não só a utilidade de nanopartículas, mas também potencialmente consequências imprevisíveis e adversas do ser humano exposto à mesma. Neste

contexto, refere-se a nanotoxicidade a capacidade das partículas de afetarem adversamente a normalidade fisiológica, afetando diretamente estrutura de órgãos e de tecidos de seres humanos e animais. É amplamente aceito que a toxicidade depende de parâmetros físico-químicos como o tamanho de partículas, forma, carga de superfície e da composição química, e posterior estabilidade das nanopartículas. (Pan, Wan, et al 2011; Thanh e Raton, 2011).

O mecanismo subjacente exato ainda não é conhecido, no entanto, literatura recente sugere citotoxicidade para ser relacionado ao estresse oxidativo e ativação pró-inflamatória do gene. Além de fatores relacionados ao tamanho, a via de administração e a extensão da distribuição do tecido parecem importantes parâmetros em nanocitotoxicidade. (Oberdörster et al, 2005); Smart et al. 2006).

Normalmente, os estudos de toxicidade baseados em células usam doses cada vez maiores de nanopartículas, a fim de observar toxicidade celular ou tecidual relacionada com a dose. Estas correlações de resposta à dose são a base para determinação de limites seguros de concentrações de partículas para administração in vivo. Apesar de completos estudos teóricos, animal e humano nos ensinaram de forma diferente e destacou-se a questão da viabilidade de correlacionar toxicidade de órgãos com a dose pré-determinada. Existe um problema amplamente reconhecido de extrapolar concentrações in vitro em organismos vivos que podem ser subdivididos em dois pontos: primeiro, que ainda tem que ser determinada quão eficientemente qualquer dose administrada é capaz de atingir as células teciduais e, por outro, sistemas nanoparticulados podem induzir alterações bioquímicas in vivo que podem ter passado despercebido em estudos de células isoladas. Com as consequências potencialmente desastrosas em mente, novas maneiras de prever, ainda imprevisíveis, efeitos de dosagens de nanopartículas in vivo, devem ser procuradas. (Pumera, 2011).

Em geral, a dose elevada de uma exposição aguda é susceptível de ser detectada e medidas corretivas ou de proteção postas em prática. Contudo, as principais preocupações de saúde pública com nanomateriais são com baixas exposições crônicas de doses ao longo de um tempo de vida, possivelmente levando ao aumento da incidência de doenças degenerativas, como é o caso de partículas ultrafinas de exposição em aerossóis. (Song e Du, 2009).

Devido à natureza particulada das nanopartículas, uma lógica medição de dose estará relacionada com o número de partículas que alcançam cada célula ou compartimento subcelular de relevância. Enquanto massa por si só não pode prever a área de superfície, o número de nanopartículas dentro de um determinado intervalo de tamanho e a forma é preditivo da área de superfície e é, portanto, susceptível de ser uma medição de dose. Uma vez que, se não for de alguma forma "estabilizada", a maioria das nanopartículas mostram tendências para formarem aglomerados maiores, in-vitro e in vivo, e a avaliação de perigos nanotoxicológicos tem que levar em conta o comportamento das nanopartículas quando em contato com sistemas biológicos. (Elsaesser, Taylor, et al, 2010).

Existem dois mecanismos básicos, a fagocitose e a endocitose. O primeiro é geralmente por partículas de grandes dimensões e requer um passo de "reconhecimento", enquanto o último é para o transporte trans-membrana e as moléculas de líquidos. A evolução dos organismos multicelulares não tem visto a perda da capacidade de células que constituem a endocitose e de fato parece que os vírus, uma forma de ocorrência natural de "nanopartícula", para usar endocitose propagam-se de uma célula para outra. Há evidências consideráveis de que a engenharia das nanopartículas tende a fazer o mesmo e, portanto, uma vez que eles ganharam entrada para o corpo, devemos esperar que eles transloquem para locais distantes no organismo.

Em todos os estudos de nanotoxicologia *in-vitro*, a dose das nanopartículas tem de ser cuidadosamente considerada. Isto aplica-se quando há concentração inicial de exposição das células a nanopartículas, mas também para a quantidade real de nanopartículas ocupado por uma única célula. Estão disponíveis várias técnicas para medir a absorção de partículas e distribuição intracelular. Somente através da compreensão da dinâmica de captação e definições quantitativas das partículas, pode-se chegar a conclusões nanotoxicológicas. (Garnett e Kallinteri, 2006); (Yacobi, Malmstadt, Fazlollahi, et al., 2010); (Greulich, J. Diendorf, T. Simon, et al., 2011)

Testes de toxicidade de nanomateriais que utilizam ensaios *in vitro* ou *in vivo* visam identificar um perigo potencial por estabelecimento de relações dose-resposta para a caracterização de tal perigo. No entanto, porque os efeitos adversos, efeitos associados ao risco de toxicidade das nanopartículas, geralmente aceitos são o de incorporar ambos os componentes em um paradigma de avaliação de risco, que consistirá numa identificação de perigo, caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco, de modo que as decisões adequadas de gestão de risco podem ser feitas.

Os estudos de toxicidade que utilizam doses muito altas podem certamente identificar uma nanopartícula como perigosa, na verdade pode-se argumentar que qualquer nanopartícula administrada em doses elevadas o suficiente vai induzir um efeito significativo "tóxico". A questão é: em que dose isso não ocorre, qual dose é ideal para estudos reais *in vivo*? Mesmo antes nanopartículas benignas de TiO₂ administrados em doses suficientemente altas quando administradas repetidamente por inalação causam complicações pulmonares, como tumores em ratos, devido a sobrecarga pulmonar (Jia, Wang, et al., 2005). Portanto, é desejável para desenvolver e validar ensaios *in vivo* mais complexos com a finalidade de prever respostas *in vivo*, a fim de reduzir e evitar extensos testes com animais de laboratório. Em paralelo, os esforços devem ser feitos para obter dados sobre os níveis de exposição que ocorrem para os trabalhadores em fábricas de nanomateriais onde, apesar de melhores condições de higiene do trabalho, bem como para as exposições de consumo previstas para produtos nanoparticulados. Com respeito à nanomedicina, aquelas aplicações que envolvem a administração intencional de terapêuticos e diagnósticos à base de nanotecnologia os testes *in vivo*, serão sempre obrigatórios. (Oberdorster, 2010);

2- METODOLOGIA

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional abordando publicações entre os anos de 2003 a 2013, sem critério de escolha. A pesquisa foi feita através de uma busca sistemática utilizando os bancos de dados eletrônicos: sciencedirect, biomed, medline e google, além do acervo bibliográfico disponível nas bibliotecas da Universidade Federal da Paraíba e Universidade Estadual da Paraíba. Das bibliografias pesquisadas 63 foram utilizadas na execução do trabalho. Os termos de pesquisa (palavras chaves e delimitadores) foram utilizadas em várias combinações: 1) Aplicações da Nanotecnologia, 2) Riscos e benefícios da Nanotecnologia, 3) Nanotoxicologia, 4) Legislação de sistemas nanoparticulados. A pesquisa foi realizada de Janeiro à Agosto de 2013 com o objetivo de analisar os possíveis riscos de sistemas Nanoparticulados.

3- CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

O problema de um sistema de classificação começa com a definição de uma nanopartícula. Existem diferentes entendimentos sobre o que é uma nanopartícula. A

definição depende da disciplina científica, e pode variar até mesmo dentro de uma disciplina, por exemplo, farmácia. A definição clara é o pré-requisito para a classificação do sistema. Com base nas unidades, uma nanopartícula está na gama nanométrica, por exemplo a partir de 1 nm para apenas abaixo de 1000 nm (no limite para as micropartículas). No entanto, uma definição científica pode ser apenas formalmente com base no sistema de unidade? Baseado no National Nanotechnology Initiative (NNI), a FDA define uma nanopartícula como uma partícula com um tamanho inferior a 100 nm. A lógica por trás disso é que, especialmente abaixo desse tamanho de partículas têm um maior risco toxicológico (Amtsblatt der E. Union e Verordnung, 2009). Basicamente, é uma abordagem sensata para basear uma definição sobre as propriedades que alteram nitidamente quando se deslocam além de um certo limite de tamanho, por exemplo, a propriedade de toxicidade aumenta acentuadamente abaixo de aproximadamente 100 nm. No entanto, há também outras propriedades, de partículas que podem alterar com o tamanho, por exemplo, adesividade, saturação, solubilidade, ponto de fusão, cor, tudo explorado na indústria farmacêutica e /ou na indústria de alimentos. Estas propriedades, não apenas a de toxicidade, também devem ser consideradas quando se define uma nanopartícula. (ASTM, 2006).

3.1 EFEITO DA BIODEGRABILIDADE

O pré-requisito para a maioria (não todas) formulações farmacêuticas introduzidas no organismo é a sua biodegradabilidade, o que significa ser biodegradável no corpo. Exemplo: O ácido polilático (PLA) mostra rápida biodegradação no corpo, já polihidroxibutirato (PHB), apenas mostra rápida degradação por bactérias (polímeros de armazenamento em *Bacillus megaterium* ou *Ralstonia eutrophus*), mas é relativamente estável sob as respostas fisiológicas condicionadas no corpo (Hasirci e Kok, 2003). O material que desaparece novamente no corpo tem a priori, uma diminuição no risco de toxicidade. Em contraste, os materiais não-biodegradáveis possuem um risco de maior toxicidade. Se uma partícula biodegradável irrita o sistema imunológico, ele desaparece depois de algum tempo dando ao sistema imune chance de voltar ao normal. Materiais não-biodegradáveis ficam permanentemente. Após internalização, um macrófago não é capaz de expelir tais partículas. Os macrófagos, ao invés disso, atuam como eliminador de resíduos locais para tais nanomateriais. Um exemplo intensamente discutido é o potencial de penetração de dióxido de titânio contido nos protetores solares na pele. Há relatos contraditórios em classificá-los como seguros com relatos sobre os efeitos colaterais, tais como irritação do sistema imune (Nohynek, Lademann, et al., 2007). Isso justifica a inclusão da propriedade biodegradável / não biodegradável como critério adicional num sistema de classificação nanotoxicológica. (Jovanovic, Anastasova, et al., 2010).

3.2 PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DE NANOSSISTEMAS (I a IV)

Com base nas considerações a sobre as classes de tamanho e biodegradabilidade, Keck CM e Müller RH, (2013), propuseram uma classificação em quatro classes de risco crescentes por nível de toxicidade (Figura 1).

Neste sistema, as partículas de baixo risco estão associados à cor verde, partículas de risco médio à cor amarela e vermelho para alto risco, semelhante às cores do semáforo. Assim, o que se traduz em circunstâncias complexas, informações claras

permitem a discriminação de nanopartículas, através das cores verde, amarelo ou vermelho.

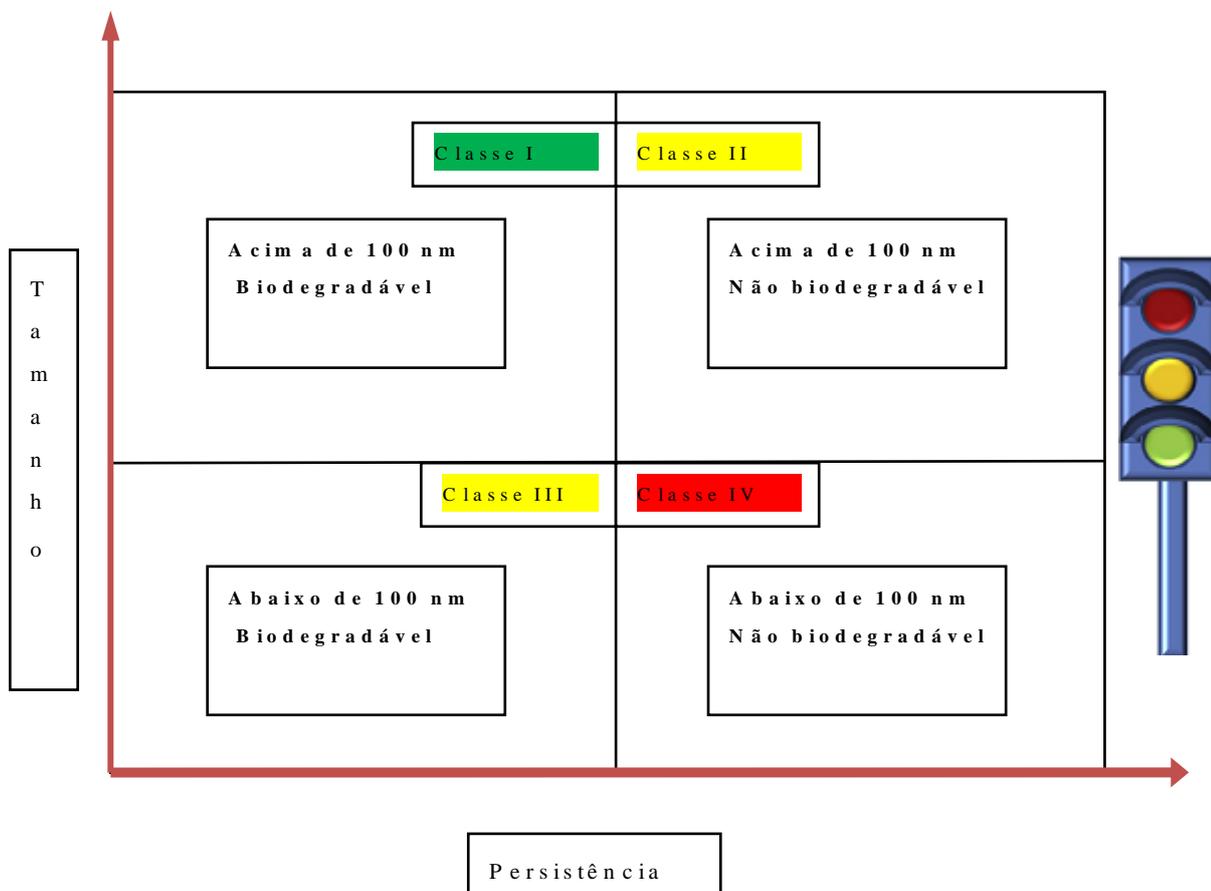


Figura 1. Classificação de sistemas nanotoxicológicos de I a IV por tamanho e biodegradabilidade.

A Classe I contém as partículas de nenhum ou menor risco, ou seja, partículas na faixa de 100 nm a 1000 nm, logo abaixo de ser biodegradável. Exemplos para esta classe de nanopartículas "verdes" são nanoemulsões, lipossomas, nanocristais de drogas e nanopartículas lipídicas na respectiva faixa de tamanho. Apesar que, estas partículas não possuem necessariamente nenhum risco a priori. Algumas delas podem possuir um risco menor no caso de criarem efeitos secundários indesejáveis durante a sua existência, por exemplo, interação com o sistema imune.

Da classe I para a classe II há aumento de persistência. Como na classe I, as nanopartículas de classe II são maiores que 100 nm, mas não biodegradáveis. Classe III são nanopartículas menores que 100 nm, mas biodegradáveis. A partir daí, os exemplos acima mencionados nanopartículas de classe I estão em classe III, quando seu tamanho é pequeno. Classes II e III possuem médio risco, isto é, classificam-se com o partículas amarelas.

Os maiores riscos de toxicidade possuem as nanopartículas de classe IV. Elas são menores 100 nm e podem, portanto, acessar todas as células, elas são não-biodegradáveis. Por conseguinte, as partículas desta classe são chamadas de nanopartículas "vermelhas". Há Partículas de dióxido de titânio que se enquadram nesta classe, assim como nanopartículas de ouro.

4- ROTA DE EXPOSIÇÃO DE NANOPARTÍCULAS

As nanopartículas ganham acesso ao corpo, principalmente através das vias aéreas, a pele ou através da ingestão. Elas também são capazes de se translocar para órgãos secundários, no entanto, isto apenas foi demonstrado em pequenas quantidades (Stern, e McNeil,2008). A principal via de entrada de partículas transportadas pelo ar para o corpo está através do sistema respiratório. Dados substanciais sobre partículas ultrafinas (pó, carbon black e outros poluentes) e seus efeitos para as vias aéreas e pulmões estão disponíveis (Elder, Lynch, et al.2009). Dados sobre a translocação de nanopartículas através dos pulmões estão a aumentar. A principal questão é se as partículas do ar podem atravessar a barreira sanguínea nos pulmões e, por conseguinte, obter acesso ao resto do corpo (Geiser,2010). Grande importância é dada às barreiras naturais no corpo, por exemplo a barreira ar-sangue nos pulmões, barreira sangue-cérebro ou barreira materno-fetal (Yamashita,Yoshioka,et al.,2011). Estudos de biodistribuição de nanopartículas encontraram baixas concentrações delas no fígado, baço, coração e no cérebro (Ji,Sun,Wang, et al.,2006); (Elsaesser eHoward,2012).

Uma análise de estudos epidemiológicos e de ensaios clínicos controlados em humanos foi usada para descrever a toxicologia de materiais nanométricos naturais aerotransportados. Estes materiais nanométricos, muitas vezes têm efeitos cardiovasculares e respiratórios que resultam em morbidade e mortalidade significativas em segmentos sensíveis da população. Indivíduos com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica apresentam maior deposição de materiais nanométricos naturais nas vias respiratórias do que os indivíduos saudáveis.

A presença de partículas nanométricas naturais está associada com a formação de marcadores da coagulação do sangue, o que tem efeitos sobre a inflamação sistêmica e capacidade de difusão pulmonar e aumenta o risco de disritmias ventriculares (Oberdorster et al., 2005).

Translocação, o transporte de materiais dissolvidos no corpo, tem sido proposta como um mecanismo para partículas nanométricas para alcançar locais os possíveis alvos extrapulmonares e, em seguida, outros tecidos. Nanopartículas podem acessar a vasculatura sistêmica ou diretamente ou através de transferência por transcitose linfática (atravessando o epitélio do trato respiratório para o interstício), fagocitose, endocitose, ou algum outro processo transmembrana (Oberdorster et al, 2005; Hagens et al, 2007.) O segundo-alvo após a translocação é sugerido para ser as terminações nervosas sensoriais incorporados nos epitélios das vias respiratórias, seguido da translocação de gânglios e do sistema nervoso central através de axônios. Além dos estudos de controle clínico e epidemiológico, os efeitos de nanopartículas nas vias respiratórias foram estudados por meio de estudos de inalação e instilação em roedores e em sistemas de cultura de células in vitro. Em roedores, partículas ultrafinas provocaram respostas inflamatórias pulmonares e efeitos leves sobre órgãos extrapulmonares (Oberdorster et al.,2005).

Estudos in vitro com dosagem de partículas nanométricas naturais mostraram efeito pró inflamatório e estresse oxidativo relacionado a resposta celular (Oberdorster et al.,2005);(CURTIS et al, 2006);.(LANONE; Boczkowski, 2006). A forma e estrutura de nanopartículas podem também predispor-los a toxicidade por inalação, por exemplo.(LACERDA et al., 2006).

O corpo tem certos mecanismos de defesa contra a tais partículas, no entanto, as nanopartículas parecem ser capazes de translocação a partir do pulmão para o fígado, o baço, o coração e, possivelmente, outros órgãos(Choi, Ashitate,et al.,2010). O principal mecanismo para a translocação de nanopartículas parece ser via endocitose de células epiteliais alveolares.(Yacobi, Malmstadt,et al.,2010). Para além dos pulmões, as

nanopartículas inaladas podem também obter acesso a outros órgãos por meio do bulbo olfativo (Liu,Gao,et al.,2009). Nanopartículas inaladas são depositadas em todas as regiões do trato respiratório, no entanto, as partículas maiores podem ser filtrados nas vias aéreas superiores, enquanto que partículas menores atingem vias aéreas distais (Hagens et al., 2007). O trato respiratório pode ser dividido em três regiões: nasofaringe, traqueo-bronqueolar e alveolar (Moghimi; HUNTER e Murra, 2005). Quantidades significativas de determinadas gamas de tamanho de partícula podem depositar em cada região, por exemplo, 90% de nanopartículas de 1 nm, em depósito de diâmetro na região nasofaríngea, enquanto que apenas 10% destas nanopartículas estão depositadas na região traqueo-bronqueolar e quase nenhuma alcança a região alveolar. Em comparação, 15% de nanopartículas de 20 nm de diâmetro, em depósito no região nasofaríngea, 15% na região traqueo-bronqueolar, e aproximadamente 50% na região alveolar (Moghimi;HUNTER e Murra, 2005).

Isso é potencialmente passivo de efeitos neurotoxicológicos a partir de um ponto de vista, como partículas seriam também capazes de ter acesso direto ao sistema nervoso central através desta rota (Elder,Gelein,et al, 2006).

Um contato com nanopartículas através da pele, considerada como importante porta de entrada pelos pesquisadores, pode ocorrer devido à exposição ocupacional durante a fabricação de solventes, pesticidas ou medicamentos. Exposição da pele à nanopartículas também podem ocorrer em situações não-ocupacionais pela utilização de produtos cosméticos e na aplicação intencional de cremes e outros tratamentos medicamentosos. Os estudos iniciais de absorção de nanopartículas através da pele não são conclusivos, alguns demonstram pouca penetração na epiderme, enquanto outros utilizam protocolos de flexão mais complexos para mostrar a absorção profunda (TINKLE et al, 2003; Hagens et al, 2007; ROUSE et al, 2007).

Pele lesionada representa uma porta prontamente disponível de entrada, mesmo para (0,5-7,0 mm) partículas de tamanho micron grandes (Oberdorster et ai., 2005). Mesmo a pele intacta, quando flexionada, se torna permeável nanopartículas(Oberdörster et al, 2005;.Hagens et al, 2007). Uma vez na epiderme, as nanopartículas podem atingir o sistema linfático e linfonodos regionais, e de lá eles podem se translocar para a corrente sanguínea. As nanopartículas também podem atingir os nervos sensoriais da pele após a injeção de nanopartículas em músculos da língua e face dos ratos. Nanopartículas cationizadas podem alcançar corpos celulares dos neurônios faciais destacando a importância da carga elétrica sobre a incorporação de nanopartículas e disposição em axônios (Oberdorster et ai., 2005). Para melhor compreender a absorção cutânea de nanopartículas, mais pesquisas sobre a pele normal, pele seca e pele danificada são necessárias, principalmente in vivo.

As nanopartículas podem chegar ao Trato Gastrointestinal (GI), depois a região mucociliar sofrer depuração a partir do trato respiratório, através da região nasal ou podem ser ingeridos diretamente em alimentos, água, cosméticos, drogas e dispositivos de administração de medicamentos (Oberdörster et al, 2005); (Hagens et al., 2007).

Algumas nanopartículas podem passar pelo Trato Gastrointestinal (GI) e serem rapidamente eliminados pelas fezes e pela urina através da barreira GI e para a circulação sistêmica. No entanto, alguns sistemas nanoparticulados podem acumular-se no fígado durante o metabolismo de primeira passagem (Oberdorster et ai., 2005).

Ainda não está claro até que extensão do corpo é capaz de excretar nanopartículas através da urina (Nigavekar, Sung,et.al,2004) ou se há bioacumulação das nanopartículas residuais em determinados órgãos e pode até mesmo bloquear os sistemas de excreção do corpo. As taxas de depuração de 40% até cerca de 50% (He, Zhang,et al.,2011) foram encontradas em estudos recentes. Entretanto, dadas as taxas de

translocação lenta e tendência das nanopartículas para formar aglomerados e manter a bio-superfícies, são necessárias mais pesquisas para investigar a exposição crônica e bioacumulação contra bioclearance (Longmire,Choyke, et al.,2008).

5- INTERAÇÃO CELULAR COM NANOPARTÍCULAS

A partir dos estudos iniciais em nanotoxicologia, o DNA tem atraído atenção especial ao avaliar potenciais riscos toxicológicos causados por nanomateriais. Uma vez que os investigadores relataram que as nanopartículas são capazes de se introduzir no envelope nuclear, o interesse nos possíveis efeitos genotóxicos das nanopartículas tornou-se o centro das atenções. Várias nanopartículas foram testadas quanto a genotoxicidade (Barnes,Elsaesser,et al.,2008;Karlsson,2010). Porém estes estudos não foram capazes de identificar claramente quais parâmetros destas nanopartículas são responsáveis por resultados positivos ou negativos.

Além disso, o mecanismo de potenciais danos do DNA não é totalmente compreendido. Além de intercalação direta ou física e / ou eletroquímicos da interação com nanopartículas (Xie, Wang, et al.,2009). Acredita-se que as Espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenham um papel-chave no dano do DNA. Isto significa que as partículas não têm necessariamente que atingir o núcleo, mas podem, por exemplo, induzir genotoxicidade via estresse oxidativo. (Bhabra,Sood, et al.2009) , (Myllynen,2009).

5.1 TOXICIDADE AGUDA

Toxicidade aguda, subaguda e subcrônica seguindo por exposição de via oral foram investigados em roedores para vários tipos diferentes de nanopartículas (por exemplo, cobre, selênio, zinco, óxido de zinco, dióxido de titânio). Os resultados dos estudos de toxicidade oral disponíveis indicam que, em função do tamanho de partícula, do revestimento e composição química das nanopartículas, a toxicidade aguda em doses elevadas pode ocorrer (Bouwmeester et al., 2009).

5.2 TOXICIDADE A LONGO PRAZO

Informações a partir de estudos de toxicidade em ratos indicam que os vários efeitos sistêmicos em diferentes sistemas de órgãos podem ocorrer após uma longa exposição aos sistemas nanoparticulados, incluindo o imunológico, inflamatório e sistema cardiovascular. Efeitos sobre o sistema imunológico e inflamatório podem incluir o estresse oxidativo e/ou ativação de citocinas pró-inflamatórias nos pulmões, fígado, coração e cérebro. Efeitos sobre o sistema cardiovascular podem incluir pró-efeitos trombóticos e os efeitos adversos sobre a função cardíaca (infarto agudo do miocárdio e os efeitos adversos sobre o coração de ratos). Nenhum a informação sobre a toxicidade crônica ou aguda de exposição oral de baixa dosagem foi detectado. Além disso, genotoxicidade, possível carcinogênese e teratogenicidade podem ocorrer, mas não há dados sobre estes parâmetros ainda disponíveis (Bouwmeester et al., 2009).

Tem sido demonstrado que as nanopartículas podem translocar a partir do trato respiratório, através de diferentes vias, a outros órgãos / tecidos e induzir respostas adversas. Essas respostas podem ser particularmente iniciadas através da interação de nanopartículas com estruturas subcelulares seguindo endocitose por células-alvo diferentes. Portanto, atenção especial deve ser dada a esses efeitos, o que poderia ter sérias consequências em um organismo comprometido ou órgão. A maior parte dos dados toxicológicos é baseada em nosso conhecimento a partir de nanopartículas inaladas durante a vida diária, tais como carvão, partículas de diesel, sílica e

nanopartículas de óxido de titânio, que são consideradas partículas ultrafinas (B100 nm de diâmetro) (AZARMI et al., 2008).

Tem sido demonstrado que a toxicidade de nanopartículas aumenta com uma diminuição no tamanho da partícula. Partículas ultrafinas de carvão são conhecidas por produzir uma maior toxicidade pulmonar em ratos quando comparado às partículas maiores de carvão. Os nanotubos de carbono também apresentam algum grau de toxicidade após inalação. (Warbeit, et al., 2004). Estudos da toxicidade de Nanotubos de carbono de parede simples (SWCNTs) em ratos, evidenciaram processos inflamatórios nos pulmões a longo prazo, porém não dose dependentes.

No estudo de Xia, et al., 2006, comparou-se os efeitos celulares de partículas ultrafinas no ambiente, fabricadas a partir de dióxido de titânio (TiO₂), carvão, fullerol e nanopartículas de poliestireno sobre uma linha de células fagocíticas (RAW 264.7) que é representante de um alvo para as nanopartículas no pulmão. Foi mostrado que, entre as partículas testadas, partículas ultrafinas e nanosferas de poliestireno catiônicas foram capazes de induzir a produção espécies reativas de oxigênio celulares (ROS), esgotamento e estresse oxidativo tóxicos. Esta toxicidade envolve lesão mitocondrial através do aumento da absorção de cálcio e o danos estruturais à organelas. No entanto, o TiO₂ não induziu a estresse oxidativo tóxico. Além disso, também foi demonstrado que o aumento da produção de TNF- α pode ser visto com partículas ultrafinas induzidas por lesão oxidante e nanosferas de poliestireno catiônico mitocondrial induziu a danos e morte celular sem inflamação.

Os ratos que foram também expostos a partículas ultrafinas de TiO₂ mostrou evidência de macrófagos carregados de pigmentos e macrófagos agregados nos espaços alveolares até seis meses após a exposição. Pré-exposição de macrófagos alveolares de partículas ultrafinas também reduziu significativamente a subsequente capacidade fagocítica dos macrófagos e o efeito foi demonstrado que podem variar as propriedades das partículas. Foi também demonstrado que partículas ultrafinas podem prejudicar o transporte fagossômico e aumentar a rigidez do citoesqueleto, em concentrações elevadas, o que leva a uma reduzida capacidade fagocítica, inibiu a proliferação de células e a viabilidade celular diminuiu (Xia et al., 2006).

Para avaliar estes efeitos, os modelos de cultura de células parecem ser a melhor maneira de proceder. As linhas celulares A549 (alveolar) e BEAS-2B (vias aéreas) foram usadas para estudar os aspectos nanotoxicológicos de poluentes ambientais. Estas duas linhas de células, que fazem não formar junções funcionais, são consideradas adequadas para os estudos de toxicidade de nanopartículas inaladas. Os ensaios de toxicidade padrão, tais como a atividade metabólica celular, a integridade da membrana e a liberação de mediadores pró-inflamatórios e inflamatórios podem ser realizados com estas células, após absorção de nanopartículas (AZARMI et al., 2008).

6- REGULAMENTAÇÃO E TOXICIDADE DE NANOMATERIAIS

A falta de dados toxicológicos sobre nanomateriais não permitem a avaliação de risco adequada. Devido a isso, alguns podem até acreditar que são tão arriscados que eles chamam de uma suspensão cautelar nas pesquisas relacionadas a nanopartículas. No entanto, o princípio da precaução não deve ser usado como motivo para parar a investigação relacionada com nanotecnologia e nanopartículas. Ao invés disso, devemos nos esforçar para um bom equilíbrio entre continuar o desenvolvimento da nanotecnologia e da necessária investigação para identificar os perigos potenciais, a fim de desenvolver uma base de dados cientificamente defensável com a finalidade de avaliação de risco. Para que isso seja possível, um conhecimento básico sobre dados

biotoxicológicos e ecotoxicológicos da nanopartícula, é necessário, ao invés de tentar avaliar riscos com base em alguma ficção científica popular.

Mais importantes recursos suficientes devem ser atribuídos por agências governamentais e indústrias para serem capazes de executar uma avaliação científica de risco baseada em, então, estabelecer procedimentos justificáveis para gestão de riscos. Os dados necessários para a avaliação de riscos devem ser determinados a priori para que os recursos limitados possam ser utilizados de forma eficiente e útil para desenvolver estudos bem planejados. Neste ponto, a regulação governamental não é possível, dada a falta de informações necessárias para fundamentar tais regulamentos. (Bergeson, 2004).

No entanto, academia, indústria e agências governamentais reguladoras devem seriamente considerar a visão de que Nanopartículas têm novas e únicas propriedades biológicas e que os riscos potenciais não são os mesmos que os de materiais de maiores dimensões e mesma composição química. A atribuição de um identificador único para materiais nanométricos indicaria que o perfil toxicológico do material em questão não pode ser o mesmo que o material a granel. Testes toxicológicos e os resultados de banco de dados poderiam fornecer informações para fichas de segurança de nanopartículas, bem como uma base para a avaliação dos riscos potenciais de gestão de risco. Obviamente, esta abordagem pode não ser apropriada para todas as nanopartículas, por exemplo, quando incorporado em uma matriz, bem como a viabilidade desta estratégia proposta precisa ser discutida e considerada.

Uma vez que muitas agências reguladoras não consideram uma substância nanoparticulada diferente da convencional, a fabricação e utilização de nanoproductos de tecnologia não estão especificamente regulamentados.

Normalmente, substâncias nanométricas são tratadas com o variações do material técnico ou formulação existente e, portanto, não exigem um registro separado. A principal razão para que a produção de uma forma de tamanho nanométrico, uma substância tenha um registro específico, no entanto, é que conversão de uma substância para uma nanopartícula confere novas propriedades para a substância (por exemplo, melhora da mecânica, elétrica, óptica, atividade catalítica e biológica). Assim, como referido acima, embora a toxicologia do material de base pode ser bem definida, a toxicidade da substância nano pode ser dramaticamente diferente da sua forma original. Como resultado, novos dados toxicológicos sobre a forma, tamanho nanométrico de uma subpostura é provável que resulte em uma avaliação de risco diferente para as nanopartículas (Monteiro, 2005).

O uso de produtos de nanotecnologia provavelmente deve aumentar muito ao longo das próximas décadas. Na verdade, os nanomateriais já estão a ser utilizados em aplicações que vão desde queimadura e curativos aos agentes dentais, para protetores solares e cosméticos, para as células de combustível, pneus, óptica, roupas e eletrônicos. Apesar de atualmente existir pouca consciência pública da nanotecnologia na vida cotidiana (por exemplo, mancha-livre em vestuário), seria prudente examinar e abordar a saúde ambiental e humana com preocupações antes da adoção generalizada de nanotecnologia. Ambos os benefícios sociais e riscos potenciais da nanotecnologia deve ser avaliada e claramente comunicado ao público e reguladores em geral. Este tipo de comunicação aberta e avaliação risco / benefício vai evitar as armadilhas encontradas com organismos geneticamente modificados recentemente em experiências no campo da biotecnologia. Nesse exemplo, as vantagens da área emergente de biotecnologia não foram comunicados eficientemente, antes da introdução da tecnologia. Enquanto a consciência do público sobre essa nova tecnologia cresceu, os reguladores e os produtores de biotecnologia não reconheceram de forma eficaz preocupações públicas

que organismos geneticamente modificados podem afetar adversamente o equilíbrio de um ecossistema (Oberdorster, 2010)

Como resultado, o suporte público de organismos geneticamente modificados, em particular na União Européia, é baixo. Para produtores de nanomateriais, será importante para demonstrar que o que eles podem perceber como um novo e formas potencialmente inofensivas de um material familiarizados tem, de fato, um perfil de risco aceitável. Se essas medidas proativas não são tomadas, os nanomateriais podem ser considerados como perigosos pelo público e os reguladores, o que poderia levar a inapropriada categorização e desnecessariamente alguns regulamentos. Tal ação, por sua vez, pode resultar em barreiras significativas à comercialização e a aceitação generalizada de outra forma útil de materiais de nanotecnologia.

Atualmente não há nenhuma a regulamentação internacional sobre nanotecnologia ou nanoprodutos. Existem poucas agências ou organizações de diferentes países que tem normas e regulamentos estabelecidos para definir e regular o uso da nanotecnologia (CHAU; WU e YEN, 2007).

Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) está entre as primeiras agências governamentais de todo o mundo a ter uma definição de nanotecnologia e nanoprodutos. No entanto, o FDA não estabeleceu a sua própria definição formal embora, a agência participou no desenvolvimento da National Nanotechnology Initiative (NNI), em que o próprio termo estava definido. Esta organização afirma que "regula produtos, não tecnologias". A consideração regulamentar de uma aplicação envolvendo um produto com nanotecnologia pode não ocorrer até bem depois do desenvolvimento inicial de que a nanotecnologia, como também o estabelecimento de sua classificação legal. Isso pode afetar a fase em que o FDA se torna envolvida na regulação da nanotecnologia. A FDA regula apenas determinadas categorias de produtos e antecipa que muitos produtos da nanotecnologia pode abranger os limites regulamentares entre agências diferentes dentro do FDA e será regulamentada como "combinação de produtos" pelo Gabinete de produtos combinados. Tradicionalmente, muitos produtos regulados com materiais particulados de mesma gama de tamanho que o de células e moléculas (tamanho nano), pelo que os requisitos da FDA exige, bem como a bateria de testes existentes de toxicidade de fármacos podem ser adequados para a maioria dos produtos da nanotecnologia. Assim, a FDA atesta que o tamanho da partícula não é a questão. Se novos riscos toxicológicos que derivados de novos materiais ou técnicas de fabricação são identificados, novos testes de segurança serão então necessários (CHAU; WU e YEN, 2007).

A estreita coordenação de conhecimento e políticas entre diferentes agências governamentais é importante para o desenvolvimento de uma regulação harmonizada sobre o uso da nanotecnologia. A FDA tem vindo a colaborar com o Instituto Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Ciências de Saúde Ambiental (NIH / NIEHS) sobre o desenvolvimento de estudos e nanotoxicidade contribui diretamente para a avaliação da toxicidade dos materiais.

Em 2006, o NNI-que é uma pesquisa federal e programa de desenvolvimento criado em 1996 para coordenar esforços de múltiplas agências governamentais em ciência, nanoescala, engenharia e tecnologia - investiu cerca de 4% (42 milhões dólares) do orçamento total (1.054 milhões de dólares) em pesquisa que aborda os riscos potenciais causados por nanotecnologia ao ambiente, saúde e segurança. São três principais áreas de foco de investigação sobre a compreensão dos efeitos da nanotecnologia no meio ambiente, saúde e segurança. Elas são: i) a pesquisa básica para compreender o comportamento dos nanomateriais no ambiente e no corpo humano, ii) pesquisa para desenvolver instrumentos e métodos para medir, caracterizar e testes para

monitorar a exposição de nanomateriais, e iii) a investigação para avaliar a segurança da tecnologia que usa nanopartículas.

O ETC, uma organização internacional que "pesquisa e organiza para a avaliação da tecnologia democrática e transparente, a maior diversidade cultural e biológica, e fortalecendo os direitos humanos e os direitos dos agricultores no âmbito da Soberania Alimentar", propõe a avaliação de implicações sociais de todas as nanotecnologias e uma moratória parcial, além da avaliação da toxicidade das nanopartículas por si só (NATIONAL..., 2007).

Outros grupos, como o Natural Resources Defense Council, a Federação das Organizações Americanas do Trabalho e Congresso da Indústria, além de pesticidas, o Center for Environmental Saúde, o Centro de Segurança Alimentar, Corporate Watch, Edmonds Institute, o Instituto para Agricultura e Política Comercial, o International Center for Technology Assessment, o Projeto sobre Nanotecnologias Emergentes, e a defesa do meio ambiente criticam a influência da indústria no processo de decisão e garantem que a possibilidade de que as nanotecnologias tenham possíveis riscos são minimizados se o engajamento do consumidor permanecer forte, e os potenciais benefícios dessas novas tecnologias forem fornecidos de forma confiável.

A percepção pública sobre os riscos e benefícios da Nanotecnologia é uma questão-chave dentro da perspectiva de sua regulação. Segundo (Berube, 2009), ela passa por aquilo que denomina de "toxicologia intuitiva". Na verdade, este termo se refere a como o "não-expert" ou o indivíduo leigo reage diferentemente à informação gerada por um expert, neste caso, no que se refere a dados toxicológicos.

Ainda de acordo com o autor, uma vez determinado o perigo, o expert sugere a melhor ou as melhores práticas a serem adotadas para reduzir a exposição, ou no caso de ser impraticável, evitar o perigo completamente. Uma vez reduzidos os riscos envolvidos, os experts assumem que as pessoas afetadas reagirão racionalmente, aplaudindo os experts por seu duro trabalho, e vivem suas vidas um pouco mais seguras. A avaliação dos riscos é essencial para proteger os trabalhadores quando trabalham na produção de produtos potencialmente perigosos, incluindo nanoestruturas, e, dentre elas, por exemplo, as nanopartículas.

A relação entre público, comunicadores de risco (mídia) e experts é naturalmente tensa. Slovic comenta que um dos maiores desafios com o qual se confrontam os comunicadores de riscos é convencer os experts de que, enquanto "o perigo é real, o risco é socialmente construído", e no caso de não se levar, seriamente, em conta, a sensibilidade pública, é criada muita ansiedade e confusão. (Slovic, 2011)

De maneira bem mais geral, não só na direção dos riscos, mas na da própria percepção pública da nanotecnologia, estudos têm sido realizados em diversos países. Uma das primeiras sondagens de opinião pública sobre a nanotecnologia foi realizada na Inglaterra, em 2003. Os resultados do relatório, denominado Nanoscience and Nanotechnologies: opportunities and uncertainties (Royal..., 2013), foram divulgados conjuntamente pela Royal Society, UK National Academy of Science, Royal Academy of Engineering e UK National Academy of Engineering.

As conclusões do capítulo 7, que tratou da questão Stakeholder and public dialogue 13, apontaram para que uma maioria esmagadora de pessoas tinha uma percepção muito baixa, ou mesmo nem sequer tinha ouvido falar em nanotecnologia.

No âmbito da Comunidade Européia, a França lançou um debate público sobre as nanotecnologias, denominado "Debat Public – Nanotechnologies: "Je m'informe, Je m'exprime", na forma de 17 reuniões públicas, previstas para todo o país. Um dos temas do debate foi "Nanotecnologias e Proteção dos Consumidores", realizado em Órleans, em outubro de 2009. Outras questões que fazem parte do programa estão

relacionadas com a proteção dos trabalhadores, poluição atmosférica, segurança alimentar, ética e governança ligadas às nanotecnologias. Apesar deste programa (segundo nossa opinião) ter também caráter de megadivulgação da nanotecnologia, não resta dúvida de que o debate poderá trazer importantes subsídios sobre a questão da percepção pública de seus riscos e benefícios (ABDI,2009).

Do ponto de vista regulatório, há duas grandes questões que distinguem a avaliação do risco de Nanomateriais de outros produtos químicos convencionais. Notavelmente, é geralmente desconhecido se as nano-alegações dos fabricantes são confiáveis e fundamentada para produtos individuais. Na Alemanha, por exemplo, não existe atualmente qualquer requisitos para a documentação ou monitoramento de nanopropriedades em produtos que são supostos para conter nanomateriais. Além disso, o nosso conhecimento sobre características toxicológicas específicas dos nanomateriais é ainda insuficiente.

Tem sido demonstrado que alguns tipos de nanopartículas podem provocar efeitos pró-inflamatórios em ratos após a inalação. Estes dados motivaram o aumento dos esforços de pesquisa sobre a identificação de perigos nos domínios da saúde e da segurança da exposição ocupacional. Enquanto isso, nanomateriais são amplamente utilizados como filtros ultravioletas em protetores solares e outros desenvolvimentos recentes apontam para um número muito maior de espectro funcional em cosméticos, incluindo hidratações Anti-Age, os chamados produtos antienvhecimento, conservantes e como sistemas de transporte de macromoléculas, tais como o colágeno.(ABDI,2009).

Finalmente, é importante enfatizar que, para a nanotecnologia receber grande aceitação e ser adotada, cada nova descoberta precisa ser amplamente percebida como algo que venha a satisfazer uma necessidade crítica para uma ampla audiência. Mesmo assim, as taxas de aprovação variam, alguns indivíduos adotam rapidamente as mais recentes inovações, enquanto muitos são mais lentos ou resistentes às mudanças. Academia, Indústria e agências regulatórias precisam considerar as propriedades biológicas únicas de nanopartículas e os riscos potenciais relacionados que podem diferir de material a granel com a mesma química (CHAU; WU; YEN, 2007).

Não foi encontrado nenhum estudo no Brasil, em grande escala, que procurou avaliar a percepção pública da nanotecnologia em nosso país.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.

A partir do estudo do tema proposto, foi possível levantar uma gama de informações que permitem ampliar o conhecimento a respeito da Nanotecnologia, uma ciência que ainda está em desenvolvimento e que sem dúvidas, envolve uma multidisciplinaridade, uma vez que rompe barreiras das de outras ciências, interagindo com os sistemas em sua volta.

Ao longo dos últimos anos, os sistemas nanoparticulados vem provocando uma verdadeira revolução tecnológica nas mais diversas áreas, abrangendo inúmeras aplicações na indústria, na medicina.

A questão levantada nesse estudo e que está ainda longe de ser plenamente respondida é se estes sistemas além dos efeitos positivos, que vem desenvolvendo diversas áreas da tecnologia, também podem causar impactos negativos para a sociedade e para o meio ambiente.

Uma análise exaustiva da literatura disponível mostrou que os estudos necessários de exposição e riscos envolvidos quanto aos efeitos provocados pela redução do tamanho além de outros parâmetros relacionados com as partículas e sua

consequente acumulação no organismo humano ainda engatinham e não apresentam resultados completos da concretização desses possíveis efeitos toxicológicos.

Outra questão importante e que ainda pouco discutida, é a regulatória. As agências tanto nacionais quanto internacionais ainda tratam a regulação destes sistemas da mesma forma que sistemas de tamanhos maiores. O ideal e necessário, portanto, é a criação de um sistema regulatório específico para as nanopartículas que esclareça para consumidores ou pacientes quais são de fato os efeitos benéficos e/ou contrários de produtos e serviços que utilizem esses sistemas em fabricos ou procedimentos, contribuindo assim para uma comercialização segura e que garanta a saúde pública, atendendo as normas exigidas pela legislação.

Por fim, espera-se que este trabalho tenha contribuído para o conhecimento dos riscos e benefícios desta inovadora área da ciência e das novas tecnologias e que se espera um enorme crescimento nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, “Nanotecnologias: lançamento do debate público em 15 de outubro – Estrasburgo”, Nano Em Foco, Edição XIII, outubro de 2009. Disponível em: <http://www.abdi.com.br/?q=node/2036> Acesso em : 15 de Agosto 2013

Amtsblatt der Europäischen Union, Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel – Neufassung zur Richtlinie 76/768/EWG des Rates vom 27. . (2009)

AZARMI, S. *Targeted delivery of nanoparticles for the treatment of lung diseases. Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 60, n. 8, págs. 861-954, 2008.

ASTM, E2456-06 *Standard Terminology Relating to Nanotechnology*, 2006, pág.2

Barnes, Elsaesser, Arkusz, A., Smok, J. Palus, A. Lesniak, A. Salvati, J.P. Hanrahan, W.H., Jong, E. Dziubaltowska, M., Stepnik, K. Rydzynski, G., McKerr, I. Lynch, K.A. Dawson, C.V. Howard, *Reproducible comet assay of amorphous silica nanoparticles detects no genotoxicity, Nano Lett.* 8 (2008) 3069–3074.

Beirube, D.M., *Intuitive Toxicology: The Public Perception of Nanoscience, em Nanotechnology & Society – Current and Emerging Ethical Issues*, Allhoff, F. and Lin, P. (editores), Springer, New York, 2009.

Bergeson LL, Auerbach B. 2004. *The Environmental Regulatory Implications of Nanotechnology*. Daily Environment Report No. 71. Washington, DC: Bureau of National Affairs, Inc.

Bhabra, G., Sood, A., Fisher, L., Cartwright, M., Saunders, W.H. Evans, A. Nanoparticles can cause DNA damage across cellular barrier, *Nat Nano* 4 (2009) 876–883.

BOUWMEESTER, H. et al. *Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production. Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 53, n. 1, págs. 52-62, (2009).

CHAU, C.; WU, S.; YEN, W. The development of regulations for food nanotechnology. *Trends in Food Science & Technology*, v. 18, págs. 269-280, (2007).

Cheng, F. Feng, F. Meng, C. Deng, J. Feijen, Z. Zhong, J. Controlled Release 1 págs. 2-12.(2011)

Choi, H.S., Ashitate, Y, Lee, J.H., Kim, S.H, Matsui, A., Insin, S, Bawendi, M.G, Semmler-Behnke, M, Frangioni, J.V. Tsuda, A. Rapid translocation of nanoparticles from the lung airspaces to the body, *Nat. Biotechnol.* 28 (2010) págs.1300-1303.

CURTIS, J. et al. Nanotechnology and nanotoxicology: a primer for clinicians. *Toxicological Sciences*, v. 25, n. 4, págs. 245-260, (2006).

DURÁN, N.; MATTOSO, Luiz H. C.; DE MORAIS, Paulo C. Nanotecnologia introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. São Paulo: Artlier, págs 17-19.(2006)

Elsaesser, A. Taylor, G.S., de Yanes, G. McKerr, E.M., Kim, E. O'Hare, C.V. Howard, Quantification of nanoparticle uptake by cells using microscopical and analytical techniques, *Nanomedicine (Lond.)* 5 págs. 1447-1457.(2010)

Elsaesser, A. C.V. Howard / *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 págs.129-137 (2012)

Elder, R. Gelein, V. Silva, T. Feikert, L. Opanashuk, J. Carter, R. Potter, A. Maynard, Y. Ito, J. Finkelstein, G. Oberdorster, Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system, *Environ. Health Perspect.* 114 (2006) 1172-1178.

Elder, A., Lynch, I, Grieger, L, Chan-Remillard, S Gatti, A, Gnewuch, H Kenawy, E, Korenstein, R, Kuhlbusch, T, Linker, F Matias, S, Monteiro-Riviere, N V.R.S. Pinto, R. Rudnitsky, Savolainen, K, Shvedova, A. Human Health Risks of Engineered Nanomaterials, in: I. Linkov, J. Steevens (Eds.), *Nanomaterials: Risks and Benefits*, Springer, Netherlands, págs.3-29,(2009).

Garnett, M.C, Kallinteri, P. Nanomedicines and nanotoxicology: some Physiological principles, *Occup Med (Lond)* 56, págs.307-311.(2006)

Geiser, M. Update on macrophage clearance of inhaled micro- and nanoparticles, *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 23 (2010) págs.207-217.

Greulich, J. Diendorf, T. Simon, G. Eggeler, M. Epple, M. Koller, Uptake and intracellular distribution of silver nanoparticles in human mesenchymal stem cells, *Acta Biomater.* 7 págs.347-354.(2011)

HAGENS, W.I. et al. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body?. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 49, n. 3, págs. 217-229.(2007).

Hasirci, F. Kok, A. Polyhydroxybutyrate and Its copolymers applications in the medical field, in: Yaszemski, M. J., Trantolo, T. J., Lewandrowski, V. Hasirci, D. E. Altobelli, D. L. Wise (Eds.), *Tissue Engineering and Novel Delivery Systems*, CRC Press, p. 25. (2003)

HODGE, G.; BOWMAN, D. Engaging in Small Talk: Nanotechnology Policy and Dialogue Processes in the UK and Australia. *The Australian Journal of Public Administration*, v. 66, n. 2, p. 223- 237. (2007).

Huang, C. Neoh, K. G., Wang, L., Kang, E. T., Shuter, B. Contrast Media Mol. Imaging 4 págs. 298— 307. (2011)

Ji, Z. Q., Sun, H., Wang, H., Xie, Q., Liu, Y., Wang, Z. Biodistribution and tumor uptake of C60(OH)_x in mice, *J. Nanopart. Res.* 8 págs. 53–63. (2006)

Jia, G., Wang, H., Yan, L., Wang, X., Pei, R., Yan, T., Zhao, Y., Guo, X. Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene, *Environ. Sci. Technol.* 39 págs. 1378–1383 (2005).

Jovanovic, B., Anastasova, L., Rowe, E. W., Zhang, Y., Clapp, A. R., Palic, D. Effects of nanosized titanium dioxide on innate immune system of fathead minnow (*Pimephales promelas* Rafinesque, 1820), *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 74 págs. 675–683. (2010)

Karlsson, H. L. The comet assay in nanotoxicology research, *Anal. Bioanal. Chem.* 398 págs. 651–666. (2010).

Keck, C. M., Müller, R. H. **Nanotoxicological classification system (NCS) - a guide for the risk-benefit** assessment of nanoparticulate drug delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm*, n°84, pág. 445-448 (2013).

LACERDA, L. et al. Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 58, n. 14, p. 1460-1470, 2006.

LANONE, S.; BOCZKOWSKI, J. Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms. *Current Molecular Medicine*, v. 6, n. 6, p. 651-663, 2006.

Longmire, M., Choyke, P. L., Kobayashi, H. Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats, *Nanomedicine* 3 págs. 703–717. (2008)

Liu, Y., Gao, Y., Zhang, L., Wang, T., Wang, J., Jiao, F., Li, W., Chai, G., Wu, C. Potential health impact on mice after nasal instillation of nano-sized copper particles and their translocation in mice, *J. Nanosci. Nanotechnol.* págs. 6335–6343. (2009)

Liu, D., Liu, Z., Wang, L., Zhang, C., Zhang, N. Nanosstructured lipid carriers as novel carrier for parenteral delivery of docetaxel. *Colloids Surf B Biointerfaces*; págs. 262-69. (2011)

Marcolino, A. Nanotecnologia: conhecer para enfrentar os desafios. Nota técnica, 76:1-10.(2008)

McNeil, S.E. Unique benefits of nanotechnology to drug delivery and diagnostics. *Methods Mol. Biol.* pág.697.(2011)

MELO, C. P.; PIMENTA, M. Nanociências e nanotecnologia (online).18: 9-22. - http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/viewFile/130/124. Acesso em:2013.

MOGHIMI, S. M. ; HUNTER, A. C.; MURRA, Y. J. C. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB Journal*, v. 19, n. 3,págs. 311-330, (2005).

Monteiro-Riviere N, Nemanich R, Inman A, Wang Y, Rivier .Multi-walled carbon nanotube interactions with humepidermal keratinocytes.*ToxicolLett* págs.377-384. (2005).

Myllynen,P.Nanotoxicology: damaging DNA from a distance, *Nat. Nanotechnol.* 4 págs.795-796.(2009)

NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE FY. Budget and Highlights [online]. Disponível em: <www.nano.gov/pdf/NNI/FY08_budget_summary_highlights.pdf>. Acesso em: 15 de Agosto de 2013.

Nigavekar, S.S, Sung,L.,Llanes,Y, M .El-Jawahri,A T.S. Lawrence, C.W . Becker, L. Dendrimer nanoparticle organ/tumor distribution, *Pharm .Res.* 21 págs. 476-483.(2011)

Nohynek,G.J, Lademann,J, Ribaud,C, Roberts,M.S. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety, *Crit. Rev. Toxicol.* 37 págs.251-277.(2007)

OBERDORSTER, G.; MAYNARD A.; DONALDSON, K.; CASTRANOVA, V.; FITZPATRICK, J.; AUSMAN K. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and Fibre Toxicology*, v. 2, (2005).

Oberdorster,G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology, *J. Intern. Med.* 267 págs.89-105. (2010)

Pan,J,W an,D ,Gong,J *Chem . Commun. (Camb.)* 12 págs.3442-3444.(2011)

Pumera, M .,Nanotoxicology: the molecular science point of view. *Chem . AsianJ.* 6, págs.340-348.(2011)

ROUSE, J. G. et al. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood-brain barrier. *Surgical Neurology*, n. 2, págs. 113-116,(2007).

Royal Society and The Royal Academy of Engineers, Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. Disponível em: <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm> Acesso em: 15 de Agosto de 2013

Slovic, P., Trust, emotion, sex, politics and science: Surveying the risk-assessment battle-field, *Risk Analysis*, volume 19, págs. 689-701, (2009.)

SMART, S. et al. The Biocompatibility of Carbon Nanotubes. *Carbon*, v. 44, p. 1034-1047, (2006).

Song, Y Li, X. Du, X Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma, *Eur. Respir. J.* 34 págs. 559-567. (2009)

Stern, S.T. McNeil, S; E Nanotechnology safety concerns revisited, *Toxicol. Sci.* 101 págs. 4-21. (2004)

Thanh, N.T.K., Raton, B (Eds.), *Magnetic Nanoparticles: From Fabrication to Clinical Applications*, CRC Press/Taylor and Francis, (2011).

TINKLE, S. S. et al. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environmental Health Perspectives, Toxicological Sciences*, v. 77, págs. 3-5, (2004).

WARHEIT, D. B. et al. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicology Science*, v. 77, n. 1, págs. 117-125, (2004).

Wong HL, Bendayon R, Rauth AM, Li Y, Wu XY. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*; 59: págs. 491-504 (2007).

Xia, M. Kovochich, J. Brant, M. Hotze, J. Sempf, T. Oberley, C. Sioutas, J.I. Yeh, M.R. Wiesner, A.E. Nel, Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm, *Nano Lett.* 6 págs. 1794-1807 (2006).

Xie, G Wang, C Sun, J, Zhong, G Tissue distribution and excretion of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles, *Toxicol. Lett.* (2011).

Xie, W, Wang, L, Zhang, Y, Su, L, Shen, A, Tan, J. Hu, J. Nuclear targeted nanoprobe for single living cell detection by surface-enhanced Raman scattering, *Bioconjug. Chem.* 20 págs. 768-773. (2009)

Yacobi, N.R., Almstadt, N, Fazlollahi, F., DeMaio, L R. Marchelletta, S.F. Hamm-Alvarez, Z. Borok, K.J. Kim, E.D. Crandall, Mechanisms of alveolar epithelial translocation of a defined population of nanoparticles, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 42 págs. 604-614. (2010).

Yamashita, K, Yoshioka, Y, Higashisaka, K., Mimura, Y. Morishita, M. Nozaki, X, Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice, *Nat Nano* 6 págs. 321-328. (2011).

Zhang, Y.; Ali, S. F.; Dervishi, E.; Xu, Y.; Li, Z.; Casciano, D.; Biris, A. S. Cytotoxicity Effects of Graphene and Single-Wall Carbon Nanotubes in Neural Phaeochromocytoma Derived PC12 Cells. *ACS Nano* 2010, 4, págs. 3181-3188 (2010).

3 - REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. S.; JEZUR, L.; FONTANA, M. C.; PAESE, K.; SILVA, C. B.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S.S.; BECK, R. C. R. Oil Based Nanoparticles Containing Alternative Vegetable Oils (Grape Seed Oil and Almond Kernel Oil): Preparation and Characterization. *Latin American Journal of Pharmacy*, v.28, p.165-72, 2009.
- BAOWAN, Duangkamon. Mathematical modelling of nanostructure. PhD thesis, School of Mathematics and Applied Statistics. University of Wollongong. 2008.
- BARBANTI, Samuel H.; ZAVAGLIA, Cecília A.C.; DUEK, Eliana A. R. Accelerated degradation of poly(ϵ -caprolactone) and poly(D,L-lactic acid-co-glycolic acid) scaffolds in alkaline medium. *Polímeros*, São Carlos, v. 16, n. 2. 2006.
- BERNARDI, Andressa; FROZZA, Rudimar L.; HORN, Ana Paula Maria; CAMPOS, Martha; CALIXTO, João B.; SALBEGO, Christianne; POHLMANN, Adriana R.; GUTERRES, Sílvia S.; BATTASTINI, Ana Maria O. Protective effects of indomethacin-loaded nanocapsules against oxygen-glucose deprivation in organotypic hippocampal slice cultures: Involvement of neuroinflammation. *Neurochemistry International*. 2010.
- BRAYDICH-STOLLE, L., et al. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germ line stem cells. *ToxicolSci*, v. 88, p. 412-419, 2005.
- COHEN, Malvin L. Nanotubes, Nanoscience, and Nanotechnology. *Materials Science and Engineering*, p. 1-11. 2001.
- CONTRI, Renata V.; KAISER, Moacir; POLETTI, Fernanda S.; POHLMANN, Adriana R. GUTERRES, Sílvia S. Simultaneous control of capsaicinoids release from polymeric Nanocapsules. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2010.
- DE AZEVEDO, Marcelo M. M. Nanoesferas e a Liberação Controlada de fármacos. Monografia do Curso Tópicos Especiais em Química Inorgânica IV - Introdução à Nanotecnologia: Um Enfoque Químico. Instituto de Química da UNICAMP. 2002.
- DE REZENDE, Camila A.; DUEK, Eliana Ap. R. Blendas de poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)/poli(ácido láctico): degradação in vitro. *Polímeros*, v.13, n.1. 2003.
- DE SIQUEIRA, Fernanda J.; CABRAL, Emanuelli L.; JAHNO, Vanusca D.; BARUD, Hernane; BOMBONATO-PRADO, Karina F.; LIGABUE, Rosane;

- EINLOFT, Sandra. Síntese, Caracterização e Avaliação da Viabilidade Celular do Poli (ácido glicólico). X Salão de Iniciação Científica – PUCRS. 2009.
- DOMINGUES, G. S.; GUTERRES, S. S.; BECK, R. C. R.; POHLMANN, A. R. Micropartículas nanorrevestidas contendo um fármaco modelo hidrofóbico: preparação em etapa única e caracterização biofarmacêutica. Química Nova, v. 31, n. 8. 2008.
- DOS SANTOS, Luciano. Nanotecnologia e Nanoestruturas. Monografia apresentada durante o programa PET. IQSQ – USP. 2007.
- DURAN, Nelson; MATTOSO, Luiz Henrique C; DE MORAIS, Paulo Cezar. Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicações. São Paulo: Artliber. 2006.
- ELDER, A.; Oberdörster, G. Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung. Clin Occup Environ Med, V. 5, p. 785-796, 2006.
- FERREIRA, Aurélio. MiniAurélio: Minidicionário da Língua Portuguesa dicionário. 7 ed. Curitiba: Positivo, 2008.
- FILHO, Otávio de Souza R; FONSECA, Roberto Nanotecnologia. TCC apresentado ao Curso MB Fundação Getúlio Vargas. Santo André, 2005.
- FRANK, H. Q. Nanotecnologia e o meio ambiente: perspectivas e riscos. Química Nova, v. 27, n. 2, 2004.
- FRONZA, T. Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.
- GREEN, Malcolm L.H.; COSTA, Pedro M. F. J. Nanotubos de Carbono – Moldes para cristais unidimensionais. Sociedade Portuguesa de Química. 2009.
- Grupo ETC (Grupo de Ação sobre Erosão, Tecnologia e Concentração). Nanotecnologia : os riscos da tecnologia do futuro. Porto Alegre: LPM. 2005
- GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, Adriana Raffin. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules for Cutaneous Applications. Drug Target Insights, v. 2, p. 1-11. 2007.
- HARDMAN, Ron. A Toxicologic Review of Quantum Dots: Toxicity Depends on Physicochemical and Environmental Factors. Environmental Health Perspectives, v. 114, n. 2. 2006.
- HOELLER, S.; SPERGER, A.; VALENTA, C. Lecithin based nanoemulsions: A comparative study of the influence of non-ionic surfactants and the cationic

- phytosphingosine on physicochemical behaviour and skin permeation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 370, p.181–186, 2009.
- HU, X., et al. In vitro evaluation of cytotoxicity of engineered metal oxide nanoparticles. *Sci Total Environ*, v. 407, p. 3070-3072, 2009.
- IJIMA, Sumiu. Helical microtubules of graphitic carbon. NEC Corporation. *Nature*, v. 354, p. 56-58. 1991.
- IJIMA, Sumiu; JCHHASHI, Toshinari. Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter. *Fundamental Research Laboratories, NEC Corporation. Nature*, v. 363, p. 603-605. 1993.
- JR, Arnaldo R. Santos; WADA, Maria Lucia F. Polímeros bioreabsorvíveis como substrato para cultura de células e engenharia tecidual. *Polímeros*, v. 17, n 4. 2007.
- MANADA, Rui; PINA, Maria Eugénia; VEIGA, Francisco. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38. n. 2. 2002.
- MANO, Eloisa B.; MENDES, Luís C. *Introdução a Polímeros*. São Paulo: Blücher. 2ª edição. 1999.
- MARTINS, Paulo R.; DULLEY, Richard D.; DE AZEVEDO, Regina M. B.; JÚNIOR, Oswaldo S. *Nanotecnologia, Sociedade e Meio Ambiente em São Paulo, Minas Gerais e Distrito Federal*. São Paulo: Xamã. 2007.
- MONTEMERLO, Michael S; LOVE, J. Christopher; OPITECK, Gregory J; GOLDHABER-GORDON, David; ELLENBOGEN, James C. *Technologies and Designs for Electronic Nanocomputer*. Sponsor MITRE MSR Program. Mc Lena – Virgínia, 1996.
- O'CONNELL, Michael J. *Carbon Nanotubes: properties and applications*. Taylor & Francis Group. California, 2006.
- OZIN, Geoffrey A.; ARSENAULT, André C. *Nanochemistry: A chemical approach to nonmaterial*. RSC publishing. Chemistry Department. University of Toronto- Canada, 2005.
- PHASCOALINO, M.P.; Marccone, G.P.S.; Jardim, W.F.; Os Nanomateriais e a Questão Ambiental. *Química Nova*, v. 33, n. 9, 2010.
- PEZZINI, Bianca R.; SILVA, Marcos A. S.; FERRAZ, Humberto G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e

multiparticulados. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n.4. 2007.

POOLE JR, Charles P; OWENS, Frank J. Introduction to Nanotechnology. A Wiley Interscience Publication. 2003.

PREGO, C; TORRES, D; FERNANDEZ-MEGIA E.; NOVOA-CARBALLAL R.; QUIÑOÁ E; ALONSO, M.J. Chitosan-PEG nanocapsules as new carriers for oral peptide delivery Effect of chitosan pegylation degree. Journal of Controlled Release, v. 111, p. 299-308. 2006.

RAFFIN, R.P., OBACH, E.S., MEZZALIRA, G., POHLMANN, A.R., GUTERRES, S.S. Nanocápsulas Poliméricas secas contendo indometacina: estudo de formulação e de tolerância gastrointestinal em ratos. Acta farmacêutica bonaerense, v. 22. p. 163-172. 2003.

ROOGIA, Isabel. Avaliação da Estabilidade, Liberação e Permeação Cutânea de Nanocápsulas contendo benzofenona-3. Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Nanociência - UNIFRA. 2009.

ROSA, S. Derval; CHUI; Queenei Siu Hang; FILHO, Rubens Pantano; AGNELLI, José Augusto M. Avaliação da Biodegradação de Poli- β -(Hidroxi butirato), Poli- β -(Hidroxi butirato-co-valerato) e Poli- ϵ -(caprolactona) em Solo Compostado. Polímeros, v. 12, n. 12. 2002.

SCHAFFAZICK, Scheila Rezende; GUTERRES, Sílvia Stanisçuaski; FREITAS, Liane de Lucca; POHLMANN, Adriana Raffin. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. Química Nova, v. 26, n. 5. 2003.

SILVA, J. A. Desenvolvimento, caracterização e estudo de permeação cutânea de diclofenaco de dietilamônio em sistemas tópicos nanoemulsionados. Tese (Doutorado)-Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

STERN, S.T.; McNeil, S.E.; Nanotechnology safety concerns revisited. Toxicol Sci, v. 101, p. 4-21; 2008.

TANAKA, Michiko. Toward a Proposed Ontology for Nanoscience. Palmer Schooof Library and Information Science. Long Island University. Brookville. New York. 2005.

TANIGUCHI, N. On the Basic Concept of Nano-Technology. Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo. Part II. Japan Society of Precision Engineering, 1974.

TOM A, Henrique E. O Mundo nanométrico: a dimensão do novo século. Oficina de textos. São Paulo, 2004.

TSUJI, J.S., et al. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. ToxicolSci, v. 89, p. 42-50, 2006.

VARGNAUD, Jean. Controlled drug release of oral dosage forms. Ed. Prentice-Hall. 1993.

WHATMORE, R. et al. Nanotechnology: International Developments and Emerging Products. Science Direct, v. 49, p. 523-545. 2007.

ZANETTI-RAMOS, B.G.; Creczynski-Pasa, T.B.; O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. Revista Brasileira de Farmácia, v. 89, n. 6, 2008.

ZULEGER, S., LIPPOLD, B. C. Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism. International Journal of Pharmaceutics, v. 217, n. 1-2, p. 139-152. 2001.

4 - A N E X O S



© Revista Biologia e Farmácia - Journal of Biology and Drugstore BioFar. ISSN 1983-4209. Universidade Estadual da Paraíba. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Departamento de Biologia. Av. Juvêncio Arruda, S/N, CCBS, Bodocongó, Campina Grande – PB. Cep: 58.109-753 – BRASIL. Telefone: 083-3315 3332 E-mail: biofar@uepb.edu.br ou biofar.uepb@gmail.com

SOBRE A REVISTA DE BIOLOGIA E FARMÁCIA

- É um periódico online e trimestral, oficial da Universidade Estadual da Paraíba, editado pela Universidade Estadual da Paraíba.
- As normas de editoração da BioFar são particulares e diferente da ABNT.
- Funciona com a coordenação de um Editor e vários Editores Associados, todos prestando serviços gratuitamente.
- Tem por objetivo publicar trabalhos científicos originais em português, inglês ou espanhol, que contribuam para o desenvolvimento da ciência.
- Os mesmos serão organizados seguintes categorias: Biotecnologia, Ciências Agrárias, Ciências Biológicas, Ciências Farmacêuticas, Ciências de alimentos, Ciências ambientais, Ecologia, Engenharias, Interdisciplinar, Medicina, Medicina veterinária, Meio Ambiente, Odontologia, Enfermagem, Química, Saúde coletiva, Zootecnia, Recursos pesqueiros, no âmbito nacional e internacional.
- Ao encaminhar o artigo informe a categoria da área que se enquadra, na dúvida ver no site: <http://www.capes.gov.br/avaliacao/documentos-de-area-/3270>.
- A abreviatura do título da Revista de Biologia e Farmácia é Biofar, *Rev. Biol. Farm.* Campina Grande/PB, v., n. ..., p. 1-6, meses, ano, que deve ser usada em referências bibliográficas, notas de rodapé e legendas bibliográficas.

ENDEREÇO PARA ENCAMINHAMENTO.

E-mail: biofar@uepb.edu.br ou biofar.uepb@gmail.com

DATAS DE PUBLICAÇÃO

1º trimestre	Março/maio
2º trimestre	Junho/agosto
3º trimestre	Setembro/novembro
4º trimestre	Dezembro/fevereiro