AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

NANOTECNOLOGIA EM DIAGNÓSTICO E TERAPIA NO BRASIL

Ana Carolina Costa da Silva

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

Orientadora:

Profa. Dra. Nélida Lúcia Del Mastro

São Paulo

2015

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

NANOTECNOLOGIA EM DIAGNÓSTICO E TERAPIA NO BRASIL

Ana Carolina Costa da Silva

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

Orientadora:

Profa. Dra. Nélida Lúcia Del Mastro

Versão Corrigida
Versão Original disponível no IPEN

São Paulo
2015

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos são direcionados á todos que colaboraram com a realização deste trabalho.

O trabalho se tornou possível por meio de uma excepcional professora, minha orientadora Dra. Nélida Lúcia Del Mastro, que sempre me auxiliou, incentivou e é uma referência profissional em minha vida, transformou minha carreira com seus conselhos e ensinamentos.

Meus pais, Julio e Denise, que com carinho e esmero, me ofereceram educação e base para a profissional a qual me tornei. A minha família, em especial meus avós Catharina e Dalírio, que compreenderam minhas ausências e me incentivaram a todo o momento.

O apoio encorajador do meu companheiro, amigo e confidente Rômulo Fernandes, o qual me acompanhou nesta jornada com muita paciência e coragem.

A meus amigos que me incentivaram na realização do trabalho, a família FujiFilm, em especial Roger Hayakawa, Marcos Kikuti, Denise Tavares, Danuza Morelli, Fernando Operman, Euler Ferreira, que sempre me apoiaram e auxiliaram na finalização deste projeto.

Ao IPEN, ao Centro de Tecnologia das Radiações, por proporcionar a infraestrutura necessária. Em especial a Dra. Patrícia Yoko Takinami, por sempre estar de prontidão e auxiliar muito na pesquisa, a Dra. Mery Piedad Zamudio por sugestões e incentivo.

Meus agradecimentos finais aos entrevistados e aos que me receberam neste Brasil de diversidades e adversidades.

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu
aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da
responsabilidade coletiva por toda a humanidade. ”
—Marie Curie

“Para uma tecnologia de sucesso, a realidade deve ter
prioridade sobre as relações públicas, pois a Natureza
não pode ser enganada. ”
—Richard Feynman

NANOTECNOLOGIA EM DIAGNÓSTICO E TERAPIA NO BRASIL

Ana Carolina Costa Da Silva

RESUMO

Os nanomateriais, nanopartículas e nanocompósitos apresentam novas propriedades físicas e químicas, que combinam as do mundo clássico com as do mundo quântico, e despontam de maneira surpreendente na ciência e na vida cotidiana impulsionando a era da nanotecnologia. Os avanços tecnológicos nessa nova ciência estão atrelados à descoberta de materiais com características inovadoras e as moléculas atualmente são peças chaves de sistemas mais elaborados e projetados para maior desempenho.

A presente dissertação teve como principal proposta levantar o estado da arte da utilização da nanotecnologia em diagnóstico e terapia no panorama nacional. O trabalho abordou pesquisa bibliográfica em bases de dados e pesquisa de campo com entrevistas semi estruturadas a profissionais locais atuantes na área biomédica. A coleta de dados evidenciou o progresso da nanotecnologia em função do tempo de acordo ao crescimento do número de publicações desde os primeiros artigos publicados até o presente e mostrou que ainda é incipiente o número de referências da nanotecnologia dentro da área nuclear: IAEA/INIS 25.948, frente a MEDLINE 90.627, PubMed 102.738 e Scopus 268.299 em maio 2015. A revisão bibliográfica contextualizou e embasou os conceitos, como interação da nanotecnologia nos sistemas biológicos e também a utilização e problemática da fiscalização e regulamentação nacional. Chegou-se à conclusão que a nanomedicina no Brasil está em processo de evolução e desenvolvimento tecnológico. O País se encontra atualmente em fase de testes pré clínicos de nanomedicamentos e ainda não possui produção em escala industrial, e está na criação e implantação legislativa. O conhecimento e a tecnologia estão sediados em pólos já desenvolvidos, fundamentalmente na região sudeste, e que mesmo nesta, a nanotecnologia encontram-se numa etapa muito inicial de aplicação no setor terapêutico e diagnóstico.

NANOTECHNOLOGY IN DIAGNOSIS AND THERAPY IN BRAZIL

Ana Carolina Da Silva Costa

ABSTRACT

Nanomaterials, nanoparticles and nanocomposites exhibit new physical and chemical properties, matching those from the classic world with the ones from the quantum world: they emerge, surprisingly, in science and everyday life, boosting the era of nanotechnology. Technological advances in this new science are linked to the discovery of materials with innovative characteristics and molecules are, nowadays, key pieces of more complex systems designed for higher performance. This work was, mainly, proposed to improve the state of the art nanotechnology use for both diagnosis and therapy, in the national scene. This work covered bibliographic research in databases and field survey with semi-structured interviews with local professionals working in the biomedical field. Data collection showed the progress of nanotechnology, as a function of time, in agreement with the growing number of publications since the first articles published to date, demonstrating that the number of nanotechnology references is still deficient, within the nuclear area: IAEA / INIS 25 948 , compared to 90,627 MEDLINE, PubMed and Scopus 268 299 102 738, in May 2015. The literature review contextualized and comprised some concepts, such as the nanotechnology interaction with biological systems and, also, its use and problems concerning supervision and national regulation. We came to the conclusion that nanomedicine, in Brazil, is under an evolution process and technological development. The country is, currently, in a preclinical testing phase of nanodrugs, which are not produced in industrial scale yet. Also, we are working for creating and establishing a legislative policy. Our knowledge and technology are based on a geographical distribution already developed, mainly, in the southeastern region. Nevertheless, even there, nanotechnology is at an early stage as to its application for therapeutic and diagnostic purposes.

SUMÁRIO

	PAG.
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	3
3. ASPECTOS GERAIS DA NANOTECNOLOGIA	4
3.1. Aspectos históricos e desenvolvimento da nanociência.....	4
3.2. Nanotecnologia.....	7
3.3. Visualização de nanoestruturas.....	8
3.3.1. Microscópios eletrônicos.....	8
3.3.1.1. Microscópios eletrônicos de varredura.....	9
3.3.1.2. Microscópios eletrônicos de transmissão.....	10
3.3.1.3. Microscópios eletrônicos por sonda.....	11
3.3.1.4. Microscópios eletrônicos de tunelamento.....	11
3.3.1.5. Microscópios de força atômica.....	12
3.4. Técnicas de nanofabricação.....	14
3.4.1. Técnica top-down.....	15
3.4.1.1. Fotolitografia.....	15
3.4.1.2. Litografia por feixe de elétrons, feixe de íons focalizados e nanoimpressão.....	17
3.4.2. Técnica bottom-up.....	18
3.4.3. Técnicas top down e bottom-up.....	19
3.4.4. Gerações dos nanoproductos.....	21
4. METODOLOGIA.....	22
4.1 Levantamento do estado da arte e utilização da nanotecnologia em Nanomedicina.....	22
4.2 Trabalho de Campo.....	22

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
5.1 Nanotecnologia em diagnóstico e terapia.....	24
5.1.1. Mercado nanotecnológico.....	28
5.1.2. Desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil.....	32
5.1.3. Regulamentação da nanotecnologia.....	35
5.1.3.1 O NANOREG.....	41
5.1.4. Aspectos de segurança e nanotoxicologia.....	43
5.1.5. Nanomedicina.....	46
5.1.6. Nanotecnologia em Diagnóstico.....	48
5.1.7. Nanotecnologia em Terapia.....	51
5.1.7.1 Nanopartículas em Terapia.....	56
5.1.7.2 Lipossomas em nanoterapia.....	63
5.1.7.3 Dendrímeros em nanoterapia.....	64
5.1.7.4 Polímeros e copolímeros em nanoterapia.....	65
5.1.7.5 Fullerenos em nanoterapia.....	69
5.1.7.6 Nanotubos de carbono em nanoterapia.....	69
5.1.7.7 Nanotecnologia em Medicina Regenerativa.....	71
5.1.7.8 Nanotecnologia em outras aplicações.....	74
5.2 Trabalho de campo.....	75
5.2.1 Análise das entrevistas.....	90
5.2.2 Legislação brasileira em nanotecnologia.....	90
5.2.3 Conhecimento da aplicabilidade da nanomedicina.....	92
5.2.4 Auxílio ao setor nanotecnológico.....	93
5.2.5 Proteção Ambiental.....	95
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	96
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
ANEXOS.....	108

LISTA DE FIGURAS

	PAG.
FIGURA 1- Logotipo da IBM desenhado com átomos de xenônio, através de microscópio de varredura de tunelamento.	7
FIGURA 2- Esquema do microscópio eletrônico de varredura (SEM).....	9
FIGURA 3- Esquema do microscópio eletrônico de transmissão (TEM).....	10
FIGURA 4- Esquema do microscópio de tunelamento.....	12
FIGURA 5- Microscópio de força atômica.....	14
FIGURA 6- Esquema da técnica de fotolitografia.....	16
FIGURA 7- Esquema de litografia por nanoimpressão.....	18
FIGURA 8- Esquema de nanomontagem.....	19
FIGURA 9- Esquema de litografia suave.....	20
FIGURA 10- Esquema de nanolitografia.....	21
FIGURA 11- Diagrama de bloco da metodologia abordada	23
FIGURA 12- Levantamento do número de artigos na base de dados Web of Science utilizando a palavra nanotechnology.....	25
FIGURA 13- Levantamento do número de artigos na base de dados Web of Science utilizando a palavra nanoparticle.....	26
FIGURA 14- Levantamento do número de artigos na base de dados Web of Science de artigos utilizando a palavra nanomedicine.....	26
FIGURA 15- Levantamento do número de artigos em diferentes bases de dados utilizando a palavra nanoparticle.....	27
FIGURA 16- Levantamento do número de artigos na base de dados Web of Science de artigos utilizando a palavra nanoparticles com filtro por país de origem no período 2000-2015.....	27

FIGURA 17- Levantamento do número de artigos na base de dados Web of Science de artigos utilizando o cruzamento de palavras chaves como ionizing radiation + nano, ionizing radiation+nano+bio e Nano + bio + nuclear energy para títulos de artigos no período 1950-2015.....	28
FIGURA 18- Crescimento de 2005 a 2010 do mercado de produtos de base nanotecnológica.....	30
FIGURA 19- Esquema da estrutura de governo do atual Programa Brasileiro de Nanotecnologia (PBN).....	34
FIGURA 20- Arquitetura das respostas.....	39
FIGURA 21- Matriz de classificação dos nanomateriais.....	40
FIGURA 22- Estudos clínicos com nanopartículas, em andamento, relacionando as patologias.....	55
FIGURA 23- Estudos clínicos com nanopartículas em andamento para o tratamento de diferentes tipos de câncer.....	55
FIGURA 24- Nanopartículas emissores de radiação UV e danos no DNA.....	57
FIGURA 25- Estudos clínicos com lipossomas em andamento no Brasil.....	64
FIGURA 26- Construção de dendrímeros.....	65
FIGURA 27- Motivo chave do não enquadramento do Profissional na Pesquisa.....	79
FIGURA 28- Distribuição do trabalho de campo e os estados visitados.....	82
FIGURA 29- Análise Geral do tema Análise Geral do tema Legislação Brasileira em Nanotecnologia.....	91

FIGURA 30- Análise Geral do tema Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina.....	93
---	----

FIGURA 31- Análise Geral do tema Preocupação Ambiental.....	95
--	----

1. INTRODUÇÃO

Os avanços tecnológicos estão atrelados à descoberta ou ao desenvolvimento de materiais com características inovadoras. O encontro da nanotecnologia com a química deu origem à nanotecnologia molecular que trata de um novo campo científico, em que as moléculas são peças-chaves de sistemas mais elaborados e projetados para maior desempenho. Presenciamos uma corrida na busca de materiais com estruturas e com tamanho de nanômetros, unidade equivalente a um bilionésimo de metro. Os chamados nanomateriais, nanopartículas e nanocompósitos apresentam novas propriedades físicas e químicas, que combinam as do mundo clássico e as do mundo quântico, e despontam de maneira surpreendente e inusitada, na ciência e na vida cotidiana. Os nanomateriais já têm aplicações variadas impulsionando a era da nanotecnologia (TOMA; ARAKI, 2011).

A escolha desta temática surgiu da necessidade de integrar o conhecimento atual sobre nanotecnologia e o que o país vem contribuindo neste campo. A presente dissertação de mestrado propõe levantar o estado da arte da utilização da nanotecnologia nos setores diagnósticos e terapêuticos no panorama nacional e a revisão de conceitos como interação da nanotecnologia nos sistemas biológicos, nanocompostos, utilização e problemática da fiscalização e regulamentação nacional.

Sob o ponto de vista metodológico, esta dissertação, além de ser uma pesquisa bibliográfica, é também uma pesquisa de campo, já que foram utilizadas técnicas de coleta de dados, como entrevistas com importantes profissionais atuantes em nanomedicina no Brasil, a investigação de estruturas em escala nanométrica, as propriedades das matérias e o controle do arranjo de moléculas nessa escala tornaram-se um dos campos de crescimento mais rápido dentro dessa ciência.

2. OBJETIVO

Levantamento do estado da arte e utilização da nanotecnologia nas áreas diagnósticas e terapêuticas no panorama nacional, contribuindo para a divulgação, avanço e correlação da pesquisa científica e aplicação clínica.

3. ASPECTOS GERAIS DA NANOTECNOLOGIA

3.1 Aspectos históricos e desenvolvimento da nanociência

Há indícios de uso de técnicas nanométricas na antiguidade, como foi descoberto recentemente propriedades nanotecnológicas nas maquiagens dos antigos egípcios. Pesquisadores coletaram os kits de maquiagem encontrados entre as peças de artes do museu do Louvre e descobriram com recursos da nanoquímica, que entre os compostos químicos, estavam o chumbo, nos antigos cosméticos, e a solução analisada combatia microorganismos (CARVALHO, 2012). Outros exemplos descritos na literatura são o sabre de dureza excepcional descoberto na Síria datado entre 1000-1300, feito em aço de Wootz (aço de Damasco) cujos compostos de carbono são semelhantes aos nanotubos; o vitral da Catedral de Chartres na França (1300), em que o processo artesanal dos pigmentos feitos à base de metais e seus compostos, sobretudo ouro, cobre e ferro se assemelham às nanofabricações de hoje (AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2010). Outro exemplo bem conhecido é o vitral multicolorido da Catedral de Notre Dame, de Paris, em que os artistas misturaram compostos para obter uma determinada cor, a cor a ser irradiada é dependente do espalhamento de luz incidente no composto, exemplo a luz incidida em nanopartículas de ouro de 50nm, irradiam o tom verde, se atingirmos com o mesmo material o tamanho de 100nm, a cor será a laranja. (TERRA et al., 2014).

Sempre foi necessidade do homem descobrir e explicar a menor fração de matéria. Esta fascinação dos cientistas e filósofos pelo misterioso mundo das partículas é advinda de um longo processo. Os ensinamentos do grego Leucipo de Mileto, no século V a.C., foram formalizados por Demócrito, que possibilitou que as ideias de seu mestre fossem divulgadas para diversos sábios e eras científicas, até o século XIX em que foram aperfeiçoadas pelo químico e físico inglês John Dalton. Posteriormente, já no século XX, foi decifrado a movimentação dos elétrons pelo neozelandês Ernst Rutherford. Todos estes conhecimentos foram agregados até chegar aos contemporâneos de Feynman (FRITZ et al., 2002).

O físico norte americano Richard Feynman, na sua conferência: "*There's Plenty of Room at the Bottom*," proferida na reunião da Sociedade Americana de Física no Instituto Californiano de Tecnologia (Caltech) em 29 de dezembro de 1959, tem sido a inspiração para o campo da nanotecnologia. O discurso de Feynman era de que "... quando tivermos algum controle sobre a disposição das coisas na escala pequena, teremos um leque enormemente maior de propriedades possíveis para as substâncias, e de diferentes coisas que poderíamos fazer...". Feynman ainda propôs no decorrer dessa palestra, colocar os vinte quatro volumes da Enciclopédia Britânica na cabeça de um alfinete, causando grande repercussão entre os ali presentes. Para ele, o homem seria capaz de manipular diretamente os átomos e a partir disso construir novos materiais que não ocorrem de forma natural (TOMA, 2004).

Feynman estava particularmente interessado, nas possibilidades de circuitos de computação mais densos e microscópios que pudessem ver coisas menores do que era possível com o microscópio eletrônico de varredura. Estas ideias foram posteriormente realizadas com o desenvolvimento da microscopia de varredura por tunelamento (*Scanning Tunneling Electron Microscope* - STEM) e microscopia de força atômica (*Atomic Force Microscopy* – AFM). Ele sugeriu também que seria possível em princípio, desenvolver máquinas que organizassem os átomos de maneira desejada e que seriam capazes de sínteses químicas e manipulações mecânicas (TOMA, 2004).

O termo nanotecnologia foi pela primeira vez utilizada em um artigo científico em 1974 pelo professor da Universidade de Ciência de Tóquio, Norio Taniguchi. O termo, segundo o autor, designaria o processo de separação, consolidação e deformação de matérias átomo por átomo ou molécula por molécula (ZHANG; WEBSTER, 2009).

Vinte e três anos após a famosa palestra de Richard Feynman, Gerd Binnig e Heinrich Rohrer criaram em 1981, no laboratório da IBM, em Zurique, Suíça, o microscópio eletrônico de varredura por tunelamento. Este microscópio se caracteriza por uma minúscula ponta feita de material condutor que percorre ou varre toda a superfície analisada, pois a ponta e o substrato onde se deposita a amostra ficam ligados por um circuito, detectando átomos e moléculas individuais, devido a sua alta densidade eletrônica. Trata-se de instrumento capaz de

visualizar superfícies a nível atômico. O par recebeu em 1986 o prêmio Nobel de Física pelo invento (FRITZ et al., 2002).

A primeira descrição difundida da nanotecnologia é atribuída a Erick Drexler, que a referia como a finalidade tecnológica de manipular átomos e moléculas para a fabricação de produtos com ao menos uma dimensão de tamanho de 1 a 100 nm. Nessa escala, fenômenos físicos como gravidade tornam-se menos importantes e tensão superficial e forças de Van der Waals seriam mais importantes. À medida que o tamanho se torna menor, seria necessário redesenhar algumas ferramentas (FRITZ et al., 2002).

Em meados da década de 1980, o britânico Harold Kroto e a dupla de cientistas norte americanos Robert Curl e Richard Smalley, todos ganhadores do Prêmio Nobel de Química em 1996, isolavam um elemento com admirável geometria molecular, o fulereno, uma das mais estáveis formas alotrópicas do carbono, que equivale ao grafeno em formato esférico em uma perfeita simetria. Em sua versão mais conhecida (Kroto et al., 1985), a buckyball, (C₆₀-Ih) fulereno, é uma molécula esférica composta de 60 átomos, semelhante a uma bola de futebol, composta de 20 hexágonos e doze pentágonos, com diversas aplicações, na nanomedicina.

Em 1986 Drexler, o primeiro cientista a doutorar-se em nanotecnologia, popularizou o tema, através de seu livro “Engines of Creation”. O livro possui uma visão de ficção científica e é baseado num trabalho desenvolvido pelo cientista sobre a construção de uma montagem molecular, que seria uma espécie de máquina minúscula que primeiro manipularia os átomos de forma a construir outra máquina de forma idêntica e depois a replicaria várias vezes (FRITZ et al., 2002).

Em 1989 na Califórnia, EUA, Donald M. Eigler da IBM escreveu as letras do nome da companhia, utilizando 35 átomos de xenônio, sobre uma superfície de níquel, mostrando que as estruturas poderiam ser construídas átomo a átomo, ou molécula por molécula (FIG 1). Isto ocasionou um imenso interesse entre os cientistas na busca de conseguir o melhor domínio da técnica de manipular átomos (DURÁN, 2006).

FIGURA 1- Logotipo da IBM desenhado com átomos de xenônio, através de microscópio de varredura de tunelamento.

Fonte: <<http://www03.ibm.com/ibm/history/ibm100/us/en/icons/microscope/breakthroughs/>> Acesso em: 31 jan 2014.

A descoberta dos nanotubos pelo professor Sumio Iijima, da NEC, em Tsukuba, Japão, em 1991 é um marco para nanotecnologia, pois impulsionou as aplicações da nanociência no cotidiano, revolucionando o mundo científico e a percepção da aplicação de produtos em escala nano (IIJIMA, 1991). Hoje em dia já é bem conhecida a notável diversidade de ligações carbono-carbono, estruturas e propriedades de fulerenos, nanotubos de carbono e grafeno (YAKOBSON; SMALLEY, 1997; DINADAYALENE; LESZCZYNSKI, 2010; YANG et al., 2013; BHIRUD et al., 2015).

3.2 Nanotecnologia

Nanotecnologia é a manipulação da matéria a nível atômico, molecular e supramolecular (SAINI et al., 2010). Os conhecidos nanomateriais são materiais com estruturas básicas sejam unidades, grãos, partículas, fibras ou outro componente menor de 100nm, em ao menos uma dimensão (SIEGEL; FOUGERE, 1995).

Atualmente a definição mais aceita para nanotecnologia é a descrita por Bawa et al. em 2008, a nanotecnologia é o desenho, caracterização, produção e aplicação de estruturas, de manipulação controlada do tamanho e da forma na escala nanométrica, que produzem estruturas, dispositivos e sistemas com pelo menos uma característica ou propriedade nova/superior.

Na escala nanométrica, as forças de maior influência sobre o comportamento do material podem não ser as forças de maior influência na escala macroscópica, exemplo, as forças gravitacionais, também, na escala

nanométrica, as partículas têm uma área superficial muito maior em relação ao volume, o que aumenta a interação química (TAB. 1).

TABELA 1 – Forças e interações nas escalas

Escala	Forças e interações de maior influência
Macro	Gravidade, elétrica, magnética, atrito, térmica.
Micro	Elétrica, magnética, térmica, Van der Waals, browniana, vibração, química.
Nano	Elétrica, magnética, quântica, química, Van der Waals, browniana, vibração.
Subnano	Quântica, força fraca, força forte.

Fonte: TERRA, MAIA e ROSA, 2014.

3.3. Visualização de nanoestruturas

Para visualizar objetos na escala nanométrica, são necessários equipamentos especiais. Equipamentos tradicionais geram imagens com a luz visível, ou seja, instrumentos óticos. Já a partir dos anos 1930, foi possível começar a enxergar em nanoescala utilizando instrumentos tais como microscópio eletrônico de varredura e de transmissão, e microscopia de campo iônico. Os desenvolvimentos mais recentes e notáveis são a microscopia de varredura com efeito de túnel e a microscopia de força atômica¹.

3.3.1. Microscópios Eletrônicos

Os principais tipos de microscópios eletrônicos são: Microscópio Eletrônico de Varredura (*Scanning Electron Microscope – SEM*) e Microscópio Eletrônico de Transmissão (*Transmission Electron Microscope – TEM*).

¹www.nano.gov/nanotech-101/what/seeing-nano

3.3.1.1 Microscópio Eletrônico de Varredura

Este equipamento utiliza um feixe concentrado de elétrons para executar a varredura de uma superfície sólida. Os elétrons ou são refletidos pela amostra ou são absorvidos. Os elétrons refletidos revelam detalhes sobre a topografia da amostra, sua composição e condutividade elétrica. Este microscópio pode criar imagens de alta resolução de um objeto e pode medir características de tamanho como um nanômetro (WILLIAMS; CARTER, 1996).

A precisão do SEM limita-se ao controle do feixe de elétrons e da composição da amostra, pois este microscópio só pode trabalhar com materiais sólidos e estáveis porque as amostras precisam suportar a baixa pressão da câmara de vácuo que o microscópio exige para funcionar.

A amostra também precisa ser eletricamente condutora ou receber uma fina cobertura de carbono ou metal para impedir que o feixe de elétrons a carregue, concluindo um SEM detecta os elétrons refletidos e usa essa informação para criar uma imagem da superfície gerada por computador (FIG. 2) (WILLIAMS; CARTER, 1996).

FIGURA 2 – Esquema do microscópio eletrônico de varredura (SEM).
Fonte: TERRA et al., 2014.

3.3.1.2. Microscópio Eletrônico de Transmissão

Diferente do modelo anterior, o microscópio de transmissão não reflete elétrons a partir da superfície de uma amostra. O feixe de elétrons desse modelo de microscópio passa pela amostra de forma semelhante aos Raios X pelo corpo humano. A amostra absorve e espalha alguns dos feixes de elétrons, entretanto, a maioria dos elétrons atravessará a fina amostra e interagirá com ela. Após essa interação, os elétrons passam pelos campos magnéticos do outro lado da amostra. Esses campos concentram e focalizam os elétrons antes que eles alcancem um detector, como, por exemplo, uma tela fluorescente, um filme fotográfico ou um sensor eletrônico. As informações do sensor eletrônico são usadas para criar uma imagem gerada por computador da amostra. Uma das particularidades deste microscópio é que a amostra precisa ser extremamente fina (50 – 100 nanômetros de espessura), com isso aumenta o tempo de preparação para materiais sólidos e frequentemente, as amostras precisam estar embebidas, montadas ou congeladas para serem cortadas de forma suficientemente fina para ser utilizada por um TEM, que possui alta resolução (aproximadamente 0,1 nanômetro), esta característica oferece a este instrumento a capacidade de visualizar claramente átomos individuais ou estruturas moleculares em separado (FIG. 3) (WILLIAMS; CARTER, 1996).

FIGURA 3 – Esquema do microscópio eletrônico de transmissão (TEM).
Fonte: TERRA et al., 2014.

3.3.1.3 Microscópios de Varredura por Sonda (Scanning Probe Microscopy – SPM)

A microscopia de varredura por sonda é uma técnica completamente diferenciada para visualização em escala nanométrica, essa técnica usa uma ponta extremamente afiada, podendo ter a espessura de um a dois átomos, para explorar a superfície de uma amostra, esta ponteira se move por meio da amostra para mapear seus contornos e produzir uma imagem tridimensional da sua superfície, nesta técnica é possível visualizar átomos e estruturas moleculares individuais (TERRA et al., 2014). Existem dois tipos de instrumentos SPM: Microscópio de Tunelamento (Scanning Tunneling Microscope – STM) e Microscópio de força atômica (Atomic Force Microscope – AFM). Os microscópios de varredura por sonda podem mover átomos e moléculas, com um AFM é possível corroer fisicamente uma superfície, outra técnica seria usar uma ponteira de STM recoberta com metal, quando a tensão é aplicada à ponteira, átomos do material de cobertura podem ser transferidos ao substrato. As ponteiros desses dispositivos podem gravar uma substância resistente ou uma superfície, deixando neles um risco ou uma impressão. Este processo de riscar uma superfície com uma única ponteira de AFM ou arrastar moléculas individuais é lento, sendo útil somente para pesquisas não para fabricação em larga escala (TANG; KOTOV, 2005).

3.3.1.4 Microscópios de Tunelamento (Scanning Tunneling Microscope – STM)

Um STM usa uma corrente de tunelamento, ou seja, o tunelamento é um fenômeno ondulatório pelo qual os elétrons atravessam o que poderia tipicamente parecer uma barreira insuperável, como o vácuo. Com esta corrente constante entre a ponta e a superfície da amostra é possível criar um mapa topográfico desta superfície. A ponteira da sonda é geralmente submetida ao tratamento de corrosão de um fio de tungstênio ou platina-irídio para que se forme um único átomo presente na ponteira, pois esta ponteira precisa ser posicionada muito perto da superfície, aproximadamente um nanômetro, da amostra. Quando uma tensão é aplicada entre a ponteira e amostra, os elétrons podem mover-se por meio desse intervalo até a amostra, criando uma corrente, que pode ser mantida

constante, ajustando-se a distância entre a ponteira e a superfície conforme a ponteira varre a amostra. A magnitude dessa corrente será determinada pelas mudanças na tensão aplicada, pela largura do intervalo e pela aceitação dos elétrons pela amostra. Conforme a ponteira move-se pela amostra, mudanças podem ser detectadas monitorando-se a corrente, um computador quantifica as mudanças e devolve os dados como imagem, exibindo um mapa átomo a átomo da superfície da amostra. A resolução do STM pode de ser de 0,1 nm na largura e na profundidade, estes dispositivos fazem a varredura elétrica de amostras condutoras, e as medições podem ou não exigir vácuo. Um vácuo ultra alto é frequentemente usado em medições extremamente precisas (TANG; KOTOV, 2005). Na FIG.4 é apresentado um esquema do microscópio de tunelamento.

FIGURA 4 – Esquema do microscópio de tunelamento.

Fonte: TERRA et al., 2014.

3.3.1.5. Microscópios de força atômica (Atomic Force Microscope – AFM)

Um AFM normalmente possui uma ponteira de silício afiada ou de nitreto de silício fixada sob a ponta de um braço móvel (cantiléver). Este braço móvel flexível move-se para cima e para baixo de acordo com o movimento da ponteira na superfície. O braço possui duas características importantes: a mola presente no braço ajuda a controlar a resposta da ponteira, e um revestimento metálico na parte superior do braço móvel também reflete a luz de um feixe de laser até um fotodetector, amplificando o movimento mecânico da ponteira. O feixe de laser e o fotodetector ajudam a traduzir o movimento mecânico da ponteira em um sinal elétrico, o AFM grava essas mudanças de sinais e determina os contornos da

superfície, gerando uma imagem desta superfície no computador com detalhes até em escala nanométrica. Cristais piezelétricos controlam os ajustes da escala nanométrica à altura do braço móvel. Esses cristais, calibrados com muita precisão, mudam de tamanho conforme uma pequena tensão é aplicada por meio deles, isso fornece uma forma de evitar as mudanças da força mecânica no braço móvel. O processo de sentir uma característica de superfície e ajustar a altura da ponta em resposta é chamado circuito de realimentação (HERRMANN et al., 1997).

O corte típico de uma ponteira de AFM é de aproximadamente 10 nanômetros ou mais de diâmetro. Cristais piezelétricos também são usados para moverem a ponteira para frente e para trás por meio de uma amostra, limitando o tamanho máximo de varredura de um AFM típico a uma região quadrada de 100 micrômetros por 100 micrômetros. A taxa de varredura típica de um AFM produz uma imagem completa em dois a cinco minutos (HERRMANN et al., 1997).

O que torna este microscópio tão versátil é seu funcionamento em condições ambientais normais, não requer vácuo. Isso significa que pode executar varredura não somente de sólidos rígidos, mas de materiais mais moles, mesmo com a ponta mergulhada em líquidos, este equipamento não requer uma amostra eletricamente condutora, porque ele investiga a superfície dos materiais. Materiais feitos de metais, polímeros e cerâmicas, assim como exemplares biológicos e outros materiais não condutores, podem ter suas imagens obtidas (HERRMANN et al., 1997).

FIGURA 5 – Microscópio de força atômica.

Fonte: TERRA et al., 2014.

3.4 – Técnicas de nanofabricação

A fabricação de nanoestruturas pode ser obtida por diversas técnicas, as duas principais abordagens são:

- Top-down é o método de fabricação utilizado na microeletrônica e indústria, onde são produzidos por meio de processos de manufatura, tais como moagem ou trituração, os nanomateriais são criados de pequenos substratos gerando partículas de tamanho nano que podem ou não ter propriedades diferentes dos materiais bulk (matéria prima) que lhe deram origem (FRITZ et al., 2002).
- Bottom-up é o método de fabricação por processos físicos ou químicos, é diretamente relevante para os produtos químicos industriais. Este método começa com unidades muito pequenas, moléculas individuais ou mesmo átomos que são montados em unidades de blocos de construção; esses nanomateriais apresentam propriedades que não aparecem em sua macroescala (bulk / matéria prima) (FRITZ et al., 2002; AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2011).

Outra abordagem pouco utilizada até o presente é a possibilidade do uso de radiação ionizante para sintetizar nanoestruturas (JOSHI et al., 1998). Hidrogéis estáveis de gelatina podem ser preparados mediante radiação ionizante desde que concentração, temperatura, confinamento físico, dose e taxa de dose sejam adequadamente estabelecidas (TAKINAMI, 2014).

3.4.1 Técnicas top down

As técnicas de nanofabricação top-down surgiram em grande parte como uma extensão das técnicas de microfabricação da indústria de semicondutores e são dominadas pela litografia ótica, ou fotolitografia. As técnicas litográficas podem criar nanoestruturas em uma superfície. Um exemplo é a impressão offset, que transfere uma imagem por meio de uma série de placas padronizadas até uma folha de papel (TERRA et al., 2014).

3.4.1.1 Fotolitografia

A fotolitografia usa uma fotomáscara, uma fonte de luz de pequeno comprimento de onda e uma camada resistente na superfície para transferir um padrão. A fotomáscara possui regiões transparentes, que expõe a substância resistente à luz, enquanto nas regiões opacas não permitem a luz passar, quando a luz visível, ultravioleta ou raios X incidem em uma fotomáscara, a luz reflete o padrão da substância resistente, que é um material sensível a luz que ajuda a transferir uma imagem temporária do padrão à superfície. Entre as principais vantagens esta a capacidade de padronizar uma grande área de uma só vez, o que pode ser nomeado como processamento paralelo. Esta técnica é usada para criar chips de memória e processamento para uma ampla faixa de dispositivos eletrônicos (FIG.6) (TANG; KOTOV, 2005).

FIGURA 6 – Esquema da técnica de fotolitografia.

Fonte: TERRA et al., 2014.

3.4.1.2. Litografia por feixe de elétrons, feixe de íons focalizados e nanoimpressão

A litografia por feixe de elétrons, ou litografia e-beam, não requer uma fotomáscara, sem máscara usa um feixe concentrado de elétrons de um microscópio de varredura de elétrons em vez de uma fonte de luz ótica. O feixe de elétrons traça diretamente um padrão em uma substância resistente. A litografia e-beam podem criar padrões de 10 nanômetros ou menos, a velocidade e os custos desta técnica limitam seu uso industrial. Os sistemas comerciais custam milhões de dólares e levam muito tempo para produzir materiais. Os processos de fabricações atuais baseiam-se nesta técnica para a criação de fotomáscaras, mas não para a fabricação de dispositivos (VALADARES; CHAVES; ALVES, 2005)

A litografia por feixe de íons focalizados FIB (*Focused Ion Beam*), usa íons em vez de elétrons ou luz para padronizar superfícies. O íon mais comumente escolhido é o gálio. As fontes de FIB típicas podem produzir feixes de íons da ordem de 5 nanômetros de diâmetro. Usando-se íons de gálio, que são muito mais maciços do que os elétrons, a litografia FIB pode tratar diretamente por corrosão superfícies sem uma substância resistente. A principal desvantagem da técnica é que íons de gálio podem fixar-se ao material que está sendo padronizado. Novas máquinas estão agora combinando as melhores propriedades do SEM e da FIB em um híbrido chamado FIB de feixe duplo (dual-beam FIB) (VALADARES; CHAVES; ALVES, 2005).

A litografia por nanoimpressão, técnica também conhecida como NIL (*Nanolmprint Lithography*), grava um padrão bidimensional diretamente em uma substância resistente. Como uma matriz metálica que deixa uma impressão em um pedaço de papel, a NIL transfere padrões de relevo a uma camada de substância resistente usando uma matriz mestra dura. Esta técnica possui resolução muito fina, pode criar padrões com resolução de 10 nanômetros, ela não se limita a pequenas áreas superficiais, pode padronizar uma ampla gama de materiais como: películas polimerizadas, culturas de células, copolímeros, dispositivos magnéticos, películas orgânicas finas e revestimentos plásticos de fluoropolímeros. Tem potencialidades para fabricar dispositivos eletrônicos, óticos, magnéticos e biológicos que requerem detalhes em escala manométrica

(VALADARES; CHAVES; ALVES, 2005). Na FIG.7 é mostrado o esquema de litografia por nanoimpressão.

FIGURA 7 – Esquema de litografia por nanoimpressão.

Fonte: TERRA et al., 2014.

3.4.2 Técnica bottom-up

A automontagem se enquadra nessa categoria, pois usa ligações químicas e forças físicas como argamassa que une os materiais de escala nanométrica. É a construção espontânea de estruturas maiores com blocos de construção menores. Esta técnica explora processos biológicos, químicos e físicos para criar padrões e fabricar estruturas. A automontagem biológica é um processo que ocorre naturalmente em todos os organismos vivos. Usando blocos de construção moleculares, a natureza monta células, unidade básica da vida. O desenvolvimento da exploração de automontagem biológica pode nos ajudar a aprender mais sobre os métodos próprios da natureza. A automontagem química é responsável em criar estruturas complexas em escala nanométrica, já a automontagem física se baseia em atrações moleculares (TANG; KOTOV, 2005).

Na FIG. 8 é mostrado um esquema de automontagem espontânea da molécula de ácido 16-mercaptop-hexadecanoico (16-mercaptohexadecanoic acid-MHA) alinha-se espontaneamente a uma superfície para formar uma

monocamada auto organizada (Self-Assembled Monolayer – SAM).

FIGURA 8 – Esquema de nanomontagem.

Fonte: TERRA et al., 2014.

3.4.3 Técnicas top down e bottom-up

A litografia suave usa um molde macio (FIG.9) para padronizar uma superfície, o molde elástico da litografia suave é frequentemente um polímero orgânico derivado de silício, o polidimetilsiloxano (Polydimethylsiloxane – PDMS). A principal vantagem é a natureza flexível do molde, que oferece possibilidade de imprimir em superfícies irregulares, curvas, rígidas ou macias. Na técnica top-down os padrões podem ser usados como uma substância resistente para mascarar e expor regiões da superfície para uma corrosão. Com a técnica bottom-up, uma monocamada é depositada na superfície a ser padronizada, essas monocamadas podem ser depositadas sobre várias superfícies, como as metálicas e as semicondutoras e os vidros. A litografia suave é uma técnica relativamente barata, os moldes têm custo muito baixo e são frequentemente descartados (TANG; KOTOV, 2005).

FIGURA 9 – Esquema de litografia suave.

Fonte: TERRA et al., 2014.

Os microscópios de varredura por sonda podem também ser utilizados como ferramentas de nanofabricação usando ambas as técnicas top down e bottom-up (TERRA et al., 2014).

A nanolitografia Dip Pen (DPN) trabalha de forma semelhante a uma caneta-tinteiro, ou caneta de pena, em escalas micro e nanométricas, onde uma ponta muito afiada escreve com uma tinta molecular e deposita moléculas em uma superfície pelo menisco de água (FIG 10). A caneta de escala nanométrica toma frequentemente à forma de uma ponteira do tipo AFM com aproximadamente 15 nanômetros de raio. A DPN pode ser usada como método de fabricação de top-down, quando os padrões de substância resistente negativa ou positiva podem ser gravados para mascarar uma superfície que será corroída, ou bottom-up, com os padrões de moléculas diretamente construídos (TERRA et al., 2014).

FIGURA 10 – Esquema de nanolitografia.

Fonte: TERRA et al., 2014.

3.4.4 Gerações dos nanoproductos

Segundo Renn e Roco (2006) os produtos que são desenvolvidos por meio da nanotecnologia se dividem em quatro gerações diferentes. A primeira são produtos fabricados aproximadamente antes do ano 2000, incluem revestimentos nanoestruturados, dispersão de nanopartículas, superfícies nanopadronizadas e materiais bulk (matéria prima), como metais nanoestruturados, polímeros e cerâmicas; os materiais desta geração apresentam estruturas estacionárias. A segunda geração caracteriza-se por nanoestruturas ativas como, por exemplo, novos transistores, fármacos alvo, e produtos químicos fabricados a partir de 2005. Após 2010 a terceira geração se inicia caracterizando-se por uso de várias sínteses e técnicas de montagem como robótica, biomontagem e em multiescala associados à nanosistemas baseados em mecânica quântica. A quarta geração é descrita para o futuro com início entre 2015 e 2020 envolvendo nanosistemas moleculares heterogêneos em que cada molécula no nanosistema tem uma estrutura específica com um papel diferente.

4. METODOLOGIA

4.1. Levantamento do estado da arte e utilização da nanotecnologia em Nanomedicina

O levantamento foi realizado em sites referência de pesquisa como Web of Science, Google Scholar, Bireme, Pub Med e demais bases de dados disponíveis.

4.2. Trabalho de campo

Como métodos de coleta de dados foram adotados entrevistas semi estruturadas, onde segundo Joly Gouveia (1984) o pesquisador é seu próprio instrumento de trabalho. Este modelo de pesquisa exige uma composição de roteiro com tópicos gerais selecionados, elaborados de forma a serem abordados com todos os entrevistados. Esta estrutura proporciona um estudo atualizado que relaciona passado e futuro (ALVES; DIAS DASILVA, 1992).

Para concretização dos roteiros foi realizada uma eleição de tópicos e temas pertinentes ao currículo e ocupação dos entrevistados. Foi exigido muito tempo de preparação, disponibilidade, conhecimento e experiência na área para ambas as etapas: contatar e entrevistar.

A área que foi abordada: pesquisadores e órgãos emergentes nas áreas da nanomedicina. As entrevistas foram desencadeadas com o objetivo de coletar mais informações, e correlacionar as entrevistas entre si. Este método foi descrito por Belei et al. (2008) e permite uma organização flexível e ampliação dos questionamentos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As fontes que foram consultadas para pesquisa bibliografia totalizam 125, sendo 15% de livros, 76% publicações periódicas, 2% teses, 4% outros aulas que foram disponibilizadas pelos Professores e eventos na área de interesse e, como última fonte, 3% de normas. Como ex., no Google acadêmico foi realizada pesquisa avançada e definido o período de pesquisa, delimitando artigos apenas em português e nanotecnologia foi a palavra chave selecionada. Foi verificado que ocorreu um aumento significativo de 2000 (24 publicações) a 2010, (665 publicações) e entre 08/01/2012 a 18/10/2014 houve 1250 publicações. Foi realizada busca avançada na base de dados Web of Science com palavras chaves como descrito abaixo.

No cruzamento de nanotecnologia e aplicações na área nuclear encontram-se poucas referências direitas (ULANSKI et al., 1998, ULANSKI et al., 2002; BANG & JEONG, 2011; AN et al., 2011). Entretanto, como em todas as outras áreas de desenvolvimento tecnológico se vislumbra uma constante incorporação de materiais e processos em nanoescala.

5.1 Nanotecnologia em diagnóstico e terapia

O termo nanotecnologia foi pela primeira vez utilizada em um artigo científico em 1974, desse modo o desenvolvimento científico e tecnológico da nanotecnologia pode ser avaliado pelo número de artigos compilados na base de dados Web of Science nas últimas décadas como mostrado na FIG. 11, FIG. 12 e FIG.13 a busca avançada permiti coletar dados de acordo com a escolha da palavra chave, as palavras “nanotetchnology”, “nanoparticles” e “nanomedicine” foram o objeto de estudo por títulos de artigos anualmente.

Foi observado que houve um aumento significativo em artigos utilizando a palavra nanotechnology após o ano 2000, FIG.11.

A FIG. 12 e FIG.13 apresentam o levantamento do número de artigos na base de dados Web of Science utilizando as palavras *nanoparticle* e *nanomedicine* respectivamente, no período de 2000 até 2015 o aumento é progressivo a cada ano, apenas no último de ano de coleta, que corresponde ao ano atual ocorre uma diminuição do número de artigos, devido a data da coleta corresponder apenas ao 4 mês do ano.

FIGURA 11 - Levantamento do número de artigos na base de dados *Web of Science* utilizando a palavra *nanotechnology*.

FIGURA 12- Levantamento do número de artigos na base de dados *Web of Science* utilizando a palavra *nanoparticle*.

FIGURA 13 - Levantamento do número de artigos na base de dados *Web of Science* de artigos utilizando a palavra *nanomedicine*.

Outra avaliação foi realizada, baseada pelo número de artigos compilados na base de dados Web of Science, com a palavra chave “nanoparticles” na opção busca avançada por país de origem é apresentado na FIG. 14, a palavra chave nanomedicine apresentou um alto índice de dispersão na pesquisa refinada por país de origem, não permitindo a correlação de outros países alvo e período de busca, em âmbito nacional, é representado apenas 1788 artigos no período de 2000 até 2015.

FIGURA 14 - Levantamento do número de artigos na base de dados *Web of Science* de artigos utilizando a palavra *nanoparticles* com filtro por país de origem no período 2000-2015.

Foi realizado cruzamento de tags apresentado na FIG. 15, envolvendo radiação ionizante cruzando as palavras *nano*, *bio* e *nuclear energy* com objetivo de coletar número de artigos correlacionados. A nanotecnologia envolvendo técnicas de radiação é pouco disseminada e ainda em desenvolvimento. Porém o cruzamento de palavras que apresentou maior índice no período proposto, 1950-2015, foi *ionizing radiation + nano*.

FIGURA 15 - Levantamento do número de artigos na base de dados *Web of Science* de artigos utilizando o cruzamento de palavras chaves como *ionizing radiation + nano*, *ionizing radiation+nano+bio* e *Nano + bio + nuclear energy* para títulos de artigos no período 1950-2015.

5.1.1 Mercado nanotecnológico

A consciência global do potencial da nanotecnologia criou um clima de competição científica e tecnológica, movendo recursos humanos e financeiros na indústria mundial (ZANNETI-RAMOS; CRECZYNSKI-PASA, 2008). O mercado conta com os mais diversos produtos que atingem desde o cotidiano até as áreas mais complexas como o setor da saúde. Na TAB.2 estão descritas as áreas de atuação de produtos nanotecnológicos, segundo recopilação da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2014).

TABELA 2- Áreas de atuação dos produtos nanotecnológicos.

Setor	Efeitos propagados como benefícios ao público final
Indústria automobilística e aeronáutica	Materiais mais leves, pneus mais duráveis, plásticos não inflamáveis e mais baratos, etc.
Indústria eletrônica e de comunicações	Armazenamento de dados, telas planas, aumento na velocidade de processamento, etc.
Indústria química e de materiais	Catalisadores mais eficientes, ferramentas de corte mais duras, fluidos magnéticos inteligentes, etc.
Indústria farmacêutica, biotecnológica e biomédica	Novos medicamentos baseados em nanoestruturas, kits de auto-diagnóstico, materiais para regeneração de ossos e tecidos, etc.
Setor de fabricação	Novos microscópios e instrumentos de medida, ferramentas para manipular a matéria a nível atômico, bioestruturas, etc.
Setor energético	Novos tipos de bateria, fotossíntese artificial, economia de energia ao utilizar materiais mais leves e circuitos menores, etc.
Meio-ambiente	Membranas seletivas, para remover contaminantes ou sal da água, novas possibilidades de reciclagem, etc.

Fonte: (AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2014).

O crescimento nos números de produtos de base nanotecnológica de 2005 a 2010, segundo Guterres e Pohlmann (2012), segue uma tendência de mercado bem caracterizada (FIG. 16).

FIGURA 16 – Crescimento de 2005 a 2010 do mercado de produtos de base nanotecnológica. Fonte: Adaptado de <http://www.nanotechproject.org/inventories> apud GUTERRES e POHLMANN, 2012.

Segundo Vericourt (2011) entrou em operação na França, uma unidade industrial capaz de fabricar 400 toneladas de nanotubos de carbono, o que poderá contribuir para a generalização destes materiais com propriedades espetaculares exemplificando e comprovando o crescimento em escala industrial. A produção total anual de nanomateriais é estimada em cerca de 11 milhões de toneladas, representando um valor de mercado de aproximadamente 20 bilhões de euros. O mercado para produtos de base nanotecnológica, superior a 200 milhões de euros em 2009, deverá alcançar 2 trilhões de euros em 2015, segundo estimativa de Guterres e Pohlmann (2013).

Na área da saúde, o mercado global de nanomedicamentos atingiu em 2009 os US\$ 53 bilhões com previsão de crescimento anual de 13,5%, atingindo em 2014 mais de US\$ 100 bilhões. Os nanomedicamentos para o tratamento do

câncer se destacaram com US\$ 20 bilhões em 2009 e os nanomedicamentos para tratamento de doenças do sistema nervoso central alcançaram um valor de mercado de US\$ 11 bilhões no mesmo ano (GUTERRES; POHLMANN, 2012).

Consta que desde 2001, o Japão considera a nanotecnologia uma das suas principais prioridades de investigação. Os níveis de financiamento anunciados aumentaram acentuadamente, de 400 milhões de dólares, em 2001, para cerca de 800 milhões de dólares, em 2003. A China, por sua vez, está dedicando recursos crescentes às nanotecnologias, o que é significativo considerando seu poder de compra. Outros países que também estão investindo em nanotecnologias, são Coreia do Sul, Taiwan, Austrália, Canadá, Índia, Israel, Malásia, Nova Zelândia, Filipinas, Singapura, Tailândia e países da América Latina e da África (ZANNETI-RAMOS; CRECZYNSKI-PASA, 2008). Os investimentos governamentais em nanotecnologia, realizados no período entre 1997 a 2005, são apresentados na TAB.3. Na TAB. 4 aparecem as áreas de investimento do governo em diferentes países.

TABELA 3 - Investimentos governamentais destinados à pesquisa e desenvolvimento, entre 1997 a 2005 (milhões de dólares). Fonte: ROCO, 2001.

País	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
EUA	126	151	179	200	~225	~400	~650	~950	~1050
Japão	120	135	157	245	~465	~720	~800	~900	~950
EU	116	190	255	270	465	697	862	989	~1081
Outros	70	83	96	110	~380	~550	~800	~900	~1000
Total	432	559	687	825	~1535	~2350	~3100	~3700	~4100
(% de 1997)	100%	129%	159%	191%	355%	547%	720%	866%	945%

TABELA 4 - Áreas de investimento do governo em nanotecnologia, em diferentes países.

País	Materiais/Manufatura	Dispositivos (eletrônicos e ópticos)	Energia e meio-ambiente	Biotecnologia e medicina	Instrumentos	Educação
Alemanha	x	x		x	x	
Argentina	x					
Austrália	x	x	x	x		
Brasil	x	x		x		
Canadá	x	x		x		
EUA	x	x	x	x	x	x
França	x			x		
Índia	x	x		x	x	x
Itália	x	x		x	x	
Japão	x	x	x	x	x	
Reino Unido	x	x		x		
Suíça	x	x		x	x	

Fonte: International Dialogue on Responsible Research and Development of Nanotechnology, jun 2004 apud ZANNETI-RAMOS e CRECZYNSKI-PASA, 2008. Disponível em: <http://www.nanoandthepoor.org/international.php>

5.1.2 Desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil

Desde 1990, muitos cientistas brasileiros e ao redor do mundo trabalham na área da nanotecnologia, mas não com uma expressiva produção e comercialização. No programa norte americano “National Nanotechnology Initiative - NNI”, lançado em 2001, os EUA investiram cerca de 3,7 bilhões de dólares, a União Européia aproximadamente 2 bilhões de dólares e o Japão 750 milhões de dólares (ANONYMOUS, 2012). Na mesma época a China criou o Comitê Nacional para Nanociência e Nanotecnologia (NSCNN) e publicou o programa “National Nanotechnology Development Strategy 2001-2010”, semelhante ao NNI norte americano. Dentro dessa realidade o Brasil tomou em 2001 as primeiras medidas para estruturação do desenvolvimento da

nanotecnologia (PLENTZ e FAZZIO, 2013). Nesse sentido, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) apoiou por meio da formação de quatro redes cooperativas de pesquisa e quatro institutos (virtuais), com um investimento de 30 milhões de reais, para quatro anos.

A primeira iniciativa contemplada foi a proposta do tema; “Instituto de Nanociências”, que teve participação de 14 instituições: CBPF; Cetec/MG; CNEM; Funrei/MG; ITP/SE; LNLS; PUC/RJ; UERJ; UFBA; UFF; UFJF; UFMG; UFRJ e UFV (PLENTZ; FAZZIO, 2013).

Em 2004, o Ministério da Ciência e Tecnologia no âmbito do Plano Plurianual (PPA) 2004-2007, lançou o programa “Desenvolvimento da Nanociência e Nanotecnologia”, elaborado com base na Portaria MCT nº 252, de 16 de Maio de 2003, posteriormente em 2005, foi lançado o Programa Nacional de Nanotecnologia, que teve recursos dos fundos setoriais em que houve uma ampliação do número de iniciativas nesse tema (PLENTZ; FAZZIO, 2013).

A nanotecnologia no Brasil ganhou consistência em 17 de julho de 2008 com a criação do programa “Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia” (INCT), pela portaria MCT Nº 429, o programa proporcionou uma posição estratégica no Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I). Em 2008 e 2009 foram realizados 13 eventos com a finalidade de divulgar a nanotecnologia no setor privado. Esta articulação foi realizada entre o MCTI (Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação), o Ministério do Desenvolvimento, e o da Indústria e Comércio Exterior (MDIC) e a Associação Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). Como resultados surgiram às primeiras redes cooperativas apoiadas pelo MCT, as Redes Brasil Nano. Em 2010 somavam-se dezessete novas redes cooperativas apoiadas pelo MCT/CNPq, com temas em pesquisa e desenvolvimento da nanotoxicologia e nanoinstrumentação, atualmente são no total 25 redes cooperativas apoiadas pelo MCTI, CNPq e pela Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), (PLENTZ ;FAZZIO, 2013).

O Programa Brasileiro de Nanotecnologia (PBN) tem o objetivo de ser uma base sólida para transformar o Brasil em país científico, tecnológico e economicamente competitivo em nível mundial na geração e utilização da nanotecnologia, o apoio do MCTI tem como foco principal a questão da

nanotoxicologia, realizando o processo de avaliação de riscos e regulamentação do uso e aplicação das nanotecnologias. O programa atualmente possui base sólida suficiente para inserir o Brasil no desenvolvimento econômico e social nas nanotecnologias. Na FIG. 17 é apresentada a estrutura de governo do atual Programa Brasileiro de Nanotecnologia (PBN) (PLENTZ; FAZZIO, 2013).

FIGURA 17 – Esquema da estrutura de governo do atual Programa Brasileiro de Nanotecnologia (PBN).

Fonte: (Plentz; Fazzio, 2013).

Em 2011 o Brasil fechou seu mais importante acordo bilateral para pesquisa e desenvolvimento na área nanotecnológica com LNNano, que funciona no Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), em Campinas. Esta parceria com a China parte de uma diretriz de sustentabilidade na fabricação de nanodispositivos. O projeto terá também a participação de uma rede virtual de pesquisadores, com base no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Carbono (INCT-Carbono), da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a interface será a Academia Chinesa de Ciências. Também, o Brasil mantém projetos binacionais com a Argentina e Índia (CARVALHO, 2012).

Uma das áreas que impulsionam o crescimento da nanotecnologia nacional é o mercado cosmético. O Brasil atualmente ocupa o terceiro lugar no ranking do mercado mundial dos produtos de higiene pessoal, ultrapassando a França, e estando atrás apenas dos EUA e Japão, segundo dados da Associação Brasileira de Indústria de Higiene Pessoal Perfumaria e Cosméticos (Abihpec). O país conta com um grande potencial já que possui a fonte dos princípios ativos e insumos, principalmente de origem natural, propiciando o uso de novas tecnologias aumentando a eficácia dos produtos (DAUDT et al., 2013).

5.1.3 Regulamentação da Nanotecnologia

Riscos e desconfianças sempre acompanharam as inovações tecnológicas, porém o princípio da precaução é sempre garantia, diante de riscos potenciais à saúde humana e ao meio ambiente. Atualmente várias organizações internacionais estão avaliando informações e publicando documentos e guias em relação à segurança de nanomateriais com vistas à implementação de marcos regulatórios. As principais publicações e recomendações são de países e organizações como os EUA, Japão, União Européia e a Organização para cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). Cabe ressaltar que a ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ainda não disponibiliza documentos públicos considerando nanomateriais ou nanotecnologia.

Tanto na União Européia (UE) quanto nos EUA, a legislação para o uso e declaração de nanomateriais ou produtos que contém nanomateriais, esta implícito na regulamentação química geral, nomeada como Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) na União Européia, e Toxic substances Control Act (TSCA) nos EUA (POLICE DEPARTAMENT A, 2014). A União Européia segue de modo geral a regulamentação EC No 1907/2006 (REACH) que foi introduzida em 2007 e exige como cumprimento para importações superiores a uma tonelada, um registro de um dossiê, que inclua todas as informações relevantes (propriedades, utilização, efeitos, exposição, classificação e rotulagem). Em 2008 foi introduzida a regulação EC No 1272/2008 que regulamenta a classificação, rotulagem e

embalagem para substâncias perigosas, amplamente utilizadas em produtos específicos, como é o caso de nanomateriais contidos em cosméticos, aditivos e biocidas em alimentos que são obrigados a notificar na rotulagem a utilização de nanocompostos. Em 2014 um estudo á respeito do impacto e da relevância da REACH foi concluído, onde as partes interessadas consumidor, indústria, associações e autoridades competentes avaliaram que houve um crescimento no conhecimento sobre nanomateriais e maior confiabilidade, devido às informações disponíveis sobre a avaliação dos riscos e maior comunicação com o publico (POLICE DEPARTAMENT A, 2014).

Nos EUA os nanomateriais são considerados substâncias químicas controlados pela TSCA. Entretanto, quem controla as regras neste campo é a Environmental Protection Agency (EPA), que é responsável na abordagem obrigatória das informações sobre fabricação, utilização e disposição dos nanomateriais. A EPA criou uma regulamentação que inclui 4 passos: Notificar a fabricação, desenvolver regras para a nova utilização, garantir regras de informações e testar as regras. No processo de registro do novo nanomaterial, a agência realiza uma revisão prévia em todo o processo de fabricação antes de introduzir no mercado, o prazo é de 90 dias, a partir do primeiro passo que é notificar a fabricação. Caso o nanomaterial ofereça risco ao meu ambiente ou a saúde do homem a EPA pode agir suspendendo, limitando o material ou exigindo mais testes para obter mais informações á respeito das características do material (físico-química), propriedades, uso comercial, volume de produção, exposição e toxicidade. Para realizar estes testes a EPA conta organizações federais e internacionais, como a Food and Drug Administration (FDA), que também se ocupa das aplicações da nanotecnologia na área da saúde e vem lançando consultas públicas desde 2011. Essa agência é responsável por proteger e promover a saúde pública através da regulação e supervisão da segurança de alimentos, medicamentos, entre outros. Atualmente, os EUA não possuem uma regulamentação a respeito da rotulagem para nanomateriais, dessa forma os setores de saúde e alimentação não prestam orientação e divulgação do uso de nanomateriais (POLICE DEPARTAMENT A, 2014).

O Japão segue o Relatório do Comitê de Medidas de Segurança para Nanomateriais do Japão lançado em 2009, e compartilha opiniões das regulamentações dos EUA e da UE, mas focado na avaliação das medidas de

segurança de nanomateriais em geral, não se detendo em substâncias específicas. Em 2006 o Japão alcançou um volume de produção de um milhão de toneladas de negro de fumo, substância utilizada para pneus, borrachas e tintas envolvendo nanotecnologia para obter propriedades superiores, como o aumento da resistência das borrachas, melhora na condutividade elétrica, coloração e desempenho do pigmento (GUTERRES; POHLMANN, 2012).

A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) é um grupo de trabalho constituído por delegados de Ministérios e Agências Reguladoras, vem se reunindo a cada 8 meses desde outubro de 2006. Entre as ações prioritárias estão estabelecer o banco de dados OECD sobre nanomateriais manufaturados relacionados à saúde humana e segurança ambiental; testar nanomateriais específicos com vistas a seu uso em saúde humana e avaliação de segurança, garantindo a conformidade dos métodos de análise para os ensaios in vitro e in vivo; promover a cooperação voluntária e programas de regulação; facilitar a cooperação internacional sobre as estratégias de avaliação de risco; desenvolver guias sobre a medição da exposição e mitigação da exposição nos locais de trabalho, para os consumidores e para o meio ambiente; promover o uso ambientalmente sustentável dos nanomateriais manufaturados. Entre os membros estão os seguintes países: Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Chile, Coréia, Dinamarca, Estados Unidos, Estônia, Eslovênia, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Irlanda, Islândia, Israel, Itália, Japão, Luxemburgo, México, Nova Zelândia, Noruega, Países Baixos, Polônia, Portugal, Suécia, Suíça, República Eslovaca, República Checa, Turquia, Hungria, Reino Unido. O Brasil, China, Índia, Indonésia e África do Sul estão entre os países em adesão e cooperação (GUTERRES; POHLMANN, 2012).

No Brasil, os debates a respeito da regulamentação sobre nanotecnologia estão presentes mais em propostas generalistas do que em resoluções práticas. Os primeiros passos neste setor foram iniciados em 2009, com o Fórum de Competitividade de Nanotecnologia, que foi uma ferramenta do governo para atuar com iniciativas na regulação. O Grupo de Trabalho em Marco Regulatório propôs um algoritmo que relaciona 8 perguntas para direcionar a classificação de diferentes nanomateriais, os quais teriam diferentes graus de risco ou perigo em potencial, por exemplo, nanotubos de carbono e lipossomas (GUTERRES;

As perguntas do algoritmo, dado um material são:

1. Apresenta propriedades diferentes do que o mesmo material nas suas formas atômica, molecular ou bulk?
 2. Contém nanoestruturas menores que 1.000 nm?
 3. Os nano-objetos são fibrosos ou têm uma dimensão preponderante?
 4. Contém nanopartículas insolúveis (biopersistentes) menores que 100 nm?
 5. Contém nanopartículas solúveis ou lábeis?
 6. Os dados existentes comprovam a segurança do uso de nanopartículas solúveis ou lábeis?
 7. Contém nanopartículas solúveis ou lábeis menores que 100 nm?
 8. Os dados existentes comprovam a segurança das substâncias solubilizadas a partir das nanopartículas solúveis ou lábeis?
- As FIG. 18 e 19 descrevem a arquitetura das respostas e a matriz de classificação de nanomateriais.

FIGURA 18 - Arquitetura das respostas.
 Fonte: GUTERRES S.S.; POHLMANN A. R., 2012, p. 33.

Pergunta Material	1	2	3	4	5	6	7	8
Não é nanomaterial	N	-	-	-	-	-	-	-
Não é nanomaterial	S	N	-	-	-	-	-	-
Nanomaterial I	S	S	S	-	-	-	-	-
Nanomaterial II	S	S	N	S	-	-	-	-
Nanomaterial III	S	S	N	N	N	-	-	-
Nanomaterial IV	S	S	N	N	S	S	-	-
Nanomaterial V	S	S	N	N	S	N	S	-
Nanomaterial VI	S	S	N	N	S	N	N	S
Nanomaterial VII	S	S	N	N	S	N	N	N

FIGURA 19 - Matriz de classificação dos nanomateriais.
 Fonte: GUTERRES; POHLMANN A, 2012.

Dentro desta classificação acima, o potencial de risco e perigo, nanomateriais I, II e V poderiam seguir legislação específica para grau de risco potencialmente alto, nanomateriais III e VII poderiam seguir legislação específica para risco potencial médio e nanomateriais IV e VI apresentam potencial baixo de risco e poderiam seguir legislação para este grau de risco, conclusão descrita em 2012 por Guterres e Pohlmann.

Em 25 de março de 2014, ANVISA publicou Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia que passa a considerar a Nanotecnologia como tema da agenda regulatória mediante estabelecimento da Portaria No 993/ANVISA de 10 de junho de 2013, que instituiu o Comitê Interno de Nanotecnologia – CIN, com a finalidade de elaborar um diagnóstico institucional relacionado à: Dimensão da nanotecnologia para a vigilância sanitária, considerando as competências da agência; Sobre produtos que usam a nanotecnologia e a expertise relacionada à tecnologia na agência; Documento sobre as ações e políticas regulatórias que

estão sendo adotadas por outros países e em nível internacional com relação à nanotecnologia em áreas de interesse para a vigilância sanitária (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014). Como proposta final sugere à Diretoria Colegiada alternativas de políticas e diretrizes regulatórias da nanotecnologia no âmbito da agência, adotando sumaria e teoricamente as regulamentações dos EUA (BINSFIELD, 2014).

5.1.3.1. O NANOREG

O NANoREG é um projeto de pesquisa com foco na regulamentação em nanotecnologia, proposto por um consórcio de mais de 50 instituições, entre empresas, universidades, institutos de pesquisa, institutos de metrologia e órgãos de governo, com financiamento da União Européia. A participação da USP se dá por meio do Grupo de Nanomedicina e Nanotoxicologia (GNaNo) do Instituto de Física de São Carlos (IFSC), coordenado pelo docente Valtencir Zucolotto, que já coordena uma das Redes em Nanotoxicologia, implementadas no Brasil, em 2012, por intermédio de uma iniciativa do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), segundo foi veiculado em 5 maio de 2015 pela Agência USP de Notícias.

O NANoREG tem como objetivos: Disponibilizar aos legisladores um conjunto de ferramentas para avaliação de risco e instrumentos de tomada de decisão, a curto e médio prazo, através da análise de dados e realização de avaliação de risco, incluindo a exposição, monitoramento e controle, para um número selecionado de nanomateriais já utilizados em produtos; Desenvolver, a longo prazo, novas estratégias de ensaio, adaptadas a um elevado número de nanomateriais, em que muitos fatores podem afetar o seu impacto ambiental e de saúde; Estabelecer uma estreita colaboração entre governos e indústria, no que diz respeito ao conhecimento necessário para a gestão adequada dos riscos e criar a base para abordagens comuns, conjuntos de dados mutuamente aceitáveis e práticas de gestão de risco.

O projeto NaNoREG iniciou-se na Europa em 2013, envolvendo entidades européias, mas em 2014 buscou-se contato com governos e institutos de

pesquisa de outros países, como China, Coréia do Sul e Brasil, expandindo a discussão das questões regulatórias no tema, a cooperação científica e a superação de barreiras técnicas.

A participação do Brasil no programa NANoREG foi definida em setembro de 2014, após uma série de reuniões envolvendo a coordenação do NaNoREG, a Coordenação-Geral de Micro e Nanotecnologias (CGNT) do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e pesquisadores das redes de Nanotoxicologia e do Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNano). O Conselho Consultivo em Nanotecnologia (CCNano/MCTI) definiu que a gestão no âmbito do governo ficará na CGNT/MCTI e que as atividades científicas do NANoREG, no Brasil, ficarão a cargo de 8 grupos de pesquisa de Instituições Nacionais, que incluem o INMETRO (Instituição Coordenadora), USP, Unicamp, UFMG, UFRGS, FURG, CETENE e Embrapa Instrumentação.

O GNaNo, coordenado por Zucolotto, realiza diversas pesquisas voltadas a aplicação, síntese e caracterização de nanomateriais, principalmente aqueles que são dedicados à medicina e agronegócio. Os membros do Grupo também se empenham na investigação da toxicidade que esses materiais transmitem à saúde e ao meio ambiente, utilizando sistemas in vivo, com modelos animais, in vitro, através de membranas celulares reconstituídas; e com simulação computacional. Foco também tem sido dado à área de eco-nanotoxicologia, avaliando o impacto de nanomateriais em peixes e algas. Esses e outros fatores contribuíram para que o grupo do IFSC/USP esteja já oferecendo apoio à NaNoREG, auxiliando na regulamentação de nanomateriais para o comércio, uma vez que já existe uma longa colaboração de pesquisa entre a Europa e países da América Latina, em outras vertentes.

Assim sendo, o Brasil estará representado pelo INMETRO e MCTI, que, inclusive, assinam os acordos de cooperação entre as instituições brasileiras e européias. Os pacotes de trabalho, no entanto, serão formatados, incluindo outras instituições de pesquisa brasileiras, como acima mencionado. Já no caso concreto do IFSC/USP, a responsabilidade é ainda maior, já que a partir de agora o Instituto passa a se destacar internacionalmente em outra área de grande importância científica e tecnológica mundial.

5.1.4. Aspectos de Segurança e Nanotoxicologia

Beck (1996, 1999) considera que vivemos uma modernização reflexiva no contexto de passagem da sociedade industrial para uma emergente sociedade de risco, pois os perigos da sociedade industrial tornam-se tema preponderantes nos debates e conflitos públicos, políticos e privados. As nanotecnologias por se tratarem de tecnologias em grande crescimento, e pelo fato de seus produtos, nanomateriais, apresentarem alta reatividade química, exigem uma consideração especial, pois podem tornar-se contaminantes ambientais emergentes.

Os biosistemas representam um complexo conjunto de elementos, os quais estão estruturados em níveis hierárquicos de organização: biomoléculas< vias metabólicas< organelas< células< tecidos< órgãos< sistemas< organismos< comunidades< ecossistemas< biosfera. Dentro desta hierarquia a principal consequência da redução do tamanho dos materiais é o aumento da área superficial, relativo ao aumento significativo da quantidade de átomos superficiais, quando comparado com o volume total da partícula resultando em aumento da reatividade química.

A nanotoxicologia pode ser definida como a ciência que estuda os efeitos adversos de agentes de natureza física, química e biológica sobre os biosistemas, tendo como meta o tratamento, diagnóstico e prevenção (MARTINEZ; ALVES, 2013). A preocupação com a nanotoxidade surge na medida em que nanomateriais diversificados são sintetizados, manipulados e descartados, sem o devido controle e regulamentação.

O princípio da precaução é o princípio jurídico ambiental apto a lidar com situações nas quais o meio ambiente possa vir a sofrer impactos causados por novos produtos e tecnologias que ainda não possuam uma acumulação histórica de informações que assegurem, claramente, em relação ao conhecimento de um determinado tempo, quais as consequências que poderão advir de sua liberação no ambiente. Este princípio é justificado pela necessidade de tomada de decisão antecipada, mesmo se opondo a forte pressão por crescimento econômico e pelo desenvolvimento da ciência e tecnologia com vistas ao mercado (ANTUNES, 2006). Neste princípio da precaução, o Direito Ambiental reflete a necessidade do questionamentos sobre a incerteza quanto ao futuro, que não podem ser

respondidos pelo presente, por experiências anteriores ou com normas legais que refletem a reação da sociedade diante de fatos que geraram a necessidade de regulação (ANTUNES,2006).

A nanotecnologia como ciência emergente traz juntamente com os benefícios, muitas questões que a ciência ainda busca responder, como: Quais são as principais vias de contato/interação dos nanomateriais com os biossistemas? Quais são os possíveis modos de dispersão e acúmulo dos nanomateriais no ambiente? Qual a estabilidade química da nanoestrutura? Qual a toxicidade desses materiais frente aos biossistemas? Quais os mecanismos de interação envolvidos? É possível remover ou remediar nanomateriais do ambiente caso ocorra algum acidente? Qual o ciclo de vida dos produtos contendo esses materiais nanométricos? Por outro lado, é importante mencionar que a presença dos nanomateriais no ambiente não significa que sempre haverá efeitos adversos e nocivos a eles associados (MARTINEZ; ALVES, 2013).

Entre as propriedades físico-químicas dos nanomateriais a serem avaliados, deve-se considerar a magnitude, durabilidade e frequência de exposição, suscetibilidade do organismo e, sobretudo as vias de introdução e contato com os biossistemas (MARTINEZ; ALVES, 2013).

Modelos in vivo são empregados utilizando organismos como camundongos, coelhos, minhocas, microcrustáceos, algas, peixes, plantas, entre outros. Alterações no desenvolvimento desses organismos são indicadores de toxicidade. Agências reguladoras (EPA, FDA, OECD, ISO, ABNT, já possuem protocolos padronizados para a realização de ensaios de toxicidade in vitro e in vivo. Contudo, para nanomateriais muitos desses ensaios precisam ser reavaliados.

O risco da nanotecnologia se potencializa na medida em que avançam suas aplicações. Um dos maiores desafios na nanotoxicologia é a dificuldade de encontrar e comparar resultados de toxicidade de materiais em nanoescala disponíveis na literatura atual, pela grande variedade de métodos de síntese e preparação de nanomateriais. Somam-se a esse quadro, a falta de sistemática descrevendo a caracterização físico-química da amostra e a ausência de protocolos de dispersão coloidal adequados e modelos biológicos robustos

(BERGER FILHO,2010; BAALLOUSHA e LEAD, 2012; MARTINEZ e ALVES, 2013).

Afortunadamente novos estudos vêm sendo feitos relacionando a temática do risco de nanopartículas ao meio ambiente. Em um estudo publicado na Environmental Science e Technology em 2012, foi abordado o alto risco para a saúde humana, proveniente das nanopartículas contidas na água, originadas de pesquisa e produção industrial. Na publicação é destacado que essas nanopartículas, necessitam de atenção especial, como rota de exposição, inalação e ingestão para os seres humanos. O artigo também alerta para a necessidade do monitoramento dessas nanopartículas na água, para prevenção do acúmulo de concentração máxima das nanopartículas culminando em um risco eminente na água potável (KUMAR, 2012).

Conway, et al. (2015), apresentaram em artigo recente, a caracterização de nanopartículas presentes em águas salinas. Dan et al. (2015) relataram o acúmulo de nanopartículas em tomates, que representam um caminho de exposição potencial aos humanos. Embora seja expressivo e crescente o número de artigos publicados nesta área (HOLDEN et al., 2014) é necessário prosseguir na avaliação da biodisponibilidade, bioacumulação, biotransformação e modo de ação para o estabelecimento dos verdadeiros riscos dos diversos nanomateriais para a saúde humana e meio ambiente.

A TAB. 5 apresenta a relação entre o tamanho das nanopartículas e sua mobilidade no organismo.

TABELA 5 - Mobilidade e transporte das nanopartículas no organismo em função do tamanho.

Tamanho das Nanopartículas (em nanômetros – nm)	Características e mobilidade no organismo
300 a 1000 nm	Nesta faixa as nanopartículas predominantemente entram nas células por fagocitose ou pinocitose e são direcionados a compartimentos celulares.
100 a 300 nm	Nesta faixa de tamanho possuem mobilidade e podem atingir o sistema linfático e penetrar na corrente sanguínea e algumas células
Abaixo de 100 nm	Nanopartículas abaixo de 100 nm alteram substancialmente as propriedades físico-químicas, e, estas se acentuam quanto menor for a partícula, aumentando a interação nanopartícula e células.
50 a 70 nm	Neste tamanho, as partículas podem incrustar no tecido pulmonar e desencadear processos inflamatórios, por exemplo.
50 nm	Com 50 nm as partículas podem permear as membranas celulares, em transporte passivo em células de diversos tecidos.
30 nm	Acentua-se a partir deste tamanho a permeabilidade hematoencefálica.
10 nm	Neste tamanho ou menores há fortes interações com macromoléculas extra ou intracelular.

Fonte: Disponível em:

<<http://www.boelllatinoamerica.org/downloads/revistananotecnologia.pdf>>apud (BINSFIELD P., 2014).

5.1.5 Nanomedicina

Nanomedicina é a denominação da nanotecnologia aplicada na medicina. Ela contempla materiais produzidos em escala nanométrica destinados aos setores diagnósticos e terapêuticos e as ramificações em biologia molecular e bioengenharia (FRITZ; ROUKES; BOOK, 2002). A aplicabilidade na área médica é uma das áreas mais promissoras da nanotecnologia e envolve a aplicação em diagnóstico e terapia. O impacto da nanotecnologia está se tornando evidente ao permitir uma maior segurança e sobrevida em cirurgias complexas, no desenvolvimento de nanosensores, com altíssima precisão e sem efeitos invasivos ao corpo humano e meios de contrastes com maior especificidade (HEATH et al., 2009).

As tecnologias mais citadas incluem pontos quânticos e nanocamadas para imageamento e nanopartículas que atuam no direcionamento, transporte e controle de fármacos (HEATH et al, 2009).

Técnicas terapêuticas como a utilização de nanopartículas de ouro (Au) na radioterapia, nanodispositivos semicondutores auxiliando, a miniaturização dos componentes eletrônicos e armazenamento de dados nos equipamentos, de diagnósticos e nanopartículas magnéticas como meio de contraste, demonstram o sucesso da nanociência para a otimização da prática clínica.

Ligações e interações moleculares proporcionam uma variedade de estruturas em escala nanométrica, com imensas oportunidades para preparação de novos materiais com propriedades inovadoras (FRITZ; ROUKES; BOOK, 2002).

Nesta vasta gama de possibilidades polímeros, copolímeros e dendrímeros são estruturas fibrosas ou ramificadas que se formam em razão de ligações covalentes, essas estruturas usam um bloco de construção molecular em comum para criar uma estrutura repetida maior. Os fulerenos, nanotubos de carbono, as nanopartículas e os pontos quânticos são estruturas que podem formar estruturas supramoleculares em razão de interações intramoleculares e intermoleculares (WILSON et al., 2002; DURÁN et al., 2006).

De modo geral, a aplicação de nanomateriais pode ocorrer *in vivo*, ou *in vitro*. As aplicações *in vivo* são classificadas em terapêuticas e diagnósticas, enquanto as *in vitro* compreendem essencialmente as diagnósticas, um grande problema para as ciências biológicas é a separação e seleção de moléculas específicas contidas em grandes volumes de solução (WILSON et al., 2002; DURÁN et al., 2006).

Para a plena realização do potencial nanotecnológico nas aplicações biológicas é necessário resolver uma série de questões em aberto, incluindo os efeitos na saúde a curto e longo prazo dos nanomateriais, bem como, reprodutibilidade, métodos de fabricação expansíveis e métricas confiáveis para a caracterização destes materiais (MRINMOY et al., 2008). As diferentes

abordagens na integração das nanopartículas com biomoléculas estão descritas na TAB. 6.

TABELA 6 – Características, ligantes e respectivas aplicações de vários metais e materiais semicondutores.

Principais Materiais	Características	Ligante(s)	Aplicações
Au(Ouro)	Absorção óptica e supressão de fluorescência, a estabilidade	Tiol, dissulfureto, fosfina, amina	Reconhecimento biomolecular, entrega (<i>delivery</i>), sensoriamento
Ag (Prata)	Fluorescência e Superfície eficiente	Thiol	Deteção
Pt (Platina)	Propriedade catalítica	Tiol, fosfina, amina, isocianeto	Bio-catalisador, sensoriamento
CdSe (Cádmio/Selênio)	Luminescência, foto-estabilidade	Tiol, fosfina, piridina	Estudo por imagens, sensoriamento
Fe ₂ O ₃ (óxido de Ferro)	Propriedade magnética	Diol, dopamina, derivado, amina	RM e purificação de biomoléculas
SiO ₂ (Dióxido de Silicone)	Biocompatibilidade	Alcoxissilano	Biocompatível para revestimento de superfície

Fonte: MRINMOY et al., 2008.

5.1.6 Nanotecnologia em Diagnóstico

Na Ressonância Magnética para obter uma melhoria no sinal e uma evidencição diferenciada nos tons de cinza na tomografia computadorizada são utilizados meios de contraste. Os meios de contraste são opcionais e são utilizados conforme os protocolos de exames e são indicados para estudo do sistema circulatório, inflamações e tumores. Os contrastes na utilizados na Ressonância Magnética são agentes paramagnéticos, usualmente é o gadolínio

óxido dietileno triamino penta acético (Gd-DTPA) devido sua osmolaridade e propriedades.

As nanopartículas ferromagnéticas magnéticas de magnetita, maghemita e de óxido de ferro especificamente as menores que 10nm podem atravessar a barreira endotelial e se acumular especificamente nas células alvo, sem dano as células normais e se alinham simultaneamente com o campo magnético, formando um domínio magnético. Essa capacidade de magnetização das nanopartículas leva ao estado de superparamagnetismo, e quando o campo é removido o alinhamento de desfaz (TOMA; ARAKI, 2011). Com o início da utilização de nanopartículas ferromagnéticas novas indicações sucederão (MAZZOLA, 2009).

No trabalho de Dias (2009) foi avaliado a aplicação de fluído magnético contendo nanopartículas de magnetita estabilizadas pelo recobrimento com ácido dimercaptosuccínico (FM-DMSA), em meio aquoso, como meio de contraste para tomografia computadorizada e medicina nuclear. O estudo envolveu imagens in vivo de ratos, na medicina nuclear, e um objeto simulador de cabeça na tomografia. O nanocomposto para medicina nuclear compromete a localização do composto nos diferentes órgãos do animal, já na tomográfica o composto apresentou propriedades favoráveis como meio de contraste, devido o número atômico efetivo ser muito maior que o número atômico de tecidos moles e os valores de avaliação HU (Unidades de Hounsfield) produzidos na imagem estão na faixa daqueles observados para tecidos ósseos, entretanto a aplicação clínica exige estudos de toxicidade.

Entre todos os nanofármacos desenvolvidos até o momento, radiofármacos constituem apenas uma parcela muito pequena, pois o procedimento de entrega de nanoradiofármacos é complexo. Mas nanopartículas foram marcadas com sucesso com TC-99m, sendo enorme as consequências uma vez que quase 90% de todos os radiofármacos são obtidos por meio de um processo de marcação. O resultado, em grande parte, é usar esta técnica para desenvolver nanoradiofármacos, especialmente aqueles baseados em Tc-99^m (PATRICIO et al., 2013).

A utilização de nanopartículas em associação com medicamentos, catalisadores, enzimas, DNA, antígenos ou anticorpos podem gerar transportadores químicos que seriam “guiados” no corpo humano. Essas estruturas apresentam a nanotecnologia com um grande avanço para área diagnóstica e terapêutica para medicina. É mencionado na literatura aplicações da nanotecnologia para diagnóstico (PAVON; OKAMOTO, 2007; HEATH et al., 2009; RENN; ROCO, 2012; SAINI et al., 2010; SILVEIRA, 2012), como por exemplo, no desenvolvimento de imunoensaios para a determinação sensível e seletiva de quantidades traços de alfa-fetoproteína (AFP) baseado na transferência de energia luminescente de nanopartículas de terras raras (CHENG et al., 2014), outras pesquisas e estruturas estão descritas a seguir.

Os pontos quânticos ou quantum dots (QD) são nanocristais feitos de material semiconductor que são suficientemente pequenos para exibir propriedades mecânicas quânticas. Frequentemente são preparados a partir de seleneto de cádmio, sulfeto de cádmio, sulfeto de chumbo, telureto de cádmio ou arseneto de gálio e possuem propriedades eletrônicas que estão entre as dos semicondutores e as dos cristais moleculares (OZIN et al., 2009).

Em nanomedicina as propriedades dos pontos quânticos são utilizadas nas nanopartículas metálicas e estão relacionadas ao seu tamanho. Na estrutura existe um intervalo de banda entre os níveis de energia de valência e os elétrons de condução; quanto maior o ponto quântico, menor o intervalo de banda, e este intervalo de banda determina quanta energia será exigida para fazer os elétrons saltarem da banda de valência à banda de condução. Assim para menores intervalos de energia de banda encontrados em pontos quânticos maiores, são emitidos os maiores comprimentos de onda luminosa, nessa relação direta entre o tamanho e a frequência da luz emitida temos uma propriedade com ampla variedade de aplicações, como transistores, diodos emissores de luz (LEDs) e na área biológica são úteis para captação de imagens médicas, pois podem ser associados a peptídeos, anticorpos, DNA ou RNA, dessa forma pontos quânticos funcionalizados podem acumular-se em células tumorais emergindo uma vasta área de pesquisas e aplicações (TERRA et al., 2014).

Exemplos de trabalhos nessa área são também encontrados no Brasil. Com participação da pesquisadora do IPEN Maria C.F.C. Felinto, cujo grupo de pesquisa está envolvido na área de preparação e caracterização de nanopartículas de terras raras para biomarcação (KODAIRA et al., 2011).

A publicação *International Journal of Nanomedicine* 2014 (SIBOV et al, 2014), traz o trabalho de pesquisadores brasileiros entre eles o entrevistado Dr. Lionel Gamarra, que descreve nanopartículas de óxido de ferro multimodais conjugados com Rhodamine-B (MION-Rh), a sua estabilidade em meio de cultura, e posterior validação de um protocolo in vitro para rotular as células-tronco mesenquimais de sangue do cordão umbilical (UC-MSC) com MION-Rh. Estas células mostraram boa marcação in vitro, sem comprometimento das propriedades funcionais, e a viabilidade das quais foi avaliada pela cinética de proliferação e análise ultraestrutural. Assim, as células marcadas foram introduzidas no corpo estriado de ratos machos adultos de modelo animal que imitam início tardio da doença de Parkinson. Após 15 dias, observou-se que células tinham migrado ao longo do feixe do cérebro anterior medial para a substância negra com manchas hipodensas nas imagens por ressonância magnética em T2.

Foram realizados estudos in vivo, que mostraram que cerca de 5×10^5 células poderia ser eficientemente detectadas a curto prazo após a infusão. Os resultados indicaram que estas células marcadas podem ser rastreadas de forma eficiente num modelo de doença neurodegenerativa (SIBOV et al., 2014).

Outra pesquisa desenvolvida anteriormente por Mamani, et al. (2012) relacionava marcação intracelular e processo de quantificação por ressonância magnética usando nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em linha de células de glioma de ratos C6. Gamarra et al.,(2005) realizou um estudo estrutural e magnético de nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas biocompatíveis utilizadas para agentes de contraste e conforme relatado pelo autor em entrevista, as pesquisas continuam em desenvolvimento, sendo confirmado o futuro promissor da área.

5.1.7 Nanotecnologia em Terapia

Na terapia a nanotecnologia tem como aplicações mais promissoras o sistema carreador de drogas (*drug in delivery*) e sistemas de miniaturização, que englobam diversas áreas terapêuticas. Na TAB.7 são apresentados exemplos de nanomedicamentos comercializados e as respectivas indicações.

TABELA 7 - Exemplos de nanomedicamentos comercializados e as respectivas indicações.

Nanomedicamento	Fármaco/carreador	Via de administração	Empresa	Indicação	Ano
Abelcet	Anfotericina B/ complexo lipídico	Injetável	Enzon	Infecções fúngicas	2004
Abraxane	Paclitaxel/nanopartículas de albumina (~ 130 nm)	i.v.	Abraxis Bio Science AstraZeneca	Câncer de mama metastático	2005
Ambisome	Anfotericina B/lipossomas	Injetável	Gilead (Foster City, CA, USA), Fujisawa (Osaka, Japan)	Infecções fúngicas	1995
Amphotec	Anfotericina B/suspensão coloidal (~ 115 nm)	Subcutânea	Sequus	Aspergillosis invasiva em pacientes refratários ou intolerantes à anfotericina B convencional	1996
Amphotec	Anfotericina B/dispersão coloidal lipídica	Injetável	InterMune	Infecções fúngicas	2004
DaunoXome	Daunorubicin A/ lipossomas	Injetável	Gilead	Sarcoma de Kaposi	1997
Depocyt	Citarabina/lipossomas	i.v.	SkyePharma (London), Enzon	Cancer	2001
Diprivan	Propofol/lipossomas	i.v.	Zeneca Pharma	Anestésico	1989
Doxil Caelyx (outside the U.S.)	Doxorubicina/lipossomas peguillados	i.v.	OrthoBiotech Schering-Plough	Câncer de ovário metastático; sarcoma de Kaposi	1995
Estrasorb	Estradiol /nanopartículas micelares	Tópico	Novavax	Terapia da menopausa	2004
Macugen	Estradiol/nanopartículas micelares (emulsão)	Transdérmico	Novavax	Redução dos sintomas vasomotores da menopausa	2003
Macugen	Aptamero anti-VEGF PEGuillado	Intravítreal	OSI Pharmaceuticals Pfizer	Neovascularização: degeneração macular relaciona à idade	2004
MegaceES	Acetate de megestero/ nanocristais	Suspensão oral	Elan Drug Delivery, Par Pharmaceutical Companies	Desordens alimentares	2005
Myocet	Doxorubicina/lipossomas	Injetável	Zeneus Pharma	Cancer de mama	2000
Oncaspar	Asparaginase-PEGuillada	Injetável	Enzon	Leucemia	1994
Rapamune	Sirolimus/nanocristais	Comprimidos	Elan Drug Delivery, Wyeth Pharmaceuticals	Imunossupressor	1999
Triglide	Fenofibrato/nanocristais	Comprimidos	SkyePharma, First Horizon Pharmaceuticals	Lipidemias	2005
Visudyne	VerteporfinA/lipossomas	Injetável	QLT (Vancouver, Canada), Novartis (Basel)	Degeneração macular relacionada ao envelhecimento	2000
XIENCE nano	Stent farmacológico com everolimus	Implante intra-arterial	Abbott Vascula	Obstrução coronariana	2011

Fonte: AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2013.

Em terapia, já existem projetos de robôs nanométricos que combatem o câncer (CRUZ, 2014). Entretanto, as nanopartículas constituem o sistema carreador de drogas (*drug in delivery*) mais promissor, pois permite estabilidade, absorção e transferência tissulares excelentes para a atividade farmacodinâmica, evitando efeitos colaterais e reações por corpo estranho, enquanto é obtida tolerância local e sistêmica (CORTIE et al., 2013; NARAYANAN e PARK, 2013; SERRANO et al., 2014; SYED, 2014). Assim, diversas especialidades se beneficiam com esta modalidade e é um campo de pesquisa em expansão (CLAVIJO et al., 2005; DURÁN et al., 2006; OLIVEIRA, 2011; SILVEIRA, 2012; PATRICIO et al., 2013; MIER et al., 2014). As nanopartículas projetadas para tratar o câncer, na maioria das vezes são combinações de drogas revestidas por polímeros, que apresentam aspectos adicionais como o aumento da afinidade com células cancerosas, facilitando a distribuição da droga (HEATH et al., 2009; MARON, 2015). Nanopartículas baseadas em albumina e lipossomas já estão aprovadas pela FDA, outras como nanopartículas de prata, de ouro, sílica e poliamidoamina (PAMAM) estão em teste pré clínicos (BERGMANN, 2008; HEATH et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2012).

Nanomateriais de grafeno que estão muito perto da fronteira entre biologia e da medicina, o grafeno pode ser usado como um componente de eletrodos para a estimulação neural, como um substrato para a imagem biomolecular ou como uma plataforma para a introdução de nanoporos de DNA, também têm sido propostos como um bom material para entrega de drogas, tais como agentes anticancerígenos (HONG YING et al., 2013)

Hong et al. (2012) explorou a utilização do nanografeno *in vivo* para avaliação de tumores quantitativamente, e avaliou a farmacocinética do tumor por um método não invasivo, a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Eles demonstraram que o nanografeno pode ser especificamente dirigido para o tumor neovascularizado, como um marcador vascular para a angiogênese tumoral.

No Brasil o Dr. Nelson Dúran desenvolveu um trabalho com o óxido de grafeno que tem sido explorado em muitas aplicações devido à sua notável condutibilidade elétrica, propriedades térmicas e mobilidade dos portadores de carga, entre outras propriedades. Em trabalho de 2015 publicado pelo Dr. Dúran na *Current Topics in Medicinal Chemistry* realizou uma revisão do tema. A

literatura sugere que a caracterização total de óxido de grafeno deve ser realizado porque os restos de oxidação (impurezas de síntese) presente nos óxidos de grafeno poderia atuar como um óxido de grafeno surfactante, estabilizando dispersões aquosas. É também importante notar que os modelos de estrutura de óxido de grafeno precisam ser revistos por causa de implicações significativas para a sua composição química e a sua funcionalização covalente direta.

O ensaio proposto de hemólise é recomendado como um teste confiável para a avaliação preliminar da toxicidade óxido de grafeno, biocompatibilidade e interação da membrana celular. Como descrito no trabalho, o óxido de grafeno tem sido amplamente explorado para aplicações de entrega de drogas, exigindo um aumento importante nos esforços de investigação nesta área emergente. Muitos estudos têm sido realizados para explorar as propriedades de óxido de grafeno que lhe permitem oferecer mais de uma atividade ao mesmo tempo e para combinar sistemas com múltiplos medicamentos com a terapia fototérmica, indicando que o óxido de grafeno é uma ferramenta atraente para superar obstáculos em terapias contra o câncer. Alguns aspectos estratégicos da aplicação destes materiais no tratamento do câncer também foram discutidos, em conclusão dos estudos in vitro realizados indicaram que o óxido de grafeno pode também promover a adesão de células-tronco, o crescimento e diferenciação, sendo um nanomaterial valioso para a pesquisa com células-tronco na medicina (DÚRAN et al., 2015).

A patologia mais abordada nos estudos terapêuticos é o câncer (FIG.20), conta com 78% dos dados colhidos pela ABDI, que é uma das principais causas de morte no mundo, o crescimento rápido da nanotecnologia para o desenvolvimento de produtos em nanomedicina é uma grande promessa para melhorar as estratégias terapêuticas contra esta doença, segundo Wicki et al. (2015) existe inúmeros desafios para partir de um nível pré-clínico para o ambiente clínico com produtos na escala nanométrica.

■ Cancer ■ Antibacterianos ■ Aterosclerose/stents/restenose ■ Diabetes ■ Outros

FIGURA 20 - Estudos clínicos com nanopartículas, em andamento, relacionandoas patologias.

Fonte: AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2013.

De acordo com dados colhidos pela ABDI, a FIG.21 retrata os estudos clínicos com nanopartículas em andamento para o tratamento de diferentes tipos de câncer (ABDI,2013).

FIGURA 21- Estudos clínicos com nanopartículas em andamento para o tratamento de diferentes tipos de câncer. Fonte: (AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2013 apud <www.clinicaltrial.gov em 06 de out 2012>).

5.1.7.1 Nanopartículas em terapia

Nanopartículas projetadas para tratar o câncer, na maioria das vezes são várias combinações de drogas revestidas por polímeros, ou seja, as moléculas do polímero são entrelaçadas ou unidas quimicamente nas nanopartículas terapêuticas, que apresentam aspectos adicionais como o aumento da afinidade com células cancerosas, facilitando a distribuição da droga, por isso o termo *drug in delivery*, ou seja, a entrega do fármaco nas células patológicas de interesse (HEATH et al., 2009).

Terapias contra o câncer convencionais como a quimioterapia e a radiação podem danificar o tecido saudável, juntamente com as células tumorais, causando efeitos colaterais dolorosos, mas a terapia fotodinâmica oferece uma maneira de direcionar tratamentos para as células doentes. Primeiramente é injetada uma molécula fotossensibilizadora na corrente sanguínea de um paciente ou aplicado à pele, então, um raio de luz de um comprimento de onda específico para tumores ativa as moléculas, que transferem a sua energia para as moléculas de oxigênio nas proximidades de gerar espécies reativas de oxigênio que matam as células vizinhas (CHEN et al., 2015).

Mas fotossensibilizantes existentes trabalham com infravermelho próximo ou luz visível, que pode viajar apenas alguns milímetros através do tecido antes de ser absorvida ou dispersa, assim utilizado para tumores na pele ou próximo da superfície do corpo (CHEN et al., 2015).

Para penetrar mais profundamente nos tecidos, os pesquisadores gostariam de criar agentes fotossensibilizantes que trabalham com raios-X, o ano passado, pesquisadores relataram uma nanopartícula que pode ser ativada por raios-X, com uma dose de 5 Gy, o que é comparável com as doses fracionais típicas usados para a radioterapia convencional (CHEN et al., 2015).

Nanopartículas proporcionaram avanços significativos no tratamento do câncer, mas como em qualquer outra tecnologia, existem aspectos negativos. Experimentos têm mostrado que nanopartículas em fluidos corporais representam um risco para a saúde, causando danos ao DNA que, por si só pode levar ao

câncer. O trabalho de FEUSER et al., 2014 testou as NPs de PMMA para a citotoxicidade em células de leucemia monocítica aguda (THP1) e em células de adenocarcinoma de pulmão humano (A549), as nanopartículas de PMMA não mostrou qualquer efeito adverso sobre a viabilidade celular indicando o seu potencial para encapsular agentes antitumorais (BERNARDES,2015).

Para evitar isso, as nanopartículas devem ser submetidas a estudos rigorosos a respeito do mecanismo de toxicidade. Prevenslik, (2011) mostrou que o DNA pode ser danificado por radiação UV induzida pela energia absorvida de colisões com moléculas intra ou extra-celulares de água: a nanopartícula não precisa entrar na célula para a radiação UV ser emitida, pois ocorre a penetração facilmente na membrana, assim a sensibilidade do DNA à radiação UV deve ser determinada para a necrose do cancro ser possível, sem causar danos ao DNA.

FIGURA 22- Nanopartículas emissores de radiação UV e danos no DNA.

Fonte: PREVENSLIK, 2011.

Biomacromoléculas de reconhecimento na superfície por nanopartículas como receptores artificiais fornecem uma ferramenta potencial para o controle de processos celulares e extracelulares para inúmeras aplicações biológicas, tais como a inibição enzimática, entrega e sensoriamento. O tamanho das nanopartículas de núcleos pode ser ajustado de 1,5nm a 10nm, mais do que, dependendo do material do núcleo, fornecendo uma plataforma apropriada para a interação de nanopartículas com proteínas e outras biomoléculas (MRINMOY et al., 2008).

A conjugação de nanopartículas com biomoléculas tais como proteínas e ADN pode ser feita por meio de duas abordagens diferentes, ligação covalente

direta e interações não covalentes entre a partícula e biomoléculas. A abordagem mais utilizada para a criação de conjugados de nanopartículas é através de ligação covalente (MRINMOY et al., 2008).

Na conjugação não covalente a conjugação pode ser realizada através de quimio-adsorção (Adsorção física seguida de reação química entre a molécula e o substrato). A molécula, neste processo, se dissocia, este é um processo que exige energia para se realizar, e forma somente monocamadas de biomolécula na superfície da partícula, por meio da utilização de ligantes heterobifuncionais. Esta adsorção de proteína na superfície das nanopartículas (normalmente contendo um núcleo de Au, ZnS, CdS, CdSe e / ZnS) pode ser feito através de resíduos presentes na superfície da proteína (golígopeptídeo, soro, albumina), ou quimicamente, utilizando 2-iminothiolane (Reagente de Traut), ligantes bifuncionais que proporcionam um meio versátil de conjugação. A ligação não covalente fornece uma abordagem altamente modular a biofuncionalidade de nanopartículas. A terceira abordagem para a conjugação de ADN explora a elevada afinidade e especificidade de interações DNA-DNA (MRINMOY et al., 2008).

Entre as possibilidades para a preparação de nanopartículas ainda pouco abordada até o presente é mediante o uso de radiação ionizante para sintetizar nanoestruturas (JOSHI et al., 1998). Nanohidrogéis estáveis de gelatina podem ser preparados mediante radiação ionizante desde que concentração, temperatura, confinamento físico e taxa de doses adequadamente estabelecidas (TAKINAMI, 2014). Na literatura encontram-se os mais diversos registros de métodos para a preparação de nanopartículas: biofabricação microbiana para nanomedicina (VAZQUEZ; VILLAYERDE, 2013) métodos químicos, evaporação de solventes, métodos de precipitação, sonicação, irradiação com micro-ondas, fluxo contínuo de microfluidos etc (DELLACHERIE, 1998; COESTER et al., 2000; HE et al., 2002; TARTAJ et al., 2003; TANG e KOTOV, 2005; VAUTHIER e BOUCHEMAL, 2008).

O artigo assinado pelos pesquisadores Eduardo Alves, do IB e do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP, Bernardo Iglesias, Daiana Deda, Tiago Matias e Vânia Bueno, do Instituto de Química (IQ) da USP, Alexandre Budu, do

IB, Fernando Maluf e Rafael Guido, do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da USP, Glaucius Oliva, professor do IFSC, Luiz Catalani e Koiti Araki, professores do IQ e Célia Regina da Silva Garcia, professora do IB. O estudo utilizou a protoporfirina IX (PPIX), um derivado porfirínico sem metal, obtida comercialmente e metalada para adição de zinco, níquel, cobre e cobalto, por meio de uma série de reações realizadas pelo laboratório do Núcleo de Apoio a Pesquisa em Nanotecnologia e Nanociências (NAPNN) da USP, coordenado pelo professor Koiti Araki, o derivado porfirínico metalado com ferro foi obtido comercialmente (BERNARDES, 2015).

No estudo, micro e nanocápsulas poliméricas foram obtidas pelo do método da coacervação, que consiste na aglomeração de polímeros dissolvidos formando cápsulas para envolver as metaloporfirinas, a técnica apresenta inúmeras vantagens em relação aos outros métodos, principalmente devido a simplicidade do processo, elevados rendimentos de encapsulação e facilidade de produção em escala (BERNARDES, 2015).

Nanocápsulas poliméricas com metaloporfirinas aumentam a eficácia no controle do *Plasmodium falciparum*, parasita causador da malária humana, o trabalho mostra que a adição de nanocápsulas com Zn (II) protoporfirina IX, metaloporfirina com adição de Zinco em culturas de hemácias (células sanguíneas) infectadas reduz em apenas duas horas a produção de hemozoína, forma não tóxica da hemina, substância nociva ao parasita.

Em consequência da redução do nível de hemozoína, há uma queda considerável no número de parasitas, devido ao potencial de aplicação em fármacos, o método foi submetido a patente (BERNARDES, 2015).

Uma maneira inovadora de construir nanopartículas para terapia do câncer, é o uso de vírus-homing, são células tumorais modificadas para expressar proteínas terapêuticas, que preferencialmente replicam em células de tumor, atuando no sistema imunológico por vias apoptóticas (Wicki et al., 2015).

As nanopartículas de ouro apresentam aplicações interdisciplinares em vários campos, no artigo de WANG et al., 2014 foi apresentada abordagem fácil para a síntese de nanopartículas de ouro-esferas compostas de alginato, o método proposto pode estabilizar e imobilizar nanopartículas de ouro na matriz de alginato simultaneamente, e formam esferas com potencial para aplicações

como bactericida e transportadoras de drogas, entre aplicações estão no setor de radioterapia, em que o tratamento utiliza radiações ionizantes, as mais utilizadas são raios-x ou raios gama e os elétrons (estes disponíveis apenas em aceleradores lineares de alta energia) para atingir determinadas células, impedindo seu aumento ou causando sua destruição. Assim, radioterapia é utilizada em tratamentos de cânceres, hemorragias, dentre outros. Pode ser usada como tratamento paliativo ou terapêutico. O número de aplicações é definido de acordo com o estado de saúde do paciente, localização e tamanho do tumor, esse método pode ser associado com a nanociência para atuar in loco nas células cancerosas acometidas restringindo o dano a células saudáveis, oferecendo melhores condições aos pacientes (SUTTON, 2003).

Nanopartículas de óxido de ferro, com diferentes tamanhos e superfícies de revestimento, pode ser sintetizado pelas técnicas biogênicas física e química. A síntese biogênica de nanopartículas de óxido de ferro emergiu como uma abordagem nova e favorável ao meio ambiente para obter nanomateriais biocompatíveis. Para aplicações biomédicas as nanopartículas de óxido de ferro necessitam de caracterização de nanotoxicidade in vitro e in vivo. Nos últimos anos, estudos importantes têm caracterizado a cito e genotoxicidade, bem como as consequências biológicas devido à administração in vivo dessas nanopartículas, entretanto apesar desses avanços na avaliação toxicológica das nanopartículas, ainda existem algumas questões importantes a serem respondidas, como o seu destino da administração in vivo (SEABRA; HADDAD, 2014).

Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro tem um número crescente de aplicações biomédicas, tais como a entrega de drogas. Para este fim, estudos toxicológicos dos seus efeitos em meios biológicos devem ser avaliados. Seabra et al (2014) sintetizaram, caracterizaram e analisaram o potencial de citotoxicidade e genotoxicidade de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro tiolados (SH) e S-nitrosados (S-NO) em linhas de células saudáveis e cancerosas. A citotoxicidade e genotoxicidade de nanopartículas tioladas e S-nitrosadas foram avaliadas em indivíduos saudáveis (3T3, células de linfócitos humanos, e células de ovário de hamster chinês) e linhas celulares de cancerosas (MCF-7). Os resultados mostraram que nanopartículas magnéticas de óxido de ferro-tiol tiveram pouco efeito tóxico nas células, enquanto que as partículas S-

nitrosadas causaram efeitos tóxicos. Além disso, devido ao comportamento superparamagnético das nanopartículas S-nitroso-Fe₃O₄, estas podem ser guiadas para o alvo mediante a aplicação de um campo magnético externo, induzindo efeitos tóxicos locais nas células tumorais. O óxido nítrico (NO) está envolvido em vários processos fisiológicos e fisiopatológicos, tais como controle do tônus vascular e respostas imunes contra micróbios. Por seus efeitos sobre a biologia do cancro, atua como um agente pro ou anti-neoplásico. Em baixas concentrações NO promove o crescimento do tumor, enquanto que alto fluxo de NO atua como repressor de tumores, levando a citotoxicidade e apoptose. Assim, são desenvolvidos nanomateriais, particularmente nanopartículas magnéticas, que liberam óxido nítrico para o tratamento de câncer (DE LIMA et al., 2013; MOLINA et al., 2013; SEABRA; DE LIMA; CALDERON, 2015).

A empresa alemã magforce emprega a magnetohipertermia, descrita por Duran et al. (2006) o procedimento terapêutico consiste no aumento de temperatura em uma região do corpo que esteja afetada por uma neoplasia, com o objetivo de causar a lise celular, que é o processo de ruptura ou dissolução da membrana plasmática, resultando em necrose celular. A técnica denominada de nanotherm aplica um líquido que contém nanopartículas de óxido de ferro medindo 15nm revestidas com aminossilano, que podem ser finamente dispersa em água, formando uma solução coloidal que pode ser introduzido por meio de uma seringa. Além disso, eles foram projetados especificamente para a produção de calor no interior do campo magnético, denominado NanoActivator, o equipamento possui um campo magnético alternado com a possibilidade de alterar a polaridade até 100 mil vezes por segundo, entre as patologias em estudo com a técnica aplicada 80 pacientes com Glioblastoma Multiforme, 29 pacientes com câncer de próstata, 10 pacientes com câncer de esôfago e 7 pacientes com câncer de pâncreas, estas pesquisas clínicas estão em andamento².

Nanopartículas de prata são consideradas uma das estruturas metálicas mais importantes e comumente utilizadas, em particular em aplicações médicas, devido a suas atividades antimicrobianas conhecidas (DURAN; SEABRA; DE LIMA, 2014). O estudo de Saikia (2014) relata a síntese de nanopartículas de prata a partir de uma solução de nitrato de prata com dois extratos de planta

medicinal, *Ocimum tenuiflorum* e *Catharanthus roseus* a redução dos íons de prata por meio de extratos de folhas levam à formação de nanopartículas de prata com dimensões bem definidas o que demonstra a versatilidade de aquisição da nanopartícula.

São produzidas anualmente mais de 400 toneladas de nanopartículas de prata, 30% dos quais são utilizados em medicina aplicações devido às suas propriedades antibacterianas (POURZAHEDI; ECKELMAN, 2015).

Essas estruturas estão em alta na área de curativos principalmente pela ação antibacteriana, o recente estudo publicado na Scientific American Brasil apresentou a atadura que auxilia além das funções citada acima, no controle da qualidade do curativo realizado, pois o material ficará verde se o tecido do ferimento estiver saudável e bem oxigenado, mas se houver áreas privadas de oxigênio, aparecerão manchas amarelas e a tonalidade das manchas são alteradas até um vermelho brilhante quando a condição do curativo é alarmante (Peplow, 2015).

²<http://www.magforce.de/en/produkte/nanothermr.html>

Várias espécies de bactérias e plantas encontradas nos vulcões e rochas também fabricam nanopartículas de prata ou de outros elementos, como ouro e ferro, isso demonstra que as nanopartículas apenas aparentam ser algo novo em nossa história. Nanopartículas de prata são produzidas naturalmente pelo fungo *Fusariums*, que vive no solo em locais onde há prata. Esse metal é muito reativo e tóxico para esse micro-organismo, o fungo sobrevive graças a um mecanismo de defesa, ou seja, ele expelle nanopartículas de prata encapadas com uma camada de proteína, revestimento que confere à nanopartícula inúmeras características como maior estabilidade, atualmente, é possível promover o crescimento desse fungo em laboratório, entre as aplicações está, por exemplo, o tratamento do câncer ou de doenças causadas por infecções microbianas essas linhas de pesquisa já são desenvolvidas Gustavo de Oliveira Pugliese, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas (SP) e Marcelo Bispo de Jesus, Departamento de Bioquímica, Universidade Estadual de Campinas (SP) (PUGLIESE ; JESUS, 2014).

5.1.7.2 Lipossomas em nanoterapia

Os lipossomas têm sido extensivamente estudados para encapsulação de diferentes tipos de fármacos. A sua utilização como sistema carreador de fármacos foi proposta pela primeira vez em 1971 por Gregoriadis, e a partir de então eles têm sido frequentemente utilizados. Entretanto, as nanopartículas lipídicas foram desenvolvidas apenas na década de 1990. Elas são vesículas esféricas artificiais, o tamanho é variável (de 20nm a vários micrômetros de diâmetro) que podem ser produzidas com fosfolipídios naturais e colesterol (BERGMANN, 2008; OLIVEIRA, et al., 2012). Inicialmente os lipossomas eram administrados somente via endovenosa, atualmente podem ser produzidos para administração não invasiva como oral, pulmonar, nasal e transdérmica (DURÁN; MATTOSO; MORAIS, 2006).

Na ciência aplicada os lipossomas funcionam como sistema transportador de ativos, sistema de encapsulação, liberação controlada de fármacos, biossensores em diagnóstico clínico laboratorial e em cosméticos. Entre as aplicações médicas destaca-se a terapia do câncer com fármacos antineoplásicos. A administração dos quimioterápicos utilizados no tratamento dos

tumores é via endovenosa, sendo que as preparações lipossomais concentram-se em órgãos como fígado, o baço e a medula óssea. Por esse motivo, para o emprego dos lipossomas no tratamento de câncer para o uso em outros órgãos é necessária a modificação da membrana lipídica e a redução do tamanho dos lipossomas (DURÁN; MATTOSO; MORAIS,2006).

As maiores limitações da sua aplicação estão na sua estabilidade e nos processos de produção em larga escala (DURÁN; MATTOSO; MORAIS, 2006).

Segundo consta no Relatório de acompanhamento setorial sobre Nanotecnologia, no Brasil os estudos com lipossomas totalizam 13 como mostrado na FIG. 23. É importante salientar que dos estudos relacionados ao tratamento do câncer, 2 são destinados a tratamento de câncer de ovário, 1 de câncer de mama, 1 para câncer de pulmão e 1 para sarcoma (AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2013).

FIGURA 23 - Estudos clínicos com lipossomas em andamento no Brasil.
Fonte: (AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, p. 12, 2013).

5.1.7.3 Dendrímeros em nanoterapia

Os dendrímeros são arquiteturas nanopoliméricas globulares hiper-ramificadas, de tamanho nanoscópico, que são distinguíveis entre os polímeros disponíveis pelo estreito índice de polidispersidade, excelente controle sobre a estrutura molecular, disponibilidade de grupos funcionais múltiplos na periferia e cavidades no interior. Podem encapsular materiais funcionais e são utilizados como veículos de liberação de fármacos (OZIN et al., 2009; KESHARWANI et al., 2014).

A formação dos dendrímeros pode ser divergente e convergente. Na síntese divergente as moléculas se formam na parte central, para produzir uma estrutura de primeira geração com múltiplos ramos feitos dos mesmos materiais e as gerações sucessivas criam mais unidades de repetitivas, este processo oferece ao dendrímero uma grande área superficial (OZIN et al., 2009).

No método de síntese convergente, os ramos são formados antes de uni-los a uma base. Este método apresenta mais vantagens que o divergente, como redução de defeitos na estrutura final, facilidade na purificação e permite a introdução de grupos funcionais adicionais, porque o dendrímero é acoplado na etapa final (OZIN et al., 2009).

FIGURA 24 – Construção de dendrímeros.

Fonte: TERRA et al., 2014.

5.2.7.4 Polímeros e copolímeros em nanoterapia

Polímeros são estruturas naturais ou sintéticas, são longas moléculas que incluem unidades repetidas chamadas de monômeros, esses são pequenos blocos de construção que criam estruturas maiores e eventualmente materiais volumosos, entretanto o tamanho do polímero é dependente do número de unidades repetidas (OZIN et al., 2009).

Os copolímeros também são constituídos de monômeros repetidos, entre a principal diferença entre eles, são que os copolímeros contêm dois diferentes tipos de monômeros (OZIN et al., 2009).

Os polímeros e copolímeros são amplamente utilizados com grande variedade de propósitos, são baseados no conceito da polimerização para sintetizar nanomateriais e películas finas (OZIN et al., 2009).

As nanopartículas poliméricas ao contrário dos lipossomas, não têm um núcleo aquoso, possuem uma membrana ou matriz sólida constituída de polímero. Com isso o fármaco é agregado, encapsulado ou adsorvido nas partículas, e, dependendo do método de preparação, pode-se obter nanoesferas ou

nanocápsulas. Neste caso o sistema de liberação é gradual por erosão ou difusão (BERGMANN, 2008).

A principal vantagem das nanopartículas poliméricas em relação aos lipossomas é o menor custo dos polímeros em relação aos fosfolipídios, e a maior estabilidade e durabilidade, o que facilita a estocagem à temperatura ambiente e aumenta o tempo de prateleira do medicamento (BERGMANN, 2008).

As nanopartículas preparadas a partir de polímeros biodegradáveis estão em destaque, podem ser administradas por via intra venosa, intramuscular, ocular e oral nos sistemas coloidais, as formulações parenterais evitam a obstrução vascular e representam, uma via potencial de direcionamento de fármacos como o fígado, o baço e os pulmões (DURÁN et al., 2006).

A Biolab, empresa sediada em São Paulo, que investe em fármacos produzidos na forma de cápsulas nanométricas, atualmente apresenta a novidade que é composta de nanocápsulas feitas de um polímero biodegradável, que libera os princípios ativos lentamente no organismo e provoca ação terapêutica prolongada e reduz os efeitos colaterais (SILVEIRA, 2012).

A inovação desta técnica é aplicada em dois produtos, um creme anestésico (Nanorap) e uma solução para tratamento da alopecia, [Marques, C. C. Primeira Pessoa: Estamos investindo em nanotecnologia para medicamento. O Estado de S. Paulo, 22/09/2014, p. B2].

Essa empresa tem ainda outros seis produtos em pesquisa com base nessa tecnologia (MARQUES, 2014).

Uma pesquisa publicada recentemente no Journal of Nanoscience and Nanotechnology (PAZZINI et al., 2015) aborda a TVP (trombose venosa profunda) patologia que cerca de 480 mil pessoas morrem anualmente e 80% dos casos são assintomático, a TPV é caracterizada pela formação de um coágulo (trombo) no interior das veias que bloqueia parte ou todo o fluxo sanguíneo. A pesquisa desenvolveu um produto que pode ser administrado por via subcutânea, em um menor número de aplicações que o convencional enoxaparina que é um anticoagulante amplamente utilizado no tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda (TVP), entretanto a via de administração subcutânea, por vezes,

em doses repetidas durante 24 horas, representa uma limitação ao seu uso. Assim, o desenvolvimento do produto com administração via subcutânea, com menor número de aplicações torna-se um desafio importante, com aplicações clínicas interessantes. O uso de um sistema para a liberação sustentada de fármacos pode ajudar a satisfazer esse objetivo, protegendo e permitindo uma gradual do agente libertado. Este estudo consistiu na avaliação in vivo da atividade anticoagulante e antitrombótica de nanopartículas biodegradáveis de poli (ϵ -caprolactona) (PCL) com enoxaparina após a injeção subcutânea. As nanopartículas foram preparadas pelo método de emulsão dupla (w / o / w) e evaporação do solvente. Enoxaparina subcutânea encapsulado em nanopartículas PCL (1000 IU / kg) mostrou uma liberação controlada in vivo durante até 12 horas (C max de 0,62 UI / mL) um período significativamente mais longo ($P < 0,01$) quando comparado com a enoxaparina livre (1,000 UI / Kg) que desapareceu após 9 horas (C max de 1,50 UI / mL), no entanto com menor atividade anti-Xa. A ação antitrombótica de enoxaparina-nanopartículas foi testado num modelo de TVP por estase em ratos. Praticamente não houve formação de trombose venosa em qualquer um dos ratos que receberam enoxaparina encapsulados em nanopartículas (0,03 mg), com uma diferença significativa em relação aos grupos que receberam salina (17,2 mg, $P < 0,001$) e enoxaparina livre (2,87 mg, $P = 0,001$). Em resumo, em nanopartículas poliméricas encapsulado-enoxaparina mostraram uma liberação prolongada por um período maior do que a de enoxaparina, e com excelente ação antitrombótica. Estes resultados corroboram o uso promissor de nanopartículas farmacológicos na prática clínica (PAZZINI et al., 2015).

Trabalhos promissores de revisão estão sendo desenvolvidos por pesquisadores brasileiros nesta área, como o recente estudo publicado Stem cell research & therapy que destaca o papel terapêutico das células-tronco em curso e também enfatiza a nanotecnologia como uma ferramenta importante para monitorar a migração de células-tronco para a região neurológica afetada (NUCCI et al., 2015).

O grupo de pesquisa do entrevistado Eduardo Ricci Júnior em recente estudo publicado Journal of Nanoscience and Nanotechnology (Senna, Ricci-junior e Mansur, 2015), apresentou estudo no desenvolvimento e avaliação de

nanoemulsões à base de Ftalocianinas para uso em terapia fotodinâmica contra o Câncer, com a descrição do desenvolvimento de óleo em água (o / w) nanoemulsões à base de poli (óxido de etileno) -poli (óxido de propileno) copolímero em bloco tensioativo para a formulação de um sistema de entrega para endovenosos ftalocianinas de zinco e chloroaluminum. O estudo sugeriu solubilidade óleo de cravo e sua combinação com o etanol como os melhores candidatos para a composição da fase de óleo. As nanoemulsões foram obtidas usando um homogeneizador de alta pressão e analisado para determinar o tamanho das gotículas para o seu curto e a longo prazo a estabilidade. As formulações contendo fase oleosa 7 e 10% e 12% de tensioativo apresentaram maior estabilidade e permitiu a incorporação de uma maior quantidade de ftalocianinas na formulação. Análises reológicas mostraram o comportamento newtoniano prevalente das nanoemulsões e estudos de toxicidade e fototoxicidade determinaram que as nanoemulsões produzidas eram capazes de inibir o crescimento de células tumorais de adenocarcinoma dessa forma as nanoemulsões provou ser uma boa alternativa para a utilização em terapia fotodinâmica.

5.1.7.5 Fulerenos em nanoterapia

Os fulerenos também conhecidos como buckballs (C60) foram descobertos em 1985 por Harold Kroto, Robert Curl e Richard Smalley a denominação é em homenagem a Buckminster Fuller, arquiteto que projetou cúpulas geodésicas. Buckballs são formas alotrópicas de carbono que ocorrem naturalmente, são esferas ocas que podem transportar átomos e moléculas e também podem unir-se para formar uma cadeia polimérica, o tipo mais comum possuem 60 átomo de carbono arranjados em 26 anéis hexagonais e 12 anéis pentagonais, cientistas descobriram outros tipos de fulerenos com C70, C76, C78, C80 e C84, assim como molécula menor o C20 (OZIN et al., 2009).

Os fulerenos C60 e C70 são produzidos em grandes quantidades (gramas), são moléculas estáveis, mas são ricas em elétrons, as interações de Van de Waals mantém os fulerenos unidos, em razão da estrutura única e das propriedades físicas, os fulerenos têm potencial para grande número de aplicações como condutor elétrico, condutor térmico e dispositivos potenciais para

entrega controlada de fármacos, pela capacidade de carregar outras moléculas (OZIN; ARSENAULT; CADEMARTIRI, 2009).

5.1.7.6 Nanotubos de carbono em nanomedicina

Nanotubos de carbono são outra forma molecular desse átomo, possuem geralmente 1 a 2 nanômetros de diâmetro, os diferentes arranjos dos átomos de carbono nos nanotubos de carbono fazem com que eles exibam propriedades físicas diferentes e apresentem propriedades exclusivas que possibilitam uma ampla variedade de aplicações: são flexíveis, mas extremamente fortes, podem dobrar-se como um arco, sem se quebrar, possuem resistência a tração de aproximadamente 100 vezes mais que o aço, os nanotubos de carbono são usados para reforçar compostos plásticos e até mesmo o aço (OZIN et al., 2009).

A revisão bibliográfica feita no trabalho de Pereira (2009) aborda artigos científicos referentes à biocompatibilidade dos nanotubos de carbono e suas principais aplicações na área de Microbiologia, abrangendo estudos deste material como suporte para crescimento celular, transfecção e silenciamento gênico, detecção de microrganismos, carreador genético, de drogas e vacinas e os potenciais riscos durante a sua fabricação e manipulação.

Na atividade antimicrobiana estudos visando à interação bacteriana com nanotubos de carbono foi apresentado por GU et al. (2005) e KANG et al. (2007), os estudos foram executados com os nanotubos de carbono de parede simples (SWCNTs), pois estes ofereciam muitas propriedades que não estão disponíveis em outras nanopartículas tradicionais, especialmente tratando-se do potencial biológico, foi demonstrado que (SWCNTs) em contato direto com a bactéria, ocasionou danos à membrana celular, que foi o mecanismo responsável pela morte bacteriana.

Nas áreas da Genética Reversa, Genômica Funcional e Terapia Gênica, o objetivo de utilizar os nanotubos de carbono como uma ferramenta para o silenciamento gênico foi abordada por ZHANG et al. (2006) que testaram (SWCNTs) como carreador e liberador do complexo siRNA-enzima telomerase (TERT) para silenciar a expressão do gene da telomerase e inibir a proliferação e crescimento de células tumorais in vitro e em cobaias. Nos resultados, os

pesquisadores verificaram que o (SWCNT) penetrou em três linhagens de células tumorais da cobaia (1H8, TC-1 e LLC), não apresentando toxicidade para as mesmas. Demonstrando que podem utilizar os nanotubos de carbono como transportadores moleculares, incluindo a terapia gênica e protéica para a prevenção de doenças (ZHANG et al., 2006).

A área da engenharia de tecidos também vem explorando as aplicabilidades dos nanotubos de carbono, pois estes, ao contrário dos polímeros sintéticos, apresentam características como resistência mecânica e fácil funcionalização, porém este material tem um inconveniente que deve ser considerado no momento do uso, não é biodegradável (PEREIRA, 2009).

Atualmente, os pesquisadores estão investigando o encapsulamento de metais, gases e líquidos dentro da cavidade oca de nanotubos, na nanomedicina os nanotubos de carbono funcionalizados podem ser usados como sistemas de entrega controlada de fármacos e sistemas nanoeletromecânicos, contudo, desenvolver e consolidar uma tecnologia sustentável, confiável e com qualidade para a fabricação de nanotubos de carbono em larga escala e baixo custo é o grande desafio da comunidade científica. (OZIN; ARSENAULT; CADEMARTIRI, 2009).

5.1.7.7 Nanotecnologia em Medicina Regenerativa

Nos Estados Unidos engenheiros da Universidade Purdue conseguiram aumentar sensivelmente a aderência de células ósseas as partes metálicas construindo estas partes metálicas com minúsculas protuberâncias, medindo apenas alguns nanômetros de diâmetro e altura. A descoberta deverá permitir a construção de próteses e implantes ósseos sensivelmente mais eficientes e duradouros (ZHANG; WEBSTER, 2009).

As ligas convencionais de titânio utilizadas em próteses para os joelhos e quadris são relativamente lisas, as superfícies possuem saliências que podem ser medidas na faixa de micrômetros, mas os ossos humanos possuem superfícies cujas "rugosidades" podem ser medidas em nanômetros, cada uma medindo cerca de 100 nanômetros, o corpo humano reage a partes lisas como corpos invasores cobrindo o invasor com um tecido fibroso, tentando remover o material

indesejado, esse tecido forma uma camada entre as próteses e a parte danificada do corpo humano, impedindo um contato perfeito entre o material da prótese e o local onde ela foi implantada, o que impede um funcionamento perfeito da prótese, limitando o tempo médio de vida útil de uma prótese a cerca de 15 anos (ZHANG; WEBSTER, 2009).

Na pesquisa, coordenada pelo Dr. Thomas Webster, a prótese que contiver a rugosidade similar à dos ossos (estruturas em escala nanométrica), não apenas o organismo não reage, como também estimula o crescimento dos ossos e outros tecidos danificados, as células ósseas, chamadas osteoblastos, geram cerca de 60 por cento mais células novas quando expostas a uma liga de titânio dotada de rugosidades na escala nanométrica, comparativamente às ligas tradicionais, com rugosidades na escala micrométrica. Como resultados, deverão permitir a construção de implantes definitivos que se comportam quase como naturais (ZHANG; WEBSTER, 2009).

As experiências do trabalho de Zhang e Webster em 2009 ainda não foram feitas em seres vivos, todos os testes foram conduzidos em placas de Petri, utilizando células humanas em suspensão líquida, os cientistas já obtiveram resultados promissores envolvendo crescimentos celulares em cerâmica, diversos polímeros, além da liga de titânio-alumínio-vanádio, que é o material mais utilizado em próteses, titânio puro e liga de cobalto-cromo-molibdênio (ZHANG; WEBSTER, 2009).

No Brasil, pesquisadores das universidades Estaduais de Campinas (Unicamp) e Federal do Pará (UFPA) e do Instituto Federal do Pará (IFPA) criaram recentemente dois tipos de ossos sintéticos, que poderão ser usados em enxertos nas áreas de medicina e odontologia, esses novos biomateriais são formados por polímeros e principalmente por nanopartículas minerais de hidroxiapatita (HA), um material preparado a partir de fosfato de cálcio que induz o crescimento do tecido ósseo e a revascularização da área de implante (SILVEIRA, 2015).

A pesquisadora Sabina da Memória Cardoso de Andrade desenvolveu um nanocompósito, o PVAL, que é um polímero sintético que desperta atenção como biomaterial devido à resistência e biocompatibilidade, além da capacidade de absorver impactos e ação bactericida e tem a possibilidade de ser adquirido no mercado tanto em líquido como em partículas (SILVEIRA, 2015).

Esse material possui características úteis para obter-se o scaffold, matrizes artificiais com estrutura tridimensional, que funcionam como guias para as células na formação de novos tecidos, com boa porosidade adequada, para facilitar a passagem de nutrientes pela corrente sanguínea, além de promover a angiogênese que é o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes (SILVEIRA, 2015).

De acordo com a pesquisa, em sete dias, foi verificada a regeneração dos tecidos naquele local, e em 14 o material implantado já se encontrava totalmente invadido por células, inclusive entre poros e microporos, a pesquisadora garante que o nanocompósito que desenvolveu tem vantagens em comparação a outros similares, como o colágeno em sua composição, que promove o crescimento dessa proteína quando implantado no organismo vivo e possui uma resistência à compressão elevada de 69 a 110 MPa, maior do que a de um fêmur humano, por exemplo, que é de 33 MPa (SILVEIRA, 2015).

Na Escola de Engenharia de Lorena (EEL) da USP, desenvolveram nanotubos de óxido de titânio (titânia – TiO_2) com a proposta de uso para melhorar a osseointegração de implantes produzidos com o metal, nos experimentos, os pesquisadores conseguiram obter uma fina película, medindo entre 500 nanômetros e 3 micrômetros de espessura e que concentra nanotubos, as películas de titânia (nanotubos de óxido de titânio) foram obtidas por anodização em que a película é depositada sobre o titânio e os nanotubos irão abrigar as células ósseas que poderão crescer no seu interior, entretanto nanotubos de titânia sobre implantes ainda carecem de testes biológicos para se verificar o crescimento das células dentro dos nanotubos de titânia (QUINTO, 2012).

O Grupo de Fotobiologia e Fotomedicina da FFCLRPUSP tem feito uso da nanobiotecnologia para desenvolver, com apoio da FAPESP, veículos na escala nanométrica ou nanocarreadores capazes de levar fármacos até o tecido alvo com menor toxicidade, e foi possível demonstrar que o fotoproceto pode também ser usado para estimular a regeneração dos tecidos denominados fotobiomodulação, esse princípio pode ser utilizado no tratamento de cicatrizes, queimaduras e câncer (TOLEDO, 2013).

Na prática clínica contra o câncer de pele a técnica vem sendo usada, e existem projetos recentes em modelos animais de Parkinson, epilepsia e Alzheimer, nesse caso além de transportar medicamentos quimioterápicos, no caso do câncer de pele, os nanocarreadores também são usados para levar até o alvo biológico pigmentos sensíveis à luz para a realização da fototerapia, cujo objetivo é matar as células malignas, o uso do fotoproceto para o tratamento de câncer de pele está em fase clínica desde o ano 2000 e já existem três ambulatorios que adotam a técnica rotineiramente na USP de Ribeirão Preto, na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e o terceiro na Universidade de Brasília (UnB), o pesquisador Antonio Claudio Tedesco pretende abrir ambulatorios no Pará e no Acre, o Dr. Ressalta que é realizado apenas a fototerapia, o uso fotobiologia e nanotecnologia esta em desenvolvimento dos projetos e no aguardo da aprovação dos comitês de ética (TOLEDO, 2013).

Na engenharia de tecidos, os cientistas trabalham no desenvolvimento de um modelo tridimensional de pele artificial, que pode ser usado como enxerto para tratamento de queimaduras ou ser base para o estudo de patologias cutâneas e problemas de cicatrização, a meta do grupo é desenvolver um curativo com células tronco para reduzir o dano causado por cirurgias para a remoção de tumores cerebrais (TOLEDO, 2013).

5.1.7.8 Nanotecnologia em outras aplicações

Pesquisas envolvendo o conceito de nanotermometria baseado na emissão de luz de íons lantanídeos possuem aplicações na detecção do câncer, um grupo de pesquisadores do Centro de Pesquisa em Cerâmicas e Materiais Compósitos (Ciceco) da Universidade de Aveiro, em Portugal, em colaboração com colegas do Instituto de Ciência de Materiais de Aragón da Universidad de Zaragoza, na Espanha, desenvolveu um protótipo de um nanotermômetro luminescente, o dispositivo é baseado no conceito do uso de materiais luminescentes (emissores de luz) – como nanopartículas de íons lantanídeos trivalentes európio (Eu^{3+}), térbio (Tb^{3+}), itérbio (Yb^{3+}) e érbio (Er^{3+}), para medir a temperatura (ALISSON, 2014).

O material ao ser exposta a uma fonte de calor, a camada magnética do

dispositivo aquece e aumenta a temperatura local em torno das nanopartículas de íons Eu^{3+} e Tb^{3+} , dependendo do grau da temperatura a que foram expostas, as nanopartículas emitem diferentes intensidades de luz visível e modificam a cor do material, tornando possível determinar a temperatura do local onde foi colocada, com, isso a possibilidade do uso do nanotermômetro luminescente no mapeamento de temperatura de células tumorais, pois a temperatura das células cancerosas é mais elevada do que a das células normais e que elas não resistem a temperatura superior a $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ ”, o proposto seria injetar nanopartículas luminescentes em pacientes com câncer de modo que elas sejam atraídas pelas células tumorais. Ao expor essas células tumorais a uma fonte de radiação com temperatura superior a $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ seria possível eliminá-las seletivamente, sem afetar as células normais, esse campo de desenvolvimento de termômetros moleculares luminescentes é muito amplo e ainda esta em fundamentação (ALISSON, 2014).

O desenvolvimento e aplicação de algoritmos e ferramentas computacionais para o progresso da Nanociência e Nanotecnologia (N & N) criaram uma área de pesquisa emergente conhecida como nanotecnologia computacional. Trabalho de publicado em 2014 pelo entrevistado Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto, tem como principal objetivo motivar o leitor a desenvolver e aplicar as técnicas de Inteligência Computacional, a fim de criar novas soluções para nanociência. Foi realizado um levantamento sobre os avanços e aplicações de Inteligência Computacional em nanociência, designado como "nanotecnologia computacional inteligente", ramo da ciência da computação que utiliza algoritmos e técnicas que imitam algumas habilidades cognitivas, tais como reconhecimento, a aprendizagem e desenvolvimento para criar programas, de alguma forma inteligente (VILELA NETO, 2014).

Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto desenvolve atualmente uma pesquisa na área de sistemas inteligentes de gerenciamento dos dados de Laboratórios de Nanotecnologia, o projeto visa o desenvolvimento de pesquisa integrando a Inteligência Computacional, Sistemas de Gerenciamento de Dados e a Nanotecnologia Computacional para o desenvolvimento da Nanociência e Nanotecnologia. Tal integração, juntamente com as pesquisas experimentais visa o desenvolvimento de nanoestruturas e nanodispositivos inovadores e eficientes. Tudo isso possibilita a consolidação da pesquisa em Nanotecnologia

Computacional, além de formalizar e reforçar a cooperação entre pesquisadores do departamento de ciência e computação e de outros departamentos.

5.2 Trabalho de campo

A pesquisa de campo foi iniciada contatando os profissionais relacionados ao setor médico atuante em hospitais. Em estudo de 2011 foi evidenciada a centralização do setor de Medicina Nuclear no Brasil nas regiões sudeste e sul. As regiões norte, nordeste e centro-oeste retrataram a dificuldade de crescimento neste setor; entre as principais razões estavam a dificuldade de contemplar as legislações municipais, estaduais e federais inerentes ao setor (SILVA et al.,2011). Nesse contexto, indagou-se se a nanotecnologia no Brasil encontrava-se em situação semelhante.

Na TAB. 8 constam os contatos realizados em setores correlatos em diagnóstico e terapia.

TABELA 8 – Descrição dos contatos realizados para a pesquisa

Profissional	Setor de atuação	Conclusão	Data/ meio
Dr. José Aleksandro da Silva	Provedor da Santa Casa do Acre - Rio Branco	O Dr. mencionou a necessidade de priorizar atendimento básico na região, desconhecendo pesquisas e práticas clínicas envolvendo nanotecnologia	Mar/12- In loco
Dr. Marcos Paulo Parente	Proprietário da CEDIMP - Centro de diagnóstico por Imagem Acre - Rio Branco	Dr. Relatou que desconhece a tecnologia nano, implantou um serviço de radiologia visando a necessidade local de exames de Raio-X, Tomografia e Ressonância Magnética, a única do Estado.	Mar/12 - In loco
Dr. Samir Figueredo Bestene	Proprietário da Clínica Radiológica do Acre - Rio Branco	Desconhece as tecnologias envolvendo a escala nano.	Mar/12 - In loco
Lucimar Sampaio	Gerente da UNIMED-ACRE (Acre - Rio Branco)	Relatou a inexistências de pesquisas envolvendo nanotecnologias, e informou a dificuldade de profissional qualificado para o setor de radiologia.	Mar/12 - In loco
Carlos Alberto Pereira Coelho	Diretor técnico - Gerência de Inovação e Tecnologia Industrial SENAI (São Paulo- Capital)	O Diretor atua no segmento de ensino e disseminação da nanotecnologia no país, não se enquadrou no contexto nanomedicina, porém disponibilizou material bibliográfico amplo.	Set/12 - In loco
Eric Silva Lima	Gerente do centro de diagnóstico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) (São Paulo- Capital)	O profissional desconhecia o uso clínico em seu setor, mencionou que a instituição no momento não realizava pesquisas na área nanotecnologia.	Nov/12 - In loco
Dr. Denis Szejnfeld	Radiologista responsável pela Fundação Instituto Diagnóstico de São Paulo (FIDI). (São Paulo- Capital)	O Profissional desconhece a utilização da nanomedicina na prática radiológica, a empresa conta com 75 unidades do SUS na cidade de São Paulo e realiza cerca de 350 mil exames por mês.	Nov/12 - In loco
Paulo Roberto Martins	Coordenador da Renanosoma e pesquisador da Agência IPT de Inovação do Instituto de Pesquisas Tecnológicas. (São Paulo- Capital)	O Profissionais foi contatado cerca de 12 vezes ao longo do período da pesquisa, os compromissos internacionais inviabilizaram a entrevista com o memo. O foco determinado seria sobre regulamentação.	Jun/13 - Via e-mail
Fernando M. Araujo Moreira	Professor na Universidade Federal de São Carlos. (São Carlos- Capital)	Pesquisador com ênfase nas áreas de desenvolvimento de sensores e detectores multifunção com nanomateriais.	Jun/13- Via e-mail

Prof. Koiti Araki	Instituto de Química - Universidade de São Paulo (São Paulo- Capital)	<p>O Professor atua no desenvolvimento e caracterização de sistemas supramoleculares, nanomateriais moleculares e híbridos orgânicos/inorgânicos, utilizando metaloporfirinas e compostos macrocíclicos análogos, compostos de coordenação e nanomateriais, gerando interfaces com propriedades catalíticas, eletrocatalíticas, ópticas e fotoeletroquímicas de interesse para o desenvolvimento de dispositivos nanotecnológicos tais como sensores amperométricos, resistivos ou SERS, células solares fotoeletroquímicas e baterias, além de fotossensibilizadores e formulações para terapia fotodinâmica e imunoenensaio, contraste para tomografia RMN, separação/concentração de moléculas, biomoléculas e íons metálicos.</p> <p>O professor relatou entre todas suas atividades o interesse de atuar no setor biológico, entretanto o mesmo informou estar em fase inicial deste projeto, inviabilizando sua presença na entrevista, orientação do próprio professor.</p>	Jul/13 -Via e-mail
Henrique Eisi Toma	Atual coordenador do Núcleo de Apoio à Nanotecnologia e Nanociências da USP. (São Paulo- Capital)	O Professor atua com nanomateriais híbridos, envolvendo nanopartículas, nanocompósitos e filmes nanoestruturados, e usadas em aplicações em dispositivos moleculares como sensores, células fotoeletroquímicas, eletrocromáticas e portas lógicas. O mesmo me indicou que focasse apenas em pesquisadores na área nanomedicina, e o Professor relatou que no Instituto de Química na USP e no complexo USP englobam apenas pesquisas de síntese de materiais sem uma aplicação definida.	Ago/13 - In loco
Prof. Flávio Plentz	Coordenador Geral de Micro e Nanotecnologias, Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação CGNT/MCTI (São Paulo- Capital)	Disponibilizou referências, porém foi inviável o método de entrevista devido a rotina do Prof.	Mar/14 - Via e-mail
Dra. Alessandra S.	Hospital das Clínicas - Setor DERMATOLOGIA (São Paulo- Capital)	Relatou a inexistências de pesquisas ou aplicações em pacientes com produtos em escala nano.	Abr/14- Via telefone

Dra. Emily Correna Carlo Reis	Professora Titular da Universidade Federal de Viçosa – MG (Viçosa- Minas Gerais)	A Professora relatou pesquisas na UFV nas áreas de medicina e saúde, alimentos, nanoeletrônica e nanomanipulação, enfatizando que todas em estágios iniciais (primeiro Seminário no tema na Universidade foi no dia 28/03/2014).	Jul/14 - In loco
Dr. Luiz de Souza	Professor de Física na Universidade Federal Rural do Semiárido (Mossoró – Rio Grande do Norte)	O professor desconhece trabalhos voltados para nanomedicina.	Jan/2015 In Loco
Dr. José Vieira	Diretor Geral do Centro de Imagem José Vieira (Mossoró – Rio Grande do Norte)	Desconhece prática diagnóstica e terapêutica na região com uso de nanotecnologia.	Jan/2015 In Loco

Os profissionais mencionados acima foram contatados, entretanto não foi possível agregá-los como fonte de pesquisa. Os principais motivos estão sintetizados na FIG.25.

FIGURA 25 - Motivo chave do não enquadramento do Profissional na Pesquisa.

Os profissionais vinculados a setores de pesquisa em nanomedicina realmente entrevistados, data, método utilizado e suas respectivas ocupações se encontram descritos na TAB. 9. Na TAB. 10 encontra-se a descrição das entrevistas realizadas, separadas por os principais tópicos analisados.

TABELA 9 – Entrevistados

Entrevistado	Cargo	Método	Cidade/ Estado	Data
Dra. Cleila Guimarães Pimenta	Especialista em desenvolvimento industrial na ABDI	Entrevista via Skype e telefone	Brasília DF	04/04/2014
Dra. Marycel Rosa Figols de Barboza	Especialista em Radiofarmácia no Grupo de Medicina Nuclear do Hospital Albert Einstein. Até 2009 gerente de produção de radiofármacos na diretoria de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.	Entrevista in loco	São Paulo/ Capital	22/04/2014
Dr. Néelson Durán	Profº Titular do laboratório de química Biológica, Instituto de química na Universidade Estadual de Campinas. Coordenador da Rede de Nanotoxicologia. Vice coordenador do NanoBioss.	Entrevista in loco	Campinas/ São Paulo	09/05/2014
Dr. Lionel Fernel Gamarra Contreras	Pesquisador do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein	Entrevista in loco	São Paulo/ Capital	20/05/2014
Dra. Patricia Yoko Takinami	Mestre e doutora em Ciências pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.	Entrevista via Skype	São Paulo/ Capital	06/10/2014
Dr. Pedro Binsfield	Coordenador do Comitê Interno de Nanotecnologia – CIN Assessor DIMON / ANVISA	Entrevista via telefone	Brasília DF	09/10/2014
Dr. Eduardo Ricci Júnior	Professor Adjunto da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FF-	Entrevista in loco	Rio de Janeiro/	23/10/2014

	UFRJ). Concentra atividade de ensino, pesquisa e extensão na modalidade fármacos e medicamentos com ênfase em farmacotécnica. Seus projetos de pesquisas são nas áreas de Nanociência e Nanotecnologia. Chefia e orienta equipe de pesquisadores composta por alunos de mestrado e iniciação científica.		Capital	
Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto	Professor adjunto de Departamento de Ciência da Computação da UFMG, atuando principalmente no ensino e pesquisa em Nanotecnologia Computacional e Nanocomputação.	Entrevista in loco	Belo Horizonte/ Minas Gerais	02/12/2014
Dra. Amedea Barozzi Seabra	Professora Adjunta II do Departamento de Ciências Exatas e da Terra da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Credenciada em Programas de Pós Graduação. Área de Pesquisa atual: Preparação de biomateriais nanoestruturados liberadores de óxido nítrico para aplicações médicas.	Entrevista via Skype	São Paulo/ Capital	08/03/2015

Observou-se que os contatos foram mais numerosos (64%), quando comparados aos entrevistados (36%), entre os motivos estão:

- a- Baixa demanda de profissionais no setor de nanomedicina;
- b- Risco de comprometimento da parte dos entrevistados;
- c- Falta de auxílio e incentivo da classe produtiva e outras à pesquisa.

Neste último item ressalta-se que foram feitos outros contatos, mas não fomos autorizados torná-los públicos. Uma visão geral dos contatos realizados e relacionado aos estados visitados encontra-se na FIG. 26.

FIGURA 26 – Distribuição do trabalho de campo e os estados visitados.

Na TAB. 10 consta a descrição das entrevistas realizadas onde estão especificados os nomes dos entrevistados e temas abordados.

TABELA 10 – Descrição das entrevistas

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dra. Cleila Guimarães Pimenta - Brasília DF
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	Declarou que o principal desafio encontra-se na legislação, em que o fabricante não é obrigado a declarar se faz uso de materiais em escala nano, dessa forma dificulta o escopo geral da real aplicação no Brasil. A Sra. Cleila relatou que existem projetos de leis que fiscalizem o uso de nanotecnologia, porém a mesma acredita que uma lei poderia cristalizar o avanço da nanociência, sendo em sua opinião mais eficaz a implementação de guias regulamentadores.
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	Afirmou que no Brasil não existe um controle real da utilização dos nanomateriais, desconhece utilização no setor da saúde em sua região (BRASILIA).
Auxílio ao setor nanotecnológico	A profissional juntamente com sua instituição tem o compromisso em elaborar trabalhos que relatem a real situação da nanotecnologia no país, porém o principal desafio encontra-se na ausência legislativa, dependendo da academia para avanços no panorama.
Preocupação Ambiental	A Dra. Relatou a preocupação deste segmento, e afirmou que atualmente não possuímos parâmetros para dimensionarmos esta questão nacional.

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dra. Marycel Rosa Figols de Barboza - São Paulo- SP
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	Não abordamos este tema.
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	A profissional declarou que o IPEN não fabrica radiofármacos em nanopartículas para uso clínico.
Auxílio ao setor nanotecnológico	No setor de Radiofarmácia do IPEN a Dra. afirmou que não utiliza nanomateriais no setor de aplicação.
Preocupação Ambiental	Citou a necessidade de parâmetros eficientes para o início de uma conduta fiscalizadora.

ENTREVISTADOS / TEMA ABORDADO	Dr. Nélon Durán–Campinas - São Paulo
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	O Dr. confirmou a inexistência legislativa e fiscalizadora dentro no setor nanotecnologia no panorama nacional, o professor concorda com uma regulamentação de produção de nanomateriais e principalmente no contexto nanotoxicológico. O Profº orientou sobre a grande problemática nacional, no âmbito de aprovação de fármacos nano, a ANVISA prejudica a evolução da nanomedicina, o professor comparou com a situação americana, em que nos EUA existe um programa de patentes mais eficaz, e outros meios de realizar esta patente de forma mais rápida de acordo com a patologia e outros aspectos. O Brasil foca apenas no setor cosmético, inviabilizando a nanomedicina nacional.
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	Atestou que na Unicamp as pesquisas em nanomedicina estão apenas na fase pré clínica. O Profº relatou que o grupo possui um trabalho com câncer de bexiga em fase clínica 1, porém o estudo está parado aguardando a liberação da ANVISA e quando chegar na fase clínica 2 demanda um grande investimento, mesmo assim está fazendo parte de uma patente americana. O professor afirma que “nanomedicina no Brasil é fantasia”, o que difere totalmente no campo de cosméticos, que possui uma grande área de aplicação nacional.
Auxílio ao setor nanotecnológico	Descreveu pesquisas na área, as nanoestruturas mais usadas:

	dendrímeros, lipossomas, nanopartículas poliméricas, <i>quantum dots</i> .
Preocupação Ambiental	O Dr. relatou sua extrema preocupação com relação aos nanomateriais produzidos sem experiência necessária, afirmou que estruturas entre 50nm e 70nm por exemplo, podem adentrar no tecido pulmonar e desencadear um processo inflamatório, partículas menores de 30nm são ainda mais perigosas, pois possuem permeabilidade hematoencefálica. Concluindo o Prof ^o em seus trabalhos garante toda segurança de infraestrutura e conhecimento necessário.

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dr. Lionel Fernel Gamarra Contreras - São Paulo- SP
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	A respeito da regularização e fiscalização o professor concluiu que é importante existir, porém o Brasil não possui profissionais habilitados para as funções fiscalizadoras, o que pode comprometer o avanço da ciência.
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	O Dr. confirmou que a síntese de nanocompostos em sua pesquisa é somente de óxido de ferro, e com relação aos estudos todos estão na fase pré clínica. Declarou que a nanomedicina no Brasil está na fase inicial.
Auxílio ao setor nanotecnológico	O professor descreveu que em seu grupo de pesquisa, possui 3 linhas principais de pesquisa: (i) Desenvolvimento de biomateriais e biomarcadores para fins diagnósticos e terapêuticos de disfunções cerebrais; (ii) Desenvolvimento de estudos do efeito terapêutico de células-tronco marcadas com nanomateriais; (iii) Desenvolvimento da terapia de magneto hipertermia aplicado a tumores do SNC; Todas focadas na área de neurologia. A pesquisa é toda realizada na instituição, tudo é projetado e construído no setor e a equipe é multidisciplinar.
Preocupação Ambiental	Com relação as suas pesquisas, não correm riscos ambientais, pois trabalha com toda segurança e infra estrutura necessária.

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dra. Patricia Yoko Takinami - São Paulo- SP
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	Mencionou que os pesquisadores seguem as normas regulamentadoras da União Européia, porém a pesquisadora ressalta a necessidade de uma fiscalização e normatização nacional, o que ajudaria a avançar as pesquisas de forma consciente e correlacionar com a aplicação, outro ponto importante seria a facilidade de buscar as pesquisas, pois teríamos um banco de dados real a respeito das pesquisas emergentes.
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	Relatou a dificuldade encontrada para regulamentar e implantar nanomedicina no Brasil, sendo que a maioria das nanopartículas são produzidas fora do país; entre os principais fatores estão os métodos de produção tecnológica. A pesquisadora nesta sua trajetória na escala nanométrica, inclusive internacional na Universidade de Maryland onde completou seu doutorado, não observou nenhuma prática clínica envolvendo nanomedicina, entre os conceitos relacionados nacionalmente, estão inclusos o déficit de conhecimento em nanotecnologia nos setores de aplicação e o temor a inovação inerente as novas tecnologias.
Auxílio ao setor nanotecnológico	Desenvolveu filmes e nanohidrogéis de gelatina utilizando radiação ionizante mediante diferentes técnicas: irradiação por ^{60}Co , feixe de elétrons (EB) e/ou EB pulsado. Na elaboração de filmes foram incorporados diferentes aditivos, e/ou fibra vegetal. Esses produtos foram analisados quanto às suas propriedades mecânicas, cor, absorção de água, dimensão, massa molar e morfologia das nanopartículas. Enfatizou a necessidade de um estudo minucioso para avaliação das nanopartículas produzidas, indicando não apenas um critério de avaliação, como por exemplo, massa molecular. E a grande importância de fabricar nanopartículas focando na qualidade não em quantidade.
Preocupação Ambiental	O desenvolvimento de sua pesquisa não oferecia risco aparente, pois o material era natural não tendo riscos de rejeição a raça humana ou prejudicando o meio ambiente.

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dr. Pedro Binsfield - Brasília - DF
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	O Dr. mencionou que é errôneo classificar a ANVISA como principal fator de atraso, entre outros obstáculos, pois no âmbito de propriedade intelectual a ANVISA não responde. Com relação aos produtos com nanotecnologia no diagnóstico, atualmente não são levados em conta a escala e sim se enquadram na legislação pertinente ao meio radiológico.
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	O conhecimento da Agência da aplicabilidade é por meio dos diagnósticos institucionais realizados pelo Comitê Interno.
Auxílio ao setor nanotecnológico	Afirmou que a Agência não possui um escopo real e enfatizou a necessidade de pesquisas e fiscalização para o dimensionamento da área nanotecnológica.
Preocupação Ambiental	A ANVISA tem essa preocupação. Tem a consciência que precisado auxílio da academia e centros produtores para avaliar riscos e necessidades. Como planos, na metade do ano que vem, o Dr. relatou a implantação de uma norma que regularize e exija que o pesquisador ou produtor, notifique a produção ou pesquisa em nanotecnologia.

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dr. Eduardo Ricci Júnior – Rio de Janeiro - RJ
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	O Prof ^o declarou a necessidade da ANVISA regulamentar e fiscalizar as medicações na escala nano, principalmente as que já foram aprovadas fora do Brasil e são importadas. Sem um controle de qualidade nacional estamos sujeitos a materiais sem uma avaliação e com relação a qualificação profissional, o Dr. confirmou que possuímos profissionais aptos para esta análise de nanomateriais, o Dr. acredita que a ANVISA poderia colaborar e resolver esta questão investindo ou credenciando laboratórios para realizar os testes de qualidade de produtos nanotecnológicos, esta conduta já é adotada no meio farmacêutico na escala convencional. O Dr. alerta da necessidade e direito do consumidos em ter conhecimento se o produto possui tecnologia nano, dessa forma o Prof ^o afirma ser necessário estar

	<p>presente nos rótulos e bulas as informações referente a elaboração e materiais que contém nanotecnologia. O Dr. afirma que a fiscalização não comprometeria o avanço das pesquisas em nanomedicina, apenas garantia uma qualidade na produção e caracterização dos materiais.</p>
<p>Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina</p>	<p>O Dr. mencionou a utilização da nanotecnologia como o método <i>drug in delivery</i>, relatou que as principais desvantagens das drogas livres são a alta toxicidade e possuem mais efeitos colaterais enquanto que as nanoencapsuladas, nanoparticuladas ou lipossomas apresentam, índices tóxicos e colaterais menores. Exemplo de nanomedicamento: Ambione = lipossoma que contém Anfitericina usado como antifúngico. O Dr. relatou que sua pesquisa é classificada como básica e está na fase de produção e caracterização, não possui testes em humanos, e confirmou que não temos um controle da utilização de nanomedicamentos no Brasil. O prof^o cogitou que se materiais em escala clássica possuem credenciamento e fiscalização deveria ser seguido o exemplo na escala nano, pois atualmente não há nenhum controle. Um exemplo é a Abraxini que são nanopartículas de albumina, que foi autorizada no exterior, e importada no Brasil, porém não há controle prévio de qualidade desta droga, e suas reais características avaliadas dentro de um contexto nacional, isto implica uma insegurança no produto final.</p>
<p>Auxílio ao setor nanotecnológico</p>	<p>O Prof^o atua na área de nanomedicamentos, seu material engloba medicamentos já aprovados no sistema de liberação livre, porém são produzidos na escala nano, principal foco é a melhoria na absorção. Todos seus testes são realizados em cultura celular e estão na fase pré clínica.</p>
<p>Preocupação Ambiental</p>	<p>Sua pesquisa não oferece risco ao meio ambiente ou sociedade, pois os materiais já foram aprovados e são biodegradáveis, altera-se apenas a escala e método de produção. O Prof^o ressaltou a necessidade de uma fiscalização nas pesquisas relacionadas com outros materiais como exemplo, óxido de titânio, que não é um material biodegradável, e afirmou que no setor cosmético esse material é largamente utilizado.</p>

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto –Belo Horizonte – Minas Gerais
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	Segundo o Dr. Omar o governo não investe em pesquisa, e o setor industrial que não se arrisca visando sempre um produto final, dessa forma no caso de regulamentação a indústria deveria adotar nos produtos, e para pesquisa deveria existir uma legislação diferenciada, mais flexível. O professor ressaltou a importância da fiscalização, porém o tratamento dessas regulamentações deveria ser tratada de forma flexível.
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	O Professor desconhece aplicação clínica, mas citou que faz parte do SISNANO que conta com 26 laboratórios credenciados, e atualmente 10 estão passando por creditação para adentrar dentro dos padrões europeus, e dessa forma como planejamento do professor é dar início ao controle de importação de produtos nano.
Auxílio ao setor nanotecnológico	O Dr. Omar foi pioneiro na pesquisa de Nanotecnologia Computacional no Departamento de Engenharia Elétrica da PUC-Rio e participou ativamente da criação da área de concentração em Nanotecnologia na pós-graduação do departamento em 2007. Foi o primeiro doutor formado pelo departamento de Engenharia Elétrica na nova área de concentração em Nanotecnologia e possui vínculo com o Instituto Nacional de Ciência e Nanotecnologia em Nanodispositivos. Na UFMG suas pesquisas que fazem menção a nanomedicina estão relacionadas a bactérias que possuem características ferromagnéticas e são movimentadas pelo campo magnético, o objetivo desta pesquisa é para sensoriamento, como meio de contraste para o setor diagnóstico. Outro projeto do professor é a internet nas coisas, como exemplo um sistema possível de avaliar fatores biológicos e trabalhar em sintonia com a internet.
Preocupação Ambiental	O entrevistado acredita que a ANVISA tem preocupação nesse tema, e o professor tem a consciência que os pesquisadores necessitam de auxílio da academia e centros produtores para avaliar riscos e necessidades. Como planos futuros para o próximo semestre (2015) o Dr. relatou a implantação de uma norma que regularize e exija que o pesquisador ou produtor, notifique a produção ou pesquisa em nanotecnologia.

ENTREVISTADOS/ TEMA ABORDADO	Dra. Amedea Barozzi Seabra–São Paulo - SP
Legislação Brasileira em Nanotecnologia	<p>A Dra. afirmou que a regulamentação/fiscalização da nanotecnologia no Brasil é praticamente inexistente. Segundo ela ainda estamos muito atrasados nesse tópico. Entretanto, nos últimos meses, o Brasil começou a se preocupar com isso e o Ministério de Ciência e Tecnologia se despertou para esse tema. Atualmente, o Brasil procura se alinhar as regras e normas de regulamentação e fiscalização da Europa.</p>
Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	<p>A entrevistada negou conhecimento de aplicação e alertou da atenção relacionada a nanotoxicologia, destacou a Unifesp-Diadema como um Centro emergente,entretanto , ainda são poucos pesquisadores que trabalham ativamente com a nanotecnologia, e a Dra. Relatou a preocupação com a inexistência de uma disciplina para alunos da Graduação sobre nanotecnologia, como já acontece em outras Universidades, como Unicamp e UFABC. A professora concluiu que se a Unifesp quer se atualizar, é necessário incorporar nanotecnologia nos cursos de graduação, porém infelizmente, o corpo docente local encontra resistência de professores tradicionais.</p>
Auxílio ao setor nanotecnológico	<p>A pesquisa da professora é orientada em nanomedicina, e focada no desenvolvimento de nanomateriais, em especial nanopartículas poliméricas e metálicas, como veículos carregadores e liberadores de princípios ativos, com potencial de uso no tratamento e prevenção de doenças. Em particular, nanopartículas com atividade anticâncer e microbicidas. A Dra. possui pedidos de patentes depositados no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sobre a obtenção e uso de nanopartículas metálicas para aplicações biomédicas, mas nenhum produto comercializado ou em fase clínica. A mesma citou um pedido de patente licenciado para uma indústria farmacêutica nacional, mas não se trata de um nanomaterial, mas de um biomaterial.</p>

<p>Preocupação Ambiental</p>	<p>Dra. Amedea citou que o Brasil ainda não está preparado para tratar do tema nanotecnologia e de maneira geral, as indústrias não discriminam os resíduos de nanomateriais dos resíduos de materiais nanoestruturados, isso pode gerar contaminação para pessoas e meio ambiente. Muito deve ser feito a esse respeito.</p> <p>A pesquisa da entrevistada envolve baixos riscos, pois a produção é pequena, as nanopartículas com as quais trabalho são biocompatíveis, a pesquisadora ressaltou que evita trabalhar com nanomateriais passíveis de apresentarem toxicidade e riscos às pessoas.</p>
-------------------------------------	--

5.2.1. Análise das entrevistas

As entrevistas foram desencadeadas com roteiro prévio (disponível no Anexo), todas centralizaram os principais temas chaves: Legislação brasileira em nanotecnologia; Conhecimento da aplicabilidade da nanomedicina; Auxílio ao setor nanotecnológico e preocupação ambiental.

A análise de cada tema foi realizada após a descrição geral das entrevistas, e a classificação adotada de acordo com o discurso geral.

5.2.2 Legislação brasileira em nanotecnologia

Na TAB. 11 encontram-se os dados referente à satisfação das entrevistas em relação à legislação brasileira em nanotecnologia e a FIG. 27 demonstra que prevalece a insatisfação no discurso dos entrevistados na legislação nacional.

Tabela 11 – Tema Legislação Brasileira em Nanotecnologia

Tema abordado _____ Entrevistados	Legislação Brasileira em Nanotecnologia	Situação Nacional (1= Satisfatória / 2= Insatisfatório/ 0= Não abordado)
Dra. Cleila Guimarães Pimenta		2
Dra. Marycel Rosa Figols de Barboza		0
Dr. Néelson Durán		2
Dr. Lionel Fernel Gamarra Contreras		2
Dra. Patricia Yoko Takinami		2
Dr. Pedro Binsfield		1
Dr. Eduardo Ricci Júnior		2
Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto		2
Dra. Amedea Barozzi Seabra		2

FIGURA 27 - Análise Geral do tema Análise Geral do tema Legislação Brasileira em Nanotecnologia.

Dentro deste tema pode-se concluir que prevalece no discurso dos entrevistados a visão de insatisfação com relação à legislação vigente, este resultado vai de encontro com a situação atual com relação a regulamentação no setor nanotecnologia disponível no presente trabalho em revisão bibliográfica, 3.8 Regulação Nanotecnológica.

5.2.3. Conhecimento da aplicabilidade da nanomedicina

A TAB 12 e FIG. 28 mostram a análise da relação dos entrevistados e o conhecimento da aplicabilidade da nanomedicina no diálogo das entrevistas, caracterizamos como conhecimento da aplicação, os entrevistados que tinham conhecimentos de drogas ou pesquisas envolvendo a escala nano na prática clínica, as aplicações citadas nas entrevistas estão presentes na referência bibliográfica 3.10 Nanomedicina.

Tabela 12 – Tema conhecimento da aplicabilidade da nanomedicina

Temas abordados Entrevistados	Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina	(1= Conhecimento da Aplicação /2 = Desconhece a utilização Clínica/0= Não abordado)
Dra. Cleila Guimarães Pimenta		2
Dra. Marycel Rosa Figols de Barboza		2
Dr. Nélon Durán		1
Dr. Lionel Fernel Gamarra Contreras		1
Dra. Patricia Yoko Takinami		1
Dr. Pedro Binsfield		1
Dr. Eduardo Ricci Júnior		1
Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto		1
Dra. Amedea Barozzi Seabra		1

FIGURA 28 - Análise Geral do tema Conhecimento da Aplicabilidade da nanomedicina.

É possível concluir que a maioria dos profissionais envolvidos possui conhecimento da utilização de nanocompostos na saúde, entretanto no discurso dos entrevistados essa tecnologia esta presente de forma esporádica no âmbito nacional, o que dificulta a disseminação e a real utilização da população a técnicas descritas na referência bibliográfica 3.10 Nanomedicina.

5.2.4 Auxílio ao setor nanotecnológico

Na TAB. 13 está relacionado profissional e área de pesquisa. Dois profissionais não atuantes no setor nanotecnológico, foram inseridos na pesquisa, devido sua relevante ocupação profissional, os entrevistados foram: a Dra. Marycel Rosa Figols de Barboza devido a pertencer à diretoria da Radiofarmácia do IPEN e o Dr. Pedro Binsfield como representante direto da ANVISA, alvo nas discussões relacionadas à regulamentação.

Tabela 13 – Relação Pesquisador e Área de Pesquisa

Temas abordados Entrevistados	Auxílio ao setor nanotecnológico	Áreas de Pesquisa
Dra. Cleila Guimarães Pimenta		Elaborar diagnósticos institucionais da nanotecnologia no país
Dra. Marycel Rosa Figols de Barboza		Não atua nesta área
Dr. Néelson Durán		Nanofabricação de estruturas: dendrímeros, lipossomas, nanopartículas poliméricas, <i>quantum dots</i> .
Dr. Lionel Fernel Gamarra Contreras		Desenvolvimento de biomateriais e biomarcadores para fins diagnósticos e terapêuticos de disfunções cerebrais
Dra. Patricia Yoko Takinami		Desenvolve filmes e nanohidrogéis de gelatina utilizando radiação ionizante mediante diferentes técnicas
Dr. Pedro Binsfield		Não atua nesta área
Dr. Eduardo Ricci Júnior		Atua na área de nanomedicamentos e sistemas de liberação
Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto		Nanotecnologia Computacional
Dra. Amedea Barozzi Seabra		Desenvolvimento de nanomateriais, em especial nanopartículas poliméricas e metálicas, como veículos carregadores e liberadores de fármacos

5.2.5 Proteção Ambiental

No tema proteção ambiental houve uma prevalência no discurso relacionando a necessidade de fiscalização, regulamentação e avaliação dos resíduos dispersos no ambiente e a utilização de nanomateriais, a FIG. 29 mostra que todos os entrevistados citaram no decorrer do discurso preocupação com o tema descrito.

FIGURA 29 - Análise Geral do tema Preocupação Ambiental

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda é pouco perceptível a contribuição da nanotecnologia na área de tecnologia nuclear, particularmente no País. A nanomedicina no Brasil está em processo de evolução e desenvolvimento tecnológico e a produção em escala industrial ainda é extremamente incipiente. Na contramão dos laboratórios nacionais que investem fortemente em medicamentos genéricos, uma indústria farmacêutica a Biolab, de São Paulo, líder em medicamentos de prescrição médica voltada para cardiologia, está apostando em produtos inovadores, com base em nanotecnologia. A companhia registrou a patente de seu novo produto, o Nanorap (anestésico), nos EUA e aguarda aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (MARQUES, 2014). O País se encontra em fase de testes pré-clínicos de nanomedicamentos e passa atualmente pela criação e implantação legislativa nacional.

A incerteza científica quanto aos danos potenciais das diversas aplicações da nanotecnologia não é justificativa para a inação. A omissão de hoje pode gerar danos sérios e irreversíveis no futuro. Não se deve negligenciar o princípio da precaução como importante fundamento na discussão de políticas de gestão de risco e regulamentação da nanotecnologia. É de suma importância o debate sobre a necessidade de regulamentação estatal e as possibilidades de regulação dos usos da nanotecnologia. A legislação existente é insuficiente e não se adapta as peculiaridades da nanotecnologia.

O conhecimento e tecnologia estão predominantemente sediados em polos já desenvolvidos na região sudeste, como descrito em pesquisa de escopo nacional por Silva, Maciel e Duarte em 2011, e mesmo na região sudeste, a aplicação no setor terapêutico e diagnóstico da nanotecnologia está numa etapa muito inicial de implementação. A temática abordada no levantamento bibliográfico e no trabalho de campo mostrou-se eficiente e comprova que publicações e as aplicações estão correlacionadas. Entretanto, a dificuldade de contato com os pesquisadores e profissionais do meio apresentou um desafio, envolvendo empatia e receio de compartilhar informações. Mas por outro lado, o projeto desencadeou interesse de órgãos como a ABDI e ANVISA o que tornou possível alcançar o objetivo pretendido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGENCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. *Cartilha sobre nanotecnologia*. São Paulo, 2010. p.9-21.
2. AGENCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. *Nanotecnologias: subsídios para a problemática dos riscos e regulação*. 2011. Disponível em: <www.abdi.com.br/Estudo/Relat%C3%B3rio%20NanoRiscos_FINALreduzido.pdf> Acesso em: 1 de fev 2012.
3. AGENCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. Relatório de acompanhamento setorial. *Nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação*, jan 2013. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Estudo/relatorio-nanotecnologia.pdf>>. Acesso em: 24 de mar 2014.
4. ALISSON, E. Nanotermômetro luminescente é desenvolvido por pesquisadores europeus. *Agência FAPESP (ON LINE)*, v.227, p. 1-3, 7 de out 2014. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/print/nanotermometro_luminescente_e_desenvolvido_por_pesquisadores_europeus/19958/> Acesso em 20 de mar 2015.
5. ALVES, Z. M. M. B.; SILVA, M. H. G. F. D. Análise qualitativa de dados de entrevista: uma proposta. *Paidéia FFCLRP* (Ribeirão Preto), v. 2, p.61-97, 1992.
6. AN, J.C.; WEAVER, A.; KIM, B.; BARKATT, A.; POSTER, D.; VREELAND, W.N.; SILVERMAN, J.; AL-SHEIKHLY, M. Radiation-induced synthesis of poly(vinylpyrrolidone) nanogel. *Polymer*, v. 52, n. 25, p. 5746-5755, 2011.
7. ANONYMOUS. Apply nanotech to up industrial, agricultural output. *The Daily Star*, Bangladesh, 17 de abr 2012.
8. ANTUNES, P. B. *Direito ambiental*. 9. ed. Rio de Janeiro: Lumen Juris, p.33, 2006.
9. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia*. 25 mar 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fb117d80436c3cacb1b5b72a042b41f5/Diagnóstico_Institucional+de+Nanotecnologia+-+CIN+2014+-+Dicol.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em 10 jun 2014.
10. BAALOUSHA, M. E LEAD J.R. Rationalizing nanomaterial sizes measured by atomic force microscopy, flow field-flow fractionation, and dynamic light scattering: Sample preparation, polydispersity, and particle structure. *Environmental Science e Technology*, v. 46, p. 6134-6142, 2012.
11. BANG, I.C.; JEONG, J.H. Nanotechnology for advanced nuclear thermal-hydraulics and safety: boiling and condensation. *Nuclear Engineering and Technology*, v. 43, n. 3, 217-242, 2011.

12. BAWA, B.R.; SRIKUMARAN, M.; WILLIAM, J. S.; DREW, H. Nanopharmaceuticals patenting issues and FDA regulatory challenges. *The SciTech Lawyer*, v. 5, n. 2, Fall 2008.
13. BECK, U. *Las consecuencias perversas de la modernidad*. Cap. 7 Teoria de La sociedade del riesgo. Anthropos, p. 202, 1996.
14. BECK, U. *World risk society*. 2 ed. Londres, Polity Press. p. 135, 1999.
15. BELEI, R. A.; PASCHOAL, S. R. G.; NASCIMENTO, E. N.; MATSUMOTO, P.H.V.R. Uso de entrevista, observação e vídeo gravação em pesquisa qualitativa. *Caderno Educação Pelotas*, v.30, p. 187-199, 2008.
16. BERNARDES, J. Metaloporfirina nanoencapsulada combate parasita da malária. *Agência USP de Notícias (ON LINE)*, p. 1-2, 23 de mar 2015. Disponível em: < <http://www.usp.br/agen/?p=204743/>> Acesso em 24 de mar 2015.
17. BERGMANN, B. R. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. São Paulo: *Ciência e Cultura*, v. 60, n. 2, 2008. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S000967252008000200024&script=sci_arttext>. Acesso em: 26 de mar 2014.
18. BERGER FILHO, A. G. Nanotecnologia e o princípio da precaução na sociedade de risco. *Âmbito jurídico*, Rio Grande, XIII, n. 72, jan 2010. Disponível em: <http://www.ambitojuridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=7084>. Acesso em 2 mar 2015.
19. BHIRUD, A.P.; SATHAYE, S.D.; WAICHAL, R.P.; AMBEKAR, J.D.; PARK, C.J.; KALE, B.B. In-situ preparation of N-TiO₂/graphene nanocomposite and its enhanced photocatalytic hydrogen production by H₂S splitting under solar light. *Nanoscale*, v.7, n. 11, p. 5023-34, 2015.
20. BINSFIELD, P. Diagnóstico institucional de nanotecnologia. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, 25 mar 2014. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fb117d80436c3cacb1b5b72a042b41f5/Diagn%C3%B3stico+Institucional+de+Nanotecnologia+-+CIN+2014+-+Dicol.pdf?MOD=AJPERES>>Acesso em: 01 de abr 2014.
21. CARVALHO, J. E. *Nano mundo – Um universo de descobertas e possibilidades*. São Paulo, SENAI-SP Editora, 2012.
22. CHEN, H.; GUAN, Y.; JI Y.; GONG, M.; WANG, L. Turn-on detection of a cancer markerbased on near-infrared luminescence energy transfer from nayf₄:yb,tm/nagdf₄ core-shellup converting nanoparticles to gold nanorods. *Langmuir* , v. 30, n. 43, p. 13085–13091, 8 Oct 2014.

23. CLAVIJO, D.; GÁRCIA, G.; CLAVIJO, D. M.; CASADIEGO, C.A.; ZAMORA, R.; ALARCÓN, J.R.; RODRÍGUEZ, A. De las nanopartículas a los nanodispositivos. *Universitas Médica*, v.46, n.4, p. 134-137, 2005.
24. CHEN H.; WANG G. D.; CHUANG W. J.; ZHEN Z.; CHEN X.; BIDDINGER P.; HAO, Z.; LIU, F.; SHEN B.; PAN, Z. e XIE J. Nanoscintillator-mediated x-ray inducible photodynamic therapy for in vivo cancer treatment. *Nano Lett*, 10 de mar 2015.
25. COESTER, C.J.; LANGER, K.; VON BRIESEN, H.; KREUTER, J. Gelatin nanoparticles by twostep desolation a new preparation method, surface modifications and cell uptake. *Journal of Microencapsulation*, v.17, n.2, p. 187-193, 2000.
26. CONWAY, J. R., ADELEYE, A. S.; GARDEA-TORRESDEY, J.; KELLER A. A. Aggregation, dissolution, and transformation of copper nanoparticles in natural waters. *Environmental Science e Technology*, v. 49, p. 2749-2756, 2015.
27. CORTIE, M. B.; NAFEA, E. H.; CHEN, H.; VALENZUELA, S. M.; TING, S. S.; SONVICO, F. e MILTHORPE, B. Nanomedical research in Australia and new Zealand. *Nanomedicine*, v. 8, n. 12, p. 1999-2006, 2013.
28. CRUZ, R. Sobre robôs nanométricos que combatem câncer. *O Estado de São Paulo*, p. 10, 19outde 2014.
29. DAN, Y.; XUE, W.Z.R.; XINGMAO, M. A.; STEPHAN, C.; HONGLAN, S. Characterization of gold nanoparticle uptake by tomato plants using enzymatic extraction followed by single-particle inductively coupled plasma–mass spectrometry analysis. *Environmental Science e Technology*, v. 49, p. 3007-3014, 2015.
30. DE LIMA, R.; OLIVEIRA, J.L.; LUDESCHER, A.; MOLINA, M. M.; ITRI, R.; SEABRA, A.B.; HADDAD, P. S. Nitric oxide releasing iron oxide magnetic nanoparticles for biomedical applications: cell viability, apoptosis and cell death evaluations. *Journal of Physics Conference Series (Online)*, v. 429, p. 012034, 2013. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/1742-6596/429/1/012034/>> Acesso 12 de dez de 2014.
31. DIAS, A. L. *Aplicação de nanopartículas magnéticas como meio de contraste em medicina nuclear e tomografia computadorizada*. 2009. (Dissertação de Mestrado em nanociências) - Centro Universitário Franciscano de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul.
32. DINADAYALENE, T.C.; LESZCZYNSKI, J. Remarkable diversity of carbon-carbon bonds: structure and properties of fullerenes nanotubes, and graphene. *Structural Chemistry*, v. 21, p. 1155-1169, 2010.

33. DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. *Nanotecnologia introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação*. São Paulo: Artliber Editora Ltda. Cap.1, Nanotecnologia. p. 13-30. Cap. 9 Nanopartículas poliméricas para administração de fármacos. p.162-173. Cap.11, Aplicações biomédicas das nanopartículas magnéticas. p.175-182, 2006.
34. DURAN, N.; SEABRA, A.B.; DE LIMA, R. *Cytotoxicity and Genotoxicity of Biogenically Synthesized Silver Nanoparticles*. In: Nelson Duran, Sílvia Guterres, Osvaldo L. Alves. (Org.). *Nanotoxicology*. 1ed. Springer, Nova York, Estados Unidos, v. 1, p. 245-264, 2014.
35. DURAN, N.; MARTINEZ, D.; SILVEIRA, C. ; DURAN, M. ; DE MORAES, A. ; SIMOES, M. ; ALVES, O. ; FAVARO, W. Graphene oxide: A carrier for pharmaceuticals and a scaffold for cell interactions. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 15, p. 309-327, 2015.
36. FEUSER, P. E.; GASPAR, P. C.; RICCI-JÚNIOR, E.; SILVA, M. C. S. D.; NELE, M.; SAYER, C.; H. H. DE ARAÚJO, P. Synthesis and characterization of poly(Methyl Methacrylate) PMMA and evaluation of cytotoxicity for biomedical application. *Macromolecular Symposia*, v. 343, p. 65-69, 2014.
37. FRITZ, S.; ROUKES, M. L.; BOOK, B. P. *Understanding nanotechnology*. 1 ed. Nova York: Warner Books. p. 7- 33, 2002.
38. GAMARRA, L.; BRITO, G.; PONTUSCHKA, W. ; AMARO, E. ; PARMA, A. ; GOYA, G. . Biocompatible superparamagnetic iron oxide nanoparticles used for contrast agents: a structural and magnetic study. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 289, p. 439-441, 2005.
39. GIL, A. C. *Como elaborar projetos de Pesquisa*. São Paulo: Editora Atlas S.A, cap. 4, Como classificar as Pesquisas? p. 42-57, 2002.
40. GU, L.; ELKIN, T.; JIANG, X.; LI, H.; QU, L.; TZENG, T.; JOSEPH, R.; SUN, Y. Single-walled carbon nanotubes displaying multivalent ligands for capturing pathogens. *The Royal Society of Chemistry*, p. 874-876, 2005.
41. GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A. R. *Nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação*. Disponível a partir de 14 de dez 2012: <<http://www.abdi.com.br/Paginas/estudo.aspx?f=Nanotecnologia>> Acesso em: 9 out 2014.
42. GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A. R. *Relatório de Acompanhamento Setorial Nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação*. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial – ABDI, jan 2013. <<http://www.abdi.com.br/Paginas/estudo.aspx?f=Nanotecnologia>> Acesso em: 9 de out 2014.

43. HEATH, J.; DAVIS, M. E.; HOOD, D. L. Nanomedicina no tratamento do Câncer. *Scientific American Brasil*, p. 42-49, 2009.
44. HE, R.; QIAN, X.; YIN, J.; ZHU, Z. Preparation of polychrome silver nanoparticles in different solvents. *Journal Materials Chemistry*, v. 12, p. 3783-3786, 2002.
45. HERRMANN P. S. P.; MARCELO DA SILVA A. P.; BERNARDES R. F.; JOB A. E; COLNAGO L. A.; FROMMER J. E.; MATTOSO L. H. C. Microscopia de varredura por força: uma ferramenta poderosa no estudo de polímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* .p. 51-61 Out/Dez – 97.
46. HOLDEN, A. P.; KLAESSIG, F.; TURCO, R. F.; PRIESTER, J. H.; RICO, C. M.; AVILA-ARIAS, H.; MORTIMER, M.; PACPACO, K ; GARDEA-TORRESDEY J. L. Evaluation of exposure concentrations used in assessing manufactured nanomaterial environmental hazards: Are they relevant? *Environmental Science & Technology*, v. 48, p. 10541–10551, 2014.
47. HONG, H.; YANG, K.; ZHANG, Y.; ENGLE, J. W.; FENG, L.; YANG, Y.; NAYAK, T. R.; GOEL, S.; BEAN, J.; THEUER, C. P.; BARNHART, T. E.; LIU, Z.; CAI, W. In vivo targeting and imaging of tumor vasculature with radiolabeled, antibody-conjugated nanographene. *ACS Nano*, v. 6, n. 3, p. 2361, 2012.
48. HONG YING, M.; LAURENT, S.; WEI, C.; AKHAVAN, O.; IMANI, M.; ASHKARRAN, A. A.; MAHMOUDI, M. Graphene: Promises, Facts, Opportunities, and Challenges in Nanomedicine. *Chemical Reviews*, v. 113, p. 3407–3424, 2013.
49. IJIMAS, S. Helical microtubules of graphitic carbon, *Nature*, v. 354, p. 56-58, 1991.
50. JOLY GOUVEIA, A. Notas a respeito das diferentes propostas metodológicas apresentadas. *Cadernos de Pesquisa*, v.49, p. 67-70, 1984.
51. JOSHI, S.S.; PATIL, S.F.; IYER, V.; MAHUMUNI, S. Radiation induced synthesis and characterization of copper nanoparticles. *Nanostructured Materials*, v. 10, n. 7, p. 1135-1144, 1998.
52. KANG, S.; PINAULT, M.; PFEFFERLE, L. D.; ELIMELECH, M. Fighting bacteria using nanotubes. Nanomedicine, *Bolletín Board*, v. 2, p. 583-585, 2007.
53. KESHARWANI, P.; JAIN, K.; JAIN, N.K. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. *Progress in Polymer Science*, v.39, n.2, p. 268-307, 2014.

54. KODAIRA, C. A.; LOURENÇO, A. V. S.; FELINTO, M. C. F.C.; SANCHEZ, EDUARDO M. R. ; RIOS, F. J.O. ; NUNES, L. A. O. ; GIDLUND, M. ; MALTA, O. L.; BRITO, H. F. Biolabeling with nanoparticles based on Y₂O₃: Nd³⁺ and luminescence detection in the near-infrared. *Journal of Luminescence*, v. 131, p. 727-731, 2011.

55. KROTO, H.W.; HEATH, J.R.; O'BRIEN, S.C.; CURL, R.F.; SMALLEY, R.E. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature*, v.318, p. 162 – 163, 1985.

56. KUMAR, A. Making a case for human health risk-based ranking nanoparticles in Water for monitoring purposes. *Environmental Science & Technology*, v. 46, p. 5267-5268, 2012.

57. MAMANI, J. B. ; MIYAKI L.A.; SIBOV T.T.; PAVON, L. F.; ROSSAN F.; AMARO Jr, E. ; GAMARRA, L. F. Intracellular labeling and quantification process by magnetic resonance imaging using iron oxide magnetic nanoparticles in rat C6 glioma cell line. *Einstein*, São Paulo, v. 10, p. 216-221, 2012.

58. MARON, D. F. Medicamentos anticancerígenos atingem seu alvo. *Scientific American Brasil*, p. 28-30, Maio 2015.
Disponível em: < www.sciam.com.br> Acesso em: 5 de mai 2015.

59. MARQUES, C.C. Estamos investindo em nanotecnologia para medicamento. *O Estado de São Paulo*, p. B.2, 22 set 2014.

60. MARTINEZ , D.S.T. e ALVES O. L. Interação de nanomateriais com biosistemas e a nanotoxicologia: na direção de uma regulamentação in CIÊNCIA E CULTURA: Nanotecnologias. São Paulo: *Revista da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência.*, ano 65 , n. 3, p.23-27, 2013.

61. MAZZOLA, A. A., Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 3, n. 01, p.117-129, 2009.

62. MCTI (Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação). *A nanotecnologia no Brasil*. Disponível em: <<http://nano.met.gov.br/a-nanotecnologia-no-brasil/>>, 2014>. Acesso em: 26 de mar 2014.

63. MIER, W.; BABICH, J.; HABERKORN, U. Is nano too Big? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v.41, p. 4-6, 2013.

64. MOLINA, M. M.; SEABRA, A.B.; DE OLIVEIRA, M. G.; ITRI, R.; HADDAD, P. S. Nitric oxide donor superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Materials Science & Engineering, Biomimetic Materials, Sensors and Systems*, v. 33, p. 746-751, 2013.
65. MORAIS, A. e SIQUEIRA, A. *Técnicas de Medicina Nuclear*. São Paulo: Editora Playmagem, 2009.
66. MRINMOY, DE; GHOSH, P. S.; ROTELLO, V. M. Applications of Nanoparticles in Biology. *Advanced Materials*, v. 20, n. 22. p. 4225-4241, 2008.
67. NARAYANAN, K.B.; PARK, H.H. Advances in Colloid and Interface Science
Pleiotropic functions of antioxidant nanoparticles for longevity and medicine. *Advances in Colloidal Interface Science*, v. 201–202, p. 30–42, 2013.
68. NEWSOME, R. 2013 IFT International Food Nanoscience Conference: Proceedings. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v.13, p. 190-228, 2014.
69. NOBREGA, A. I. *Manual de tomografia computadorizada*. São Paulo: Editora Atheneu/Centro Universitário São Camilo, 2005.
70. NOBREGA, A. I. *Manual de técnicas radiológicas*. São Paulo: Difusão Editora, p.20-120, 2007.
71. NUCCI, L. P.; SILVA, H. R.; GIAMPAOLI, V.; MAMANI, J. B.; NUCCI, M.P.; GAMARRA, L. F. Stem cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles in a preclinical model of cerebral ischemia: a systematic review with meta-analysis. *Stem cell research & therapy*, v. 6, p. 27, 2015.
72. OLIVEIRA, L. C.; TAVEIRAZ, E. F.; SOUZA, L. G.; MARRETO, R. N.; LIMA, E. M.; TAVEIRA, S. F. Aplicações das Nanopartículas Lipídicas no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 4, p. 695-701, 2012.
73. OLIVEIRA, M. Inovação em pequena escala. *Pesquisa FAPESP*, v.187, 63-65, set 2011.
74. OZIN, G. A.; ARSENAULT, A. C.; CADEMARTIRI. *Nanochemistry – a chemical approach to nanomaterials*. 2 ed. Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2009.
75. PATRICIO, B. F. C.; ALBERNAZ, M. S.; OLIVEIRA, R. S. Development of Nanoradiopharmaceuticals by Labeling Polymer Nanoparticles with Tc-99m. *World Journal of Nuclear Medicine*, v. 12, 2013.
76. PAVON, L. F.; OKAMOTO, O. K. Aplicações de recursos nanobiotecnológicos em câncer. *Einstein*, v.5, n.1, p. 74-77, 2007.

77. PAZZINI, C.; MARCATO, P. D.; PRADO, L. B.; ALESSIO, A. M.; HÖEHR, N. F.; MONTALVÃO, S.; PAIXÃO, D.; DURÁN, N.; ANNICHINO-BIZZACCHI, J. M. Polymeric Nanoparticles of Enoxaparin as a Delivery System: In Vivo Evaluation in Normal Rats and in a Venous Thrombosis Rat Model. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, v. 15, p. 4837-4843, 2015.

78. PELOW, M, Atadura mais inteligente. *Scientific American Brasil*, p. 31-33, Maio 2015.
Disponível em: < www.sciam.com.br> Acesso em: 5 de mai 2015.

79. PEREIRA, P.C.D. *Biocompatibilidade e principais aplicações dos Nanotubos de carbono*. PhD thesis. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, 2009.

80. PREVENSLIK, T. Nanoparticle toxicity and cancer. *Journal of Physics: Conference Series* 304, 2011 .

81. PLENTZ, F. *Brazilian Nanotechnology Program*. MCT, 2013. Disponível em: <<http://www.euronanoforum2013.eu/wp-content/uploads/2013/07/F-Plentz-ENF2013.pdf>> Acesso em: 12jul 2013.

82. PLENTZ, F.; FAZZIO, A. Considerações sobre o programa brasileiro de nanotecnologia in CIÊNCIA E CULTURA: Nanotecnologias. São Paulo: *Revista da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*, ano 65 , n. 3, p.23-27, 2013.

83. POLICE DEPARTMENT A: Economic and Scientific Policy. *ENVI Relevant legislative areas of the EU-US trade and investment partnership negotiations (TTIP)*. cap. Nanomaterials, PE 536.293, p. 52-57, 2014. Disponível em: <http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2014/536293/IPOL_STU%282014%29536293_EN.pdf> Acesso em: 6 de nov 2014.

84. POURZAHEDI, L.; ECKELMAN, M. J. Environmental Life Cycle Assessment of Nanosilver-Enabled Bandages. *Environmental Science Technology*, v.49,p. 361–368, 2015.

85. PUGLIESE, G. O.;JESUS M. B. Seria a nanotecnologia coisa nova e do futuro? *CIENCIA HOJE*, v. 54, ed. 321, p.56-57, dez 2014.

86. QUINTO, A. C. Nanotubo é eficiente na osseointegração de implantes. *Agência USP de Notícias (ON LINE)*, p. 1-2, 5 de dez 2012.
Disponível em: < <http://www.usp.br/agen/?p=123099>> Acesso em 18 de jun 2013.

87. RENN, O.; ROCO, M.C. Nanotechnology and need for risk governance. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 8, p.153-191, 2006.
88. ROCO, M.C. International Strategy for Nanotechnology Research and Development. *Journal of Nanoparticle Research*, v.3, p. 353-360, 2001.
89. SAINI, R.; SAINI, S.; SHARMA, S. Nanotechnology: The future medicine. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, v.3, n.1, p.32–33, 2010.
90. SAIKIA, D. Green synthesis and optical characterizations of silver nanoparticles. *International Journal of Latest Research in Science and Technology*, v. 3, ed.2, p.132-135, mar-abr, 2014. ISSN (Online):2278-5299.
91. SAVAREGO, S.; DAMAS, K. F. *Bases da radiologia convencional*. 2 ed. São Paulo, 2008.
92. SEABRA, A.B.; HADDAD, P. S. *Cytotoxicity and Genotoxicity of Iron Oxides Nanoparticles*. In: Nelson Duran, Sílvia Guterres, Osvaldo L.Alves. (Org.). Nanotoxicology. 1 ed.Springer, Nova York, Estados Unidos, v. 1, p. 265-280, 2014.
93. SEABRA, A.B.; PASQUOTO, T.; FERRARINI, A. C. F.; CRUZ, M.; HADDAD, P. S.; DE LIMA R. Preparation, characterization, cytotoxicity and genotoxicity evaluations of thiolated- and S-nitrosated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Implications for cancer treatment. *Chemical Research in Toxicology*, v. 27, p. 1207-1218, 2014.
94. SEABRA, A.B.; DE LIMA, R. e CALDERON, M. Nitric Oxide Releasing Nanomaterials for Cancer Treatment: Current Status and Perspectives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 15, p. 298-308, 2015.
95. SENNA, J. P.; RICCI-JUNIOR, E.; MANSUR, C. R. E. Development and Evaluation of Nanoemulsions Containing Phthalocyanines for Use in Photodynamic Cancer Therapy. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, v. 15, p. 4205-4214, 2015.
96. SERRANO, A. L.; OLIVAS, R. M.; LANDALUZE, J. S. e CÁMARA, C.; Nanoparticles: a globalvision. Characterization, separation, and quantification methods. Potential environmental and health impact. *Anal Methods*, v.6, n. 38, p. 38-56, 2014.

97. SIBOV, T.T. ; PAVON, L. F. ; MIYAKI, L.A ; MAMANI, J. B. ; NUCCI, L. P. ; ALVARIM, L. T. ; SILVEIRA, P. H. ; MARTI, L. C.; GAMARRA, L. F. . Umbilical cord mesenchymal stem cells labeled with multimodal iron oxide nanoparticles with fluorescent and magnetic properties: application for in vivo cell tracking. *International Journal of Nanomedicine* (Online), p. 337-350, 2014.
98. SIEGEL, R.W.; FOUGERE, G.E. Mechanical properties of nanophasemetals *.Nanostructure Material*, v. 6, p. 205-216, 1995.
99. SILVA, A. C. C.; MACIEL B.; DUARTE A. *Distribuição do serviço de Medicina Nuclear no Brasil*. International Joint Conference Radio 2011, p. 203, 2011.
100. SILVEIRA, E. Remédio em Nanoescala. *Pesquisa FAPESP*, São Paulo: SP, n. 201, p.76-79, 2012.
101. SILVEIRA, S. Enxerto sintético. *Pesquisa FAPESP*, v.227, 58-61, jan 2015.
102. SUTTON, D. *Tratado de radiologia e imaginologia*. Manole, 2003.
103. SYED, M. A. Advances in nanodiagnostic techniques for microbial agents. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 51, p. 391-400, 2014.
104. TAKINAMI, P.Y.I. *Obtention of gelatin biopolymers byionizing radiation*. PhD thesis. IPEN Universidade de São Paulo, SP, Brasil, 2014.
105. TANG, Z. e KOTOV, N. A. One-Dimensional Assemblies of Nanoparticles: Preparation, Properties, and Promise. *Advanced Materials*, v. 17, n. 8, 2005.
106. TARTAJ, P.; MORALES, M. P.; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S.; GONZALEZ CARREÑO, T.; SERNA, C.J. The Preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 36, n. 13, 2003.
107. TERRA, R. F.; MAIA, O. L. e ROSA, J. R. S. *Introdução a Nanociência e Nanotecnologias*. São Paulo, SENAI-SP Editora, 2014.
108. TOLEDO, K. Revolução em escala nanométrica. *Agência FAPESP (ON LINE)*, p. 1-5, 26 de jun 2013. Disponível em: http://agencia.fapesp.br/print/revolucao_em_escala_nanometrica/17472/ Acesso em 20 de mar 2015.
109. TOMA, H. E. O mundo nanométrico: a dimensão do novo século. 2ed. São Paulo: *Oficina de Textos*, 2004.
110. TOMA, H. E.; ARAKI, K. Nanotecnologia Molecular. *Ciência Hoje USP*, v. 48, n. 284, 2011.

111. ULAŃSKI, P.; JANIK, I.; ROSIAK, J.M. Radiation formation of polymeric nanogels. *Radiation Physics Chemistry*, v. 52, n. 1-6, p. 289-294, 1998.
112. ULAŃSKI, P.; KADŁUBOWSKI, S.; ROSIAK, J.M. Synthesis of poly (acrylic acid) nanogels by preparative pulse radiolysis. *Radiation Physics Chemistry*, v. 63, n. 3-6, p. 533-537, 2002.
113. VALADARES E. C.; CHAVES A. e ALVES E. G. *Aplicações da física quântica: do transistor à nanotecnologia*, 1 ed. Editora Livraria da Física, São Paulo, 2005.
114. VAZQUEZ, E.; VILLAVERDE, A. Microbial biofabrication for nanomedicine: biomaterials, nanoparticles and beyond. *Nanomedicine*, v. 8, n. 12, p. 1895–1898, 2013.
115. VILELA NETO, O. P. Intelligent Computational Nanotechnology: The Role of Computational Intelligence in the Development of Nanoscience and Nanotechnology. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, v. 11, p. 928-944, 2014.
116. WANG, C. Y.; HUANG, K. S.; YANG, C. H.; CHANG, W. R.; GRUMEZESCU A. M. A facile synthesis of gold nanoparticles-alginate composite spheres. *International Journal of Latest Research in Science and Technology*, v. 3, ed. 2, p.139-143, mar-abr, 2014.ISSN (Online):2278-5299.
117. Wicki, A.;Witzigmann, D.; Balasubramanian, V.; Huwyler, J. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release*, v. 200, p.138–157, 2015.
118. WILLIAMS, D. B. e CARTER, C. B. *Transmission Electron Microscopy*, ed. Plenum, New York, 1996.
119. WILSON, M.; SMITH, K. K. G.; SIMMONS, M.; RAGUSE, B. Nanotechnology Basic Science and Emerging Technologies. *Boca Raton*. New York, cap. 10, Into the realms of imagination. p. 254-258, 2002.
120. YAKOBSON, B.I. ; SMALLEY, R.E. Fullerene Nanotubes: C_{1,000,000} and Beyond: Some unusual new molecules. — long, hollow fibers with tantalizing electronic and mechanical properties—have joined diamonds and graphite in the carbon family. *American Scientist*, v. 85, n. 4, p. 324-337, 1997.
121. YANG, M.Q.; ZHANG, N.; XU, Y.J. Synthesis of Fullerene–, Carbon Nanotube, and Graphene–TiO₂ Nanocomposite Photocatalysts for Selective Oxidation: A Comparative Study. *ACS Applied Materials & interfaces*, v. 5, n. 3, p. 1156-1164, 2013.

122. ZAMBAUX, M. F.; BONNEAUX, F.; GREF, R. MAINCENT, P.; DELLACHERIE, E.; ALONSO, M. J.; LABRUDE, P.; VIGNERON, C. Influence of experimental parameters on the characteristics of poly(lactic acid) nanoparticles prepared by a double emulsion method. *Journal Controlled Release*, v. 50, n. 1-3, p. 31-40, 1998.
123. ZANNETI-RAMOS, B. G. e CRECZYNSKI-PASA, T. B. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89, n.2, p. 95 -101, 2008.
124. ZHANG, L. e WEBSTER, T.J. Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration. *Nano Today*, v. 4, p. 66-80, 2009.
125. ZHANG, Z.; YANG, X.; ZHANG, Y.; ZENG, B.; WANG, S.; ZHU, T.; RODEN, R.B.S.; CHEN, Y.; YANG, R. Delivery of Telomerase Reverse Transcriptase Small Interfering RNA in Complex with Positively Charged Single-Walled Carbon Nanotubes Suppresses Tumor Growth. *Clinical Cancer Research*, v. 12, n. 16, p. 4933-4939, 2006.

ANEXO

ROTEIRO E RELATÓRIO DOS ENTREVISTADOS

Dra. Cleila Guimarães Pimenta

ROTEIRO

- 1- Apresentar o trabalho proposto e a instituição veiculada;
- 2- Foco principal: utilização e fiscalização de nanocompósitos na saúde no Brasil;
- 3- Como a ABDI descreve essas aplicações nano na saúde;
- 4- A posição da ABDI com relação aos órgãos regulamentadores e fiscalizadores de produtos nano.
- 5- Existe na ABDI um cadastro de aplicações dos produtos nano na saúde?
- 6- Quais as perspectivas da regulamentação da utilização da nanotecnologia no Brasil.

RELATÓRIO

Iniciei a entrevista com a Sra. Cleila às 10 horas do dia 04/04/2014, o método escolhido foi via Skype, sendo trocado devido a falha de conexão da entrevistada, foi seguida pelo telefone. A profissional declarou que a ABDI tem um compromisso em elaborar trabalhos que relatem a real situação da nanotecnologia no país, porém o principal desafio encontra-se na legislação, em que o fabricante não é obrigado a declarar se faz uso de materiais em escala nano, dessa forma dificulta o escopo geral da real aplicação no Brasil.

A Sra. Cleila relatou que existem projetos de leis que fiscalizem o uso de nanotecnologia, porém a mesma acredita que uma lei poderia cristalizar o avanço da nanociência, sendo em sua opinião mais eficaz a constituição de guias regulamentadores.

Como auxilio a esta pesquisa a entrevistada se comprometeu em enviar palestras e contatos de outros profissionais nesta área de atuação.

Dra. Marycel Rosa Figols de Barboza

ROTEIRO

- 1- Apresentar o trabalho proposto;
- 2- Foco principal: utilização e fabricação de nanopartículas no setor de radiofarmácia no IPEN;
- 3- Como a Dra. Marycel descreve essas aplicações nano na saúde;
- 4- Quais as perspectivas da utilização da nanotecnologia no IPEN.

RELATÓRIO

Iniciei a entrevista com a Dra. Marycel às 10 horas do dia 22/04/2014, o método escolhido foi in loco. A profissional declarou que o IPEN não fabrica nanopartículas para uso clínico, informou que o hospital Einstein tem esta linha de pesquisa e aplicação no diagnóstico e terapia, indicou o Dr. Lionel Gamarra, a Dra. Marycel relatou a existência de diversas aplicações como as desenvolvimento de nanopartículas como marcadores para RM, desenvolvimento e caracterização de nanopartículas bimodal para aplicações terapêuticas e síntese, caracterização e aplicação in vitro de marcadores celulares à base de nanocristais quantum.

Como auxilio a esta pesquisa a entrevistada indicou outro profissional no setor e forneceu artigos de referência.

Dr. Néelson Durán

ROTEIRO

- Explicação do tema: Estado da arte da nanotecnologia no radiodiagnóstico e terapia;
- FOCO PRINCIPAL: Utilização prática e fiscalização de nanocompósitos na saúde;
- Como o profº descreve as possibilidades da nanomedicina (panorama atual e futuro)?
- Existe um cadastro das empresas que oferecem ou aplicam produtos em escala nano?
- Qual sua opinião sobre a regulamentação da nanotecnologia?
- Qual sua opinião com relação aos problemas ambientais envolvendo a produção de nanomateriais? Quais são os principais riscos envolvidos no trabalho com nanomateriais?
- Possui indicações de pesquisas, empresas ou profissionais que atuam nesta área?

RELATÓRIO

Iniciei a entrevista com o Profº. Dr. Nelson Durán às 10 horas do dia 09/05/2014, o método escolhido foi in loco por um roteiro prévio de entrevista semi estruturada.

Seguindo o roteiro inicie explicando o projeto de pesquisa, após conversamos sobre as aplicações práticas, e o Dr. Durán atestou que na Unicamp as pesquisas em nanomedicina estão apenas na fase pré clínica.

- “Estamos usando radiofármacos com nanotecnologia no Brasil, porém todos são produtos americanos, autorizados pela FDA, aqui no Brasil a ANVISA, autoriza a utilização, pois já teve a autorização prévia pela FDA” Nelson Durán.

O Profº relatou que o grupo possui um trabalho com câncer de bexiga em fase clínica 1, porém o estudo esta parado pela demora da ANVISA e quando chegar na fase clínica 2 demanda um grande investimento, mesmo assim esta faz parte de uma patente americana.

O professor afirma que “nanomedicina no Brasil é fantasia”, o que difere totalmente no campo de cosméticos, que possui uma grande área de aplicação nacional.

O Profº descreveu o conceito nanotecnologia de uma forma mais ampla, não apenas o conceito de tamanho, de 1 a 100 nm, mais sim nanotecnologia é descrita como um material modificado e com propriedades totalmente diferentes do tamanho macro.

Discutimos sobre a legislação em nanocompósitos no Brasil, o Dr. Durán confirmou a inexistência legislativa e fiscalizadora dentro no setor nanotecnologia no panorama nacional, o professor concorda com uma regulamentação de produção de nanomateriais e principalmente no contexto nanotoxicológico, o Profº contou que na próxima semana irá fazer uma viagem pela Europa justamente para tratar deste assunto, o objetivo desta viagem é recolher informações e avaliar a situação da legislação nos países europeus, que estão mais avançados na tecnologia, e posteriormente reproduzir no Brasil.

O Profº orientou sobre a grande problemática nacional, no âmbito de aprovação de fármacos nano, a ANVISA prejudica a evolução da nanomedicina, o professor comparou com a situação americana, em que nos EUA existe um programa de patentes mais eficaz, e outros meios de realizar esta patente de forma mais rápida de acordo com a patologia e outros aspectos. O Brasil foca apenas no setor cosmético, inviabilizando a nanomedicina nacional.

O Profº descreveu as nanoestruturas mais usadas: dentrímeros, lipossomas, nanopartículas poliméricas, quantum dots.

Para o Dr. Nelson Durán o grande avanço da nanotecnologia são os fármacos com alvo dirigido para tratamento de diversas patologias, em especial o câncer, um dos principais fatores, por exemplo, é associar uma camada na nanopartícula, como ácido fólico que é sintetizada por células cancerosas, ou seja, a nanopartícula com um revestimento que terá uma permeabilidade mais eficaz, e dentro do método alvo dirigido, evita efeitos agressivos no tratamento de câncer, como queda de cabelo, pois a droga é entregue apenas no local afetado, resguardando células sadias.

O Profº indicou os seguintes profissionais:

- Unifesp de Diadema, que trabalha com pesquisa com nanopartículas metálicas e óxidos de ferro para imageamento em RM.

- Silvia Gutierrez no RS que tem uma grande experiência no âmbito industrial.

- Um grupo em Brasília trabalha com fluídos magnéticos, para RM, que faz imagem e tratamento, com magnetita.

- Mauro Rangel, IMETRO, direcionado para imagem.

- Maria Ângela de Azevedo no IPEN, nanopartículas de irídio.

O Profº concluiu que a ANVISA deve reagir neste processo de aprovação de fármacos e fiscalização na produção de nanotecnologia nacional, pois o Brasil possui grandes centros de pesquisa em nano, e este retardo irá inibir a evolução da nanomedicina no país.

Dr. Lionel Fernel Gamarra Contreras

ROTEIRO

- Explicação do tema: Estado da arte da nanotecnologia no radiodiagnóstico e terapia

- Foco principal: Utilização prática nanocompostos na saúde.

- Como o profº descreve as possibilidades da nanomedicina (panorama atual e futuro)?

- Como esta o desenvolvimento de biomateriais e biomarcadores para fins diagnósticos e terapêuticos de disfunções cerebrais?

- Como esta o desenvolvimento de estudos do efeito terapêutico de células-tronco marcadas com nanomateriais?

- Como esta o desenvolvimento de estudos de imunolocalização de células tumorigênicas utilizando recursos nanobiotecnológicos?

- Qual sua opinião sobre a regulamentação e fiscalização inexistente da nanotecnologia?

- Qual sua opinião com relação aos problemas ambientais envolvendo a produção de nanomateriais? Quais são os principais riscos envolvidos no seu trabalho com nanocompósitos?

- Possui indicações de pesquisas, empresas ou profissionais que atuam nesta área de aplicações clínicas?

RELATÓRIO

Iniciei a entrevista com a Dr. Leonel Gamarra às 14 horas do dia 20/05/2014, o método escolhido foi in loco. O professor descreveu que em seu grupo de pesquisa, possui 3 linhas principais de pesquisa: (i) Desenvolvimento de biomateriais e biomarcadores para fins diagnósticos e terapêuticos de disfunções cerebrais; (ii) Desenvolvimento de estudos do efeito terapêutico de células-tronco marcadas com nanomateriais; (iii) Desenvolvimento da terapia de magneto hipertermia aplicado a tumores do SNC; Todas focadas na área de neurologia.

A pesquisa é toda realizada na instituição, tudo é projetado e construído no setor e a equipe é multidisciplinar. O Dr. Confirmou que a síntese de nanocompostos é somente de óxido de ferro, e com relação aos estudos todos estão na fase pré clínica.

A respeito da regularização e fiscalização o professor concluiu que é importante existir, porém o Brasil não possui profissionais habilitados para as funções fiscalizadoras, o que pode comprometer o avanço da ciência e com relação as suas pesquisas não corre riscos, pois trabalha com toda segurança e infra estrutura necessária. O Dr. Leonel declarou que a nanomedicina no Brasil está na fase inicial.

O grupo idealizado pelo professor Gamarra que iniciou os estudos em 2007 tem como perspectivas futuras trabalhar com outras nanopartículas, principalmente as que possuem múltiplas funções, como diagnóstico e terapia.

Dra. Patricia Yoko Takinami

ROTEIRO

- Como a Senhora caracteriza a utilização prática e fiscalização de nanocompostos na saúde e na pesquisa?
- Qual sua opinião sobre a regulamentação e fundamentação da nanotecnologia no Brasil? Qual sua vivência no âmbito internacional?
- Qual sua opinião com relação aos problemas ambientais envolvendo a produção de nanomateriais? Quais são os principais riscos envolvidos no seu trabalho com nanomateriais?
- Como descrever as possibilidades da nanotecnologia (panorama atual e futuro)? E como dimensionar o uso clínico de nanomedicamentos na saúde no âmbito nacional? Relacionando sua experiência exterior, qual sua opinião sobre a nanomedicina no uso mundial, é possível comparar com Brasil?

Gostaria se possível de indicações de pesquisas, empresas ou profissionais que atuam nesta área de aplicações clínicas e fiscalização, e referências em geral.

RELATÓRIO

Iniciei a entrevista questionando ao pesquisa e métodos de síntese da pesquisadora, esta confirmou que utilizou a síntese por radiação de feixe de elétrons pulsado, e teve como peça predominante na sua escolha para concluir sua pesquisa a necessidade de inserção internacional, entre o principal fator, a tecnologia e o desenvolvimento acadêmico disponíveis nos EUA foram determinantes.

No desenvolvimento da pesquisa da Dra. Patricia não oferecia nenhum risco, pois o material era natural não tendo riscos de rejeição a raça humana ou prejudicando o meio ambiente.

A Dra. Enfatizou a necessidade de um estudo minucioso para avaliação das nanopartículas produzidas, indicando não apenas um critério de avaliação, como por exemplo massa molecular. E a grande importância de fabricar nanopartículas focando na qualidade não em quantidade.

Atualmente a Dra. Mencionou que os pesquisadores seguem as normas regulamentadoras da União Européia, porém a pesquisadora ressalta a necessidade de uma fiscalização e normatização nacional, isto na opinião da entrevistada, ajudaria a avançar as pesquisas de forma consciente e correlacionar com a aplicação, outro ponto importante seria a facilidade de buscas de pesquisas, pois teríamos um banco de dados real a respeito das pesquisas emergentes.

No Brasil a entrevista relatou a dificuldade encontrada para regulamentar e implantar nanomedicina, pois se trata de um país muito burocrático, e a maioria das nanopartículas são produzidas fora do país, entre os principais fatores estão a os métodos de produção tecnológica.

Concluindo a pesquisadora nesta sua trajetória na escala nanométrica, inclusive internacional na Universidade de Maryland onde completou seu doutorado, não observou nenhuma prática clínica envolvendo nanomedicina, entre os conceitos relacionados nacionalmente, estão inclusos o déficit de conhecimento em nanotecnologia nos setores de aplicação e o temor a inovação inerente as novas tecnologias.

Dr. Pedro Binsfield

ROTEIRO

Como a Anvisa caracteriza a utilização prática e fiscalização de nanocompostos na saúde e na pesquisa?

Qual a opinião sobre a regulamentação e fundamentação da nanotecnologia?

Qual a opinião com relação aos problemas ambientais envolvendo a produção de nanomateriais? Quais são os principais riscos envolvidos no seu trabalho com nanomateriais?

Como descrever as possibilidades da nanomedicina (panorama atual e futuro)? E como dimensionar o uso clínico de nanomedicamentos na saúde no âmbito nacional? Existe um programa específico da ANVISA visando esta fiscalização direta nos métodos terapêuticos?

Gostaria se possível de indicações de pesquisas, empresas ou profissionais que atuam nesta área de aplicações clínicas e fiscalização, e referências em geral.

RELATÓRIO

Entrei em contato com a ANVISA inúmeras vezes pelo site oficial, quando obtive o contato direto do diretor, o Dr. Pedro, inicialmente solicitei uma visita técnica, ou entrevista via Skype, após o entrevistado sugeriu um questionamento prévio, este roteiro foi entregue e submetido ao Comitê da ANVISA, no dia 09/10/2014 o Dr. Pedro entrou em contato pelo telefone e iniciamos uma entrevista de acordo com roteiro prévio, pois não tinha um prazo para o Comitê se reunir para discutir minhas questões.

Iniciei a entrevista enquadrando o entrevistado na realidade ouvida dos pesquisadores, com relação a dificuldade entre outros conceitos, o Dr. Pedro mencionou, que este contexto é errôneo, pois no âmbito de propriedade intelectual a ANVISA não responde. Com relação aos produtos com nanotecnologia no diagnóstico,

O Dr. mencionou a importância absolutamente necessária de parâmetros para dimensionamento da área nanotecnológica.

A ANVISA tem preocupação com este conceito porém é limitada para ter análise precisa. Tem a consciência que precisa aprimorar bastante com discussão com a academia e centros produtores para avaliar riscos e necessidades. Como planos, na metade do ano que vem, o Dr. relatou a implantação de uma norma que regularize e exija que o pesquisador ou produtor, notifique a produção ou pesquisa em nanotecnologia.

Dr. Eduardo Ricci Júnior

ROTEIRO

Como o Sr. caracteriza a utilização prática e fiscalização de nanocompostos na saúde e na pesquisa?

Qual sua opinião sobre a regulamentação e fundamentação da nanotecnologia no Brasil?

Qual sua opinião com relação aos problemas ambientais envolvendo a produção de nanomateriais?

Quais seus principais projetos nesta área e quais são os principais riscos envolvidos no seu trabalho com nanomateriais?

Como descrever as possibilidades da nanotecnologia (panorama atual e futuro)? E como dimensionar o uso clínico de nanomedicamentos na saúde no âmbito nacional? Relacionando sua experiência, qual sua opinião sobre a nanomedicina no conceito nacional e qual a participação da UFRJ?

Gostaria se possível de indicações de pesquisas, empresas ou profissionais que atuam nesta área de aplicações clínicas e fiscalização, e referências em geral.

RELATÓRIO

Iniciei a entrevista relatando o método da pesquisa. O Profº atua na área de nanomedicamentos, seu material engloba medicamentos já aprovados no sistema de liberação livre, porém são produzidos na escala nano, principal foco é a melhoria na absorção. Todos seus testes são realizados em cultura celular e estão na fase pré clínica. Sua pesquisa não oferece risco ao meio ambiente ou sociedade, pois os materiais já foram aprovados e são biodegradáveis, altera-se apenas a escala e método de produção. O Profº ressaltou a necessidade de uma fiscalização nas pesquisas relacionadas com outros materiais como exemplo, óxido de titânio, que não é biodegradável, e afirmou que no setor cosmético esse material é largamente utilizado.

O Dr. Mencionou a nanotecnologia na utilização do método drug in delivery, as principais desvantagens das drogas livres são mais toxicidade e possuem mais efeitos colaterais enquanto que as nanoencapsuladas, nanoparticuladas ou lipossomas apresenta, índices tóxicos e colaterais menores. Exemplo de nanomedicamento: Ambione = lipossoma que contém Anfitericina usado como antifúngico.

O Profº declarou uma necessidade da ANVISA regulamentar e fiscalizar as medicações na escala nano, que já foram aprovadas fora do BRASIL e são importadas, sem um controle de qualidade nacional estamos sujeitos a materiais sem uma avaliação, com relação a qualificação profissional, o Dr. Confirmou que possuímos profissionais aptos para esta análise de nanomateriais, o profº acredita que a ANVISA poderia colaborar e resolver esta questão investindo ou

credenciando laboratórios para realizar os teste de qualidade de produtos nanotecnologicos, esta conduta já é adota no meio farmacêutico na escala convencional. O Dr. Alerta da necessidade e direito do consumidos em ter conhecimento se o produto possui tecnologia nano, dessa forma o Profº afirma ser necessário estar presente nos rótulos e bulas a informação se o produto foi elaborado e contém nanotecnologia.

O Dr. Menciona que a fiscalização não comprometeria o avanço das pesquisas em nanomedicina, apenas garantia uma qualidade na produção e caracterização dos materiais.

Concluindo o Professor trabalha com nanomedicamentos, sua pesquisa é classificada como básica, fase de produção e caracterização, não possui testes em humanos, e confirmou que não temos um controle da utilização de nanomedicamentos no Brasil, e o prof cogitou como materiais em escala clássica possuem credenciamento e fiscalização deveríamos seguir o exemplo na escala nano, pois atualmente não temos nenhum controle, um exemplo seria a Abraxini que é uma nanopartícula de albumina, que foi autorizada no exterior, e importada no Brasil, porém não temos nenhum controle prévio de qualidade desta droga, e suas reais características avaliadas dentro de um contexto nacional, isto implica uma insegurança no produto final.

Dr. Omar Paranaíba Vilela Neto

ROTEIRO

Quais os principais nanomateriais que envolvem seu trabalho? E com relação a suas pesquisas envolvendo quantum dots, qual a finalidade da utilização?

Como funciona o desenvolvimento computacional, voltado para laboratórios, seria simuladores de interação na nanoescala?

Como o Sr. Descreve a nanotecnologia nacional?

E sobre regulamentação para pesquisa, e preocupação ambiental, qual sua opinião?

O Sr. Dentro da UFMG conhece alguma utilização ou pesquisa voltada a nanomedicina?

RELATÓRIO

Inicie a entrevista relatando nosso trabalho, o professor citou que atua com nanocomputação, inclusive é um dos pioneiros nesta área. Na UFMG suas pesquisas que fazem menção a nanomedicina são: bactérias que possuem característica ferromagnéticas e são movimentadas pelo campo magnético, objetivo deste, imageamento, como meio de contraste. Outro campo de atuação

é a internet nas coisas, como exemplo um sistema possível de avaliar fatores biológicos e trabalhas em sintonia com a internet. Sem dúvida as áreas mais promissoras desta categoria são as simulações das propriedades e interações, que podem ser previstas pelo sistema computacional, e big data como tratamento de dados e previsões.

O Professor faz parte do SISNANO que conta com 26 laboratórios credenciados, e atualmente 10 estão passando por creditação para adentrar dentre dos padrões europeus, e dessa forma poderemos iniciar o controle de importação de produtos nano. A pesquisa não oferece risco ao meio ambiente, e o professor acredita que a regulamentação visa ajudar a academia, e ressaltou que a grande dificuldade é com o setor industrial, pois temos o caso do governo que não investe em pesquisa, e o setor industrial que não se arrisca visando sempre um produto final, dessa forma no caso de regulamentação a indústria deveria adotar nos produtos, e a poderia seguir mais flexível para pesquisa.

Dra. Amedea Barozzi Seabra

ROTEIRO

Quais as suas principais pesquisas em nanomedicina? Quantos produtos são comercializados, ou estão em fase clínica?

Como o prof^a descreve as possibilidades da nanomedicina (panorama atual e futuro)? E como caracteriza a situação da Unifesp-Diadema dentro do contexto nanotecnologia?

Qual sua opinião sobre a regulamentação/fiscalização da nanotecnologia no Brasil?

Qual sua opinião com relação aos problemas ambientais envolvendo a produção de nanomateriais? Quais são os principais riscos envolvidos em sua pesquisa?

Agradeço caso possa auxiliar com material ou indicações de pesquisas, empresas ou profissionais que atuam nesta área de aplicações clínicas?

RELATÓRIO

A pesquisa da professora é focada no desenvolvimento de nanomateriais, em especial nanopartículas poliméricas e metálicas, como veículos carregadores e liberadores de princípios ativos, com potencial de uso no tratamento e prevenção de doenças. Em particular, nanopartículas com atividade anticâncer e microbicidas. A Dra. Citou que têm pedidos de patentes depositados no Instituto

Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sobre a obtenção e uso de nanopartículas metálicas para aplicações biomédicas, mas nenhum produto comercializado ou em fase clínica. A professora já obteve um pedido de patente licenciado para uma indústria farmacêutica nacional, mas não se tratava de um nanomaterial, mas de um biomaterial.

A nanomedicina segundo a profissional está em alta nos últimos anos. Segundo ela grandes avanços estão sendo alcançados. Recentemente, o tema “nanomedicina” foi o tópico de um encontro entre pesquisadores da Alemanha e do Brasil citou a professora. Dentro da nanomedicina, ela destacou a nanotoxicologia, ou seja, o estudo da toxicidade dos nanomateriais. A Dra. Comentou que esse é um tópico em alta, pois existe uma grande preocupação com a toxicidade, a curto e longo prazo, dos nanomateriais para o homem e também para o meio ambiente. Confirmou que a Unifesp-Diadema é um centro emergente, entretanto há pesquisadores que trabalham ativamente com a nanotecnologia, mas infelizmente, ainda são poucos. O que mais me preocupa a Dra. é que ainda não existe uma disciplina para alunos da Graduação sobre nanotecnologia, como já acontece em outras Universidades, como Unicamp e UFABC. A professora concluiu que se a Unifesp quer se atualizar, é necessário incorporar nanotecnologia nos cursos de graduação e infelizmente, ela citou que ainda encontra resistência de professores tradicionais.

A pesquisadora relatou que a regulamentação/fiscalização da nanotecnologia no Brasil é praticamente inexistente, segundo ela ainda estamos muito atrasados nesse tópico. Entretanto, nos últimos meses, o Brasil começou a ser preocupar com isso e o Ministério de Ciência e Tecnologia se despertou para esse tema. Atualmente, o Brasil procura se alinhar as regras e normas de regulamentação e fiscalização da Europa.

A Dra. Concluiu que infelizmente, o Brasil ainda não está preparado para tratar esse tema. De maneira geral, as indústrias não discriminam os resíduos de nanomateriais dos resíduos de materiais não nanoestruturados. Isso pode gerar contaminação para pessoas e meio ambiente. Muito deve ser feito a esse respeito. Comentou que na verdade, a nanotecnologia envolve também profissionais preocupados com os problemas ambientais envolvidos na produção de nanomateriais. A pesquisadora finalizou comentando que a pesquisa dela envolve baixos riscos, pois a produção é pequena, as nanopartículas com as quais trabalho são biocompatíveis, ela evita trabalhar com nanomateriais que podem apresentar toxicidade e riscos às pessoas.