



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 3.607, de 17/10/05, D.O.U. nº 202, de 20/10/2005

ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL

Aline Soares dos Santos

NANOTECNOLOGIA: NANOESTRUTURAS APLICADAS NA ANTIBIOTICOTERAPIA

Palmas – TO

2015

Aline Soares dos Santos

**NANOTECNOLOGIA: NANOESTRUTURAS APLICADAS NA
ANTIBIOTICOTERAPIA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) elaborado e apresentado como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientador: Prof. M. Sc. Luís Fernando Albarello Gellen.

Palmas – TO

2015

Aline Soares dos Santos

**NANOTECNOLOGIA: NANOESTRUTURAS APLICADAS NA
ANTIBIOTICOTERAPIA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) elaborado e apresentado como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientador: Prof. M. Sc. Luís Fernando Albarello Gellen.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. M. Sc. Luís Fernando Albarello Gellen
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Prof. M. Sc. Marta Cristina de Menezes Pavlak
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Prof. M. Sc. Walkiria Régis de Medeiros
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Palmas – TO
2015

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me iluminar e abençoar em minha trajetória, afinal o que seria de mim sem a fé que eu tenho Nele.

Dedico esta monografia aos meus pais Ailton e Delvânia, pela determinação e luta na minha formação, que não mediram esforços para que eu chegasse até essa etapa da minha vida.

Agradeço à minha família que mesmo à distância me incentiva nessa conquista.

E principalmente ao meu orientador Luís Fernando, que entrou em minha vida de forma repentina, sendo possível a execução e conclusão desta monografia. Pelo seu apoio, paciência, compreensão, amizade e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos, por ser um excelente professor e profissional a que me espelho.

Ao meu namorado Anderson Georgetti, que sempre acreditou em mim e me deu muito apoio. E nos momentos mais difíceis soube ser paciente, me aconselhando quando mais precisei.

Aos professores, coordenador do curso, aos supervisores de estágios e aos professores de minha defesa de monografia, que foram tão importantes na minha vida acadêmica, me proporcionando conhecimento e preparo para ser uma excelente profissional.

E aos meus amigos de faculdade, pela ótima convivência, momentos de distrações e experiências compartilhadas!

A todos vocês, muito obrigada!

RESUMO

SANTOS, Aline Soares. **NANOTECNOLOGIA: NANOESTRUTURAS APLICADAS NA ANTIBIOTICOTERAPIA**. 2015. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Biomedicina, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2015.

Com a crescente resistência a antimicrobianos, um número limitado de antibióticos sendo descobertos a cada ano e as consequências do uso abusivo de antimicrobianos são agravantes para os processos de resistência. A nanotecnologia é apenas uma raiz da grande árvore das ciências biotecnológicas, esta área envolve a produção de estruturas que se medem em grau nanométrico (nanômetros (nm)), sendo menores que bactérias. O objetivo desse trabalho foi verificar a aplicabilidade das nanoestruturas na antibioticoterapia seja como carreadoras ou apresentando-se como o próprio fármaco antimicrobiano. As nanoestruturas utilizadas como carreadoras de substâncias são os lipossomos, ciclodextrinas e nanotubos de carbono, sendo os nanotransportadores mais utilizados. As nanoestruturas atuando tanto como agentes antimicrobianos ou carreadoras dos mesmos estão sendo bem difundidas no meio médico e agropecuário. Desta forma diminuindo o uso de antimicrobianos em concentrações elevadas. Quando utilizadas as nanoestruturas as concentrações de antimicrobianos são reduzidas e a biodisponibilidade do fármaco pode chegar a 100%, assim causando a morte do patógeno, isto sem grandes danos significativos ao organismo que está sendo parasitado. Tendo como metodologia levantamentos de dados encontrados em literatura existente, por meio de revistas de associação brasileira e estrangeira, artigos científicos originais e revisão nas bases de dados do IPI encontrados com palavras-chave, submetidos ao ano de publicação de 2001 a 2015, sendo alguns artigos de datas que sucedem os anos recomendado. Conclui-se que as nanoestruturas têm elevado grau de utilização na indústria farmacêutica, por serem técnicas inovadoras e ainda estarem sendo testadas e terem um alto custo. As nanoestruturas são uma nova saída para a utilização de substâncias antimicrobianas.

Palavras-chave: Antimicrobiano. Patógeno.

ABSTRACT

SANTOS, Aline Soares. **Nanobiotechnology: APPLIED NANOSTRUCTURES IN ANTIBIOTIC THERAPY.**2015. 40 f. Work Completion of course (Graduation) – Biomedicine course, Lutheran University Center Palmas, Palmas/ TO, 2015.

With the increasing resistance to antimicrobials, a limited number of antibiotics being discovered every year and consequences of misuse of antimicrobials are aggravating for the resistance processes. Nanotechnology is only one root of the large tree of biotechnological sciences, this area involves the production of structures measured in nano level (nanometers (nm)), being smaller than bacteria. The objective of this study was to verify the applicability of nanostructures in antibiotic therapy is as loader or as antimicrobial drug. The nanostructures used as loader substances are liposomes, cyclodextrins and carbon nanotubes, these being the most commonly used nanocarriers. The nanostructures acting both as antimicrobial agents or loader of them are being well widespread in the medical and agricultural field. Thus reducing the use of antimicrobial agents in high concentrations. When used nanostructures concentrations of the antimicrobial are reduced, and the bioavailability of the drug may reach 100%, thereby causing the death of the pathogen, I e without major significant damage to the body being parasitized. Taking with the data survey methodology found in literature through Brazilian magazines and foreign association, original research papers and review, IPI databases but with keywords, and the year of publication was from 2001 to 2015, with some dates of articles which submit the recommended years. It is concluded that the nanostructures have a high degree of use in the pharmaceutical industry for being innovative techniques and are still being tested and have a high cost, the nanostructures are a new output for the use of antimicrobial substances. It is concluded that the nanostructures have a high degree of use in the pharmaceutical industry for being innovative techniques, and are still being tested and have a high cost. The nanostructures are a new output for the use of antimicrobial substances.

Keywords: Antimicrobial. Pathogen.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Nanofibras.....	15
Figura 2 - Estrutura da Quitosana	16
Figura 3 - Estruturas de Carbono	18
Figura 4 - Exemplo de nanotubos de parede única (NCPS) à esquerda e de parede múltipla (NCPM) à direita	18
Figura 5 - As três variedades de Nanotubos de Carbono de Parede Simples	19
Figura 6 - Estrutura de Micela Normal e de Micela Reversa	21
Figura 7 - Representação da classificação dos vários tipos de lipossomos.....	22
Figura 8 - Representação da localização dos diferentes tipos de fármaco de um lipossomo	23
Figura 9 – Mecanismos de interação lipossomos-célula	24
Figura 10 - Representação de emulsões óleo/água (O/A) e água/óleo (A/O)	26
Figura 11 - Representação das ciclodextrinas	27
Figura 12 - Esquema de um complexo de inclusão utilizando Ciclodextrinas	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo Geral	10
2.2 Objetivos Específicos	10
3 METODOLOGIA	11
4 REFERENCIAL TEÓRICO	12
4.1 Antibioticoterapia	12
4.1.1 Antimicrobianos	12
4.1.2 Resistência a Antimicrobianos	12
4.2 Nanotecnologia	13
4.2.1 Conceitos	13
4.2.2 Nanofibras	15
4.2.3 Nanotubos	17
4.2.4 Lipossomos e Micelas	20
4.2.5 Nanoemulsões	25
4.2.6 Ciclodextrinas	26
4.2.7 Perspectivas das Nanoestruturas na Antibioticoterapia	29
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas até os dias atuais, muitas transformações ocorreram no cenário mundial, em que foram introduzidas pelas inovações tecnológicas hoje vivendo na era pós-industrial. Os países industriais paulatinamente se transformam em sociedades tecnológicas, em que a ciência e a tecnologia caminham juntas para gerar inovações, e tendo como foco a utilização de organismos vivos como “bio fábricas” (PEREIRA, 2009).

Os estudos da engenharia e da biologia em décadas passadas se baseavam na criação de materiais macroscópicos, com o aperfeiçoamento e o desenvolvimento constante da instrumentação e das tecnologias. O estudo das ciências como um todo, tornou possível a produção de materiais microscópicos, ou seja, em escalas nanométricas (nm) (TOMA et al., 2001).

Segundo Borzani e colaboradores (2001), biotecnologia se entende como o conjunto de conhecimentos, técnicas e métodos onde a base científica ou prática nos permite a utilização de seres vivos como integrantes ativos e fundamentados do processo de produção industrial.

As duas grandes áreas da ciência que sempre andam juntas são a ciência e a tecnologia que dependem do desenvolvimento técnico de medida, de observação e de análise integrada, para assim desenvolver novos produtos (PEREIRA, 2009).

Outras ciências que seguiram este raciocínio foram a biologia e a química. A biologia analisava organismos apenas por seus fenótipos, quando atualmente ela estuda e analisa as características dos organismos por estudos minuciosos através das bases moleculares e o resultado gerado pela sua expressão. Já a química tem como seu ponto de estudo os átomos e as ligações para assim formar suas moléculas, estas geralmente em escalas nanométricas (ARAKI, 2007).

Portanto a ciência que procura produzir estruturas microscópicas tanto partindo de macroestruturas ou microestruturas é a nanotecnologia, presente nas ciências biotecnológicas. Estas nanoestruturas têm papel fundamental no avanço das tecnologias estruturais na engenharia civil, em engenharia elétrica, indústria têxtil, agropecuária e na medicina (BORZANI, 2001).

Na medicina as nanoestruturas estão atuantes em processos de cura, um exemplo é a utilização de nanotubulos de carbono como carreadores de fármacos antimicrobianos (BORZANI, 2001).

Esta utilização de quantidades reduzidas de fármacos na antibioticoterapia faz com que reduzam os eventos de resistência antimicrobiana e de citotoxicidade ao organismo hospedeiro, tendo como importância a ação antimicrobiana. Quando utilizadas as nanoestruturas, as concentrações de antimicrobianos são reduzidas e a biodisponibilidade do fármaco pode chegar a 100%, causando a morte do patógeno sem danos significativos ao organismo que está sendo parasitado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Unir informações bibliográficas já publicadas, para reforçar a ideia de que as nanoestruturas são o futuro para o tratamento de patógenos de uma maneira mais eficaz, e de ação direta do fármaco no local onde o patógeno está depositado.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever os princípios de ação dos antimicrobianos.
- Relatar os fenômenos de resistência a antimicrobianos
- Expor de maneira geral a nanotecnologia
- Identificar as nanopartículas empregadas em processos de ação antimicrobianos.
- Dar uma visão das perspectivas futuras para a utilização dos nanomatérias em antibioticoterapia.

3 METODOLOGIA

Este estudo foi constituído através do levantamento de dados encontrados em literatura já existente. Foram realizadas pesquisas bibliográficas por meio de revistas de associações brasileiras e estrangeiras, além de artigos científicos originais e de revisão nas bases de dados do IPI (Instituto de Patente Industrial), Scielo, PUBMED e LILACS.

Os artigos foram encontrados nos bancos de dados através do sistema de busca por palavras-chave. Foram utilizadas as seguintes palavras; Antibióticos, Antimicrobianos, Resistência a antimicrobianos, Biotecnologia, Nanotecnologia aplicada à farmacologia, Nanoestruturas carreadoras de fármacos, Nanotubos de carbono, Nanofibras, Lipossomos, Micelas, Nanoemulsões, Ciclodextrinas, Quitosana, Nanopartículas de Prata, Partículas de Quitosana, Nanotecnologia no Brasil.

Após reunir todos os artigos disponíveis sobre o tema, os mesmos foram filtrados, obedecendo ao ano de publicação, de 2001 a 2015, alguns artigos são de datas que sucedem os anos preconizados pela seleção (1980,1991, 1994, 1998) sua importância e relevância para o entendimento do assunto abordado.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Antibioticoterapia

4.1.1 Antimicrobianos

Antibióticos são definidos como substâncias que ocorrem naturalmente ou substâncias sintéticas que podem em baixas concentrações, eliminar microrganismos (ROSE et al., 2007; GOLAN et al., 2009).

Podem ser classificados de acordo com o alvo de ataque na fisiologia bacteriana, e seus efeitos podem ser bacteriostáticos, bactericidas ou classificadas em três grandes grupos gerais (GOLAN et al., 2009).

O primeiro grupo é formado por fármacos que inibem enzimas específicas envolvida na síntese de DNA, já o segundo grupo, consiste nos inibidores da síntese de parede celular e no terceiro grupo estão os inibidores de transcrição e tradução (GOLAN et al., 2009; MANDELL, BENNETT, DOLIN, 2004).

Na tabela 1 podem observar as três classificações e alguns exemplos de fármacos de cada classe.

Tabela 1- Classificação dos antimicrobianos de acordo com seu princípio de ação.

CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBACTERIANOS SEGUNDO SEU PRINCÍPIO DE AÇÃO	EXEMPLOS DE FÁRMACOS
SÍNTESE DE DNA	sulfonamidas, trimetoprim, quinolonas
PAREDE CELULAR	fosfomicina, vancomicina, penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos
INIBIDORES DE TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO	rifampicina, aminoglicosídeos, estreptomicina, tetraciclina

Fonte: Adaptado de GOLAN et al., 2009; MANDELL, BENNETT, DOLIN (2004)

A utilização de antibacterianos sem prescrição médica ou utilização em excesso sem uma identificação correta do microrganismo gera eventos de seleção bacteriana, ou seja, originam-se microrganismos resistentes aos fármacos administrados, dificultando assim a eliminação destes patógenos.

4.1.2 Resistência a antimicrobianos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2010), os fenômenos de resistência bacteriana a medicamentos deveriam ser observados e tratados como um problema de saúde pública, principalmente em ambiente hospitalar.

Portanto é adequado que o procedimento correto para uso de antimicrobianos seja posterior a um exame de antibiograma, assim pode identificar qual a classe de antibiótico realiza fenômenos bactericidas ou bacteriostáticos no patógeno causador da enfermidade (WILLIANS, LEMKE, 2002).

Com o surgimento da biotecnologia, a ciência farmacológica começa a ter expectativas nas nanoestruturas utilizadas como potentes carreadores de substâncias antimicrobianas (WAGNER et al., 2006).

Utilizando pequenas quantidades de antibióticos, tendo o efeito direto na bactéria, as concentrações de fármacos serão reduzidas a menos de 1% levando em conta a quantidade e concentração utilizada pelos fármacos atuais (WILLIANS, LEMKE, 2002).

4.2 Nanotecnologia

4.2.1 Conceitos

A nanotecnologia é uma área emergente de estudos e pesquisas que tem como principal objetivo entender e explorar a ciência em uma escala muito pequena, ou seja, a escala nanométrica. A dimensão física que representa essa escala é o nanômetro, que tem como notação nm. O prefixo nano vem do grego e significa anão. Portanto a nanotecnologia engloba todos os materiais que apresentam dimensões entre 1-100 nanômetros (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

Quando se refere a 1 nanômetro, este corresponde a milionésima parte de um milímetro, ou a bilionésima parte de um metro, no qual esse tamanho é aproximadamente 100 mil vezes menor que o diâmetro de um fio de cabelo, menor 30 mil vezes que um fio de teia de aranha e até 700 vezes menor que um glóbulo vermelho. (ABDI, 2010a).

A nanotecnologia tem se tornado um dos campos mais promissores de pesquisa da atualidade. Por possuir não só uma tecnologia específica, mas por ser um agregado interdisciplinar de vários campos, como na física, química, engenharias, biologia, medicina, nos quais vários campos permitem o seu uso (CGEE, 2004).

A nanotecnologia tem gerado grande interesse em diferentes setores desde indústrias a pesquisas científicas. Nos últimos 20 anos, o seu desenvolvimento tem sido destacado como uma nova revolução tecnológica. Em países desenvolvidos

como os Estados Unidos, que estão entre os maiores investidores na nanotecnologia, seus investimentos e programas são altos, mobilizando recursos para pesquisas, com a criação de recursos de diversas agências federal (ABDI, 2010b; CGEE, 2004).

Além dos Estados Unidos, Europa, Japão, China, Rússia, Brasil e Índia, nos últimos anos têm feito significativos investimentos nesse setor (ROSSIMBERGMANN, 2008; ZANETTI-RAMOS, CRECZYNSHI-PASA, 2008).

No Brasil vem investindo cada vez mais em nanotecnologia, desde 2001 a nanotecnologia vem sendo incentivada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pelo Ministério de Ciências e Tecnologia (MCT), foram criadas quatro redes de pesquisa em Nanociência e Nanotecnologia, em áreas como: Materiais nanoestruturados, Interfaces e Nanotecnologia molecular, Nanobiotecnologia e Nanodispositivos semicondutores (CGEE, 2004).

Mais o Brasil ainda é considerado um país em estágio intermediário de desenvolvimento tecnológico, mesmo tendo nos últimos anos uma evolução significativa do investimento em atividade Ciência e Tecnologia (INPI, 2008).

A nanotecnologia em nível de produção tem como benefícios a redução de tamanho dos materiais e dos processos. Existem dois tipos de processos de fabricação de nanoestruturas e nanomateriais, para se obter na escala nanométrica: “de cima para baixo” termo em inglês top-down, e o “de baixo para cima”, chamado de botton-up em inglês (ABDIb, 2010).

A construção de botton-up (baixo para cima) consiste em tentar obter o material a partir de átomos e moléculas. Essa metodologia pode ser comparada a um jogo de encaixe em que peças individuais são montadas, formando uma estrutura maior, sendo assim, então sintetizados a partir de moléculas precursoras ou de átomos, através de reações químicas, fazendo com que o material de partida cresça de tamanho. Muitas vezes a estrutura nanométrica desejada não resulta de uma síntese de material, mas do processo de auto agrupamento destes átomos ou moléculas, já no processo de auto-organização trata-se da deposição lenta e controlada de átomos sobre uma superfície bastante polída e regular (ALENCAR, 2008).

A outra metodologia chamada top-down (cima para baixo) consiste na eliminação de material como uma escultura, reduzindo o material em tamanhos

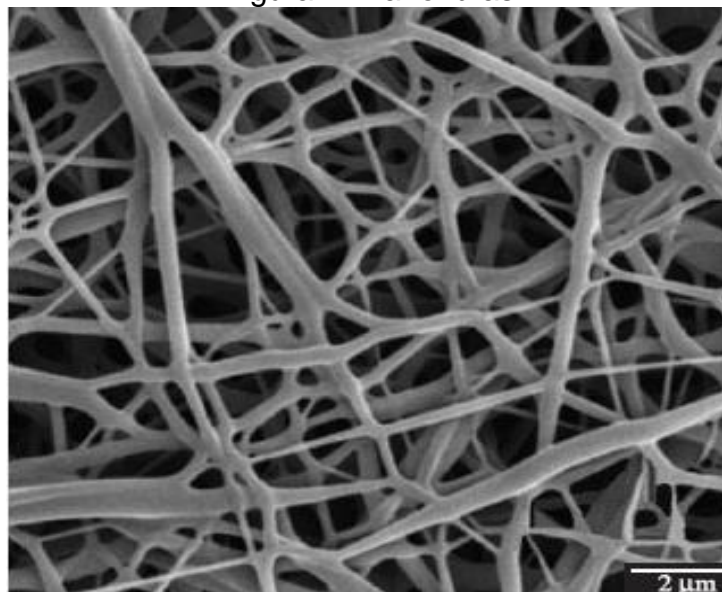
menores em direção a nanoescala, esse processo é bastante utilizado em aplicações da área da engenharia e da física, já que a metodologia de botton-up é mais voltada para aplicações na biologia, química e ciências médicas (ALENCAR, 2008).

Na atualidade, as nanopartículas aplicadas na ciência médica estão divididas nos seguintes grupos: nanofibras, nanotubulos, micelas ou lipossomos, nanoemulsões e as ciclodextrinas (BHUSHAN, 2003).

4.2.2 Nanofibras

As nanofibras poliméricas são uma importante classe dos nanomateriais, que têm atraído diversas pesquisas nos últimos dez anos. A partir da década de 90, as nanofibras poliméricas vêm sendo utilizadas como *scaffolds* para engenharia de tecidos como cartilagens, ossos, vasos sanguíneos arteriais, coração e nervos. A figura 1 é um exemplo de nanofibras (BAKER et al, 2006).

Figura 1- Nanofibras



Fonte: COSTA et al (2012)

Existem muitas pesquisas em áreas de interesse médico, sobre métodos de produção das nanofibras, sendo que o mais simples, econômico e capaz de produzir nanofibras contínuas de diversos materiais a partir de polímeros utilizados em aplicações industriais é o *electrospinning* (técnica aplicada para criar filamentos sintéticos utilizando forças eletrostáticas) (BUTAFFOCO et al., 2006).

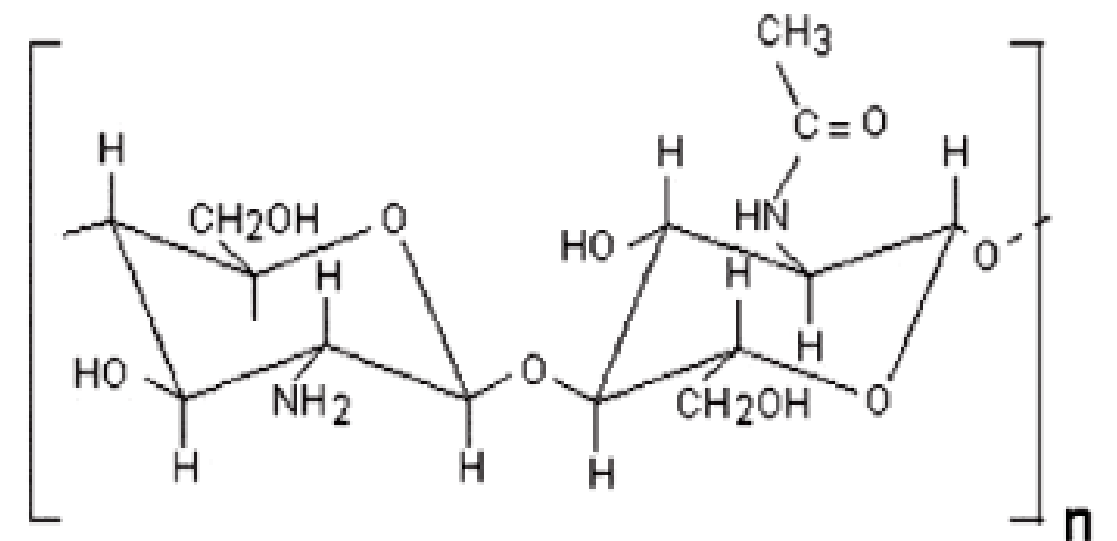
A espessura e a morfologia das fibras obtidas por *electrospinning* a partir de soluções poliméricas dependem das propriedades físico-químicas das soluções envolvidas, como viscosidade, concentração das soluções, tensão superficial, a vazão da solução e distância entre a ponta da agulha e o coletor (ZONG et al., 2005).

As nanopartículas de prata (Ag) vêm sendo o objetivo de vários pesquisadores na obtenção de novos métodos. A prata é vista como uma abrangente ação bactericida, mas depende de dimensões das partículas para potencializar a sua ação antimicrobiana, ou seja, é preciso que o mecanismo de ação dessas nanopartículas dependa do tipo de microrganismos (HUANG; YANG, 2004).

As nanopartículas em fungos tem um conflito no balanço hidrológico natural, fazendo com que o bloqueio da eficácia dos mesmos de se ligarem em moléculas de água. Já nas bactérias, a prata age alterando a habilidade das mesmas criando um mecanismo de defesa diminuindo a linhagem de resistência dessas bactérias (MODRZEJEWSKA; ZARZYCHI; SIELSKI, 2010).

Outro tipo de nanopartícula com potencial de antimicrobiano é a quitosana, extraída da carapaça de alguns crustáceos, além de ser uma substância antibacteriana tem a vantagem de ser biodegradável e biocompatível com o tecido humano, a figura 2 mostra a sua estrutura (FAPESP, 2009).

Figura 2 - Estrutura da Quitosana



Fonte: JANEGITZ et al (2007)

Em um trabalho de Segala et al (2012), foi realizado um estudo em que tem a comparação do efeito antimicrobiano de nanopartículas de prata, feito em meio orgânico e aquoso e incorporada a membrana de eletrofiadas de quitosana e poli-óxio de etileno (CTS/PEO) durante o processo de eletrofição, em que foi utilizada as bactérias Gram positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e Gram negativa *Escherichia coli* (ATCC 25922), e o fungo *Candida albicans* (ATCC 10231) em testes microbiológicos (antibiograma).

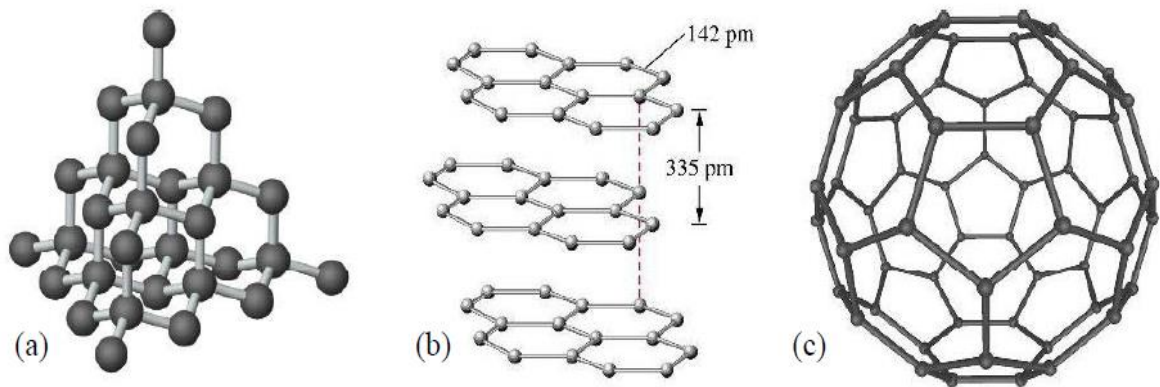
Os testes de nanofibras de CTS/PEO na ausência e presença de nanopartículas de Ag, feito por meio aquoso e transferência para o meio orgânico, nas bactérias, apresentaram somente na presença de nanofibras de CTS/PEO de Ag orgânico (meio hexano) um efeito inibitório do crescimento microbiano com Gram positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e com o fungo *Candida albicans* (ATCC 10231) (SEGALA et al., 2012).

4.2.3 Nanotubos

Os nanotubos são um dos mais interessantes grupos que compõem as nanopartículas. São produzidos a partir de folhas de carbono (grafeno), que se obtém através de altas temperaturas e assim acabam estruturando tubos de diâmetro nanométrico. Os nanotubos de carbono são cilindros longos e finos, e consideradas uma forma alotrópica do carbono puro, devido ter apenas ligações carbono-carbono em sua composição (DRESSELHAUS et al., 2005).

Só é possível visualizar a formação das estruturas através de uma alta resolução da microscopia eletrônica. As aplicações dos nanotubos de carbono apresentam propriedades de condução elétrica, resistência e de dureza, na figura 3 representa algumas estruturas (BAUGHMAN et a., 2001).

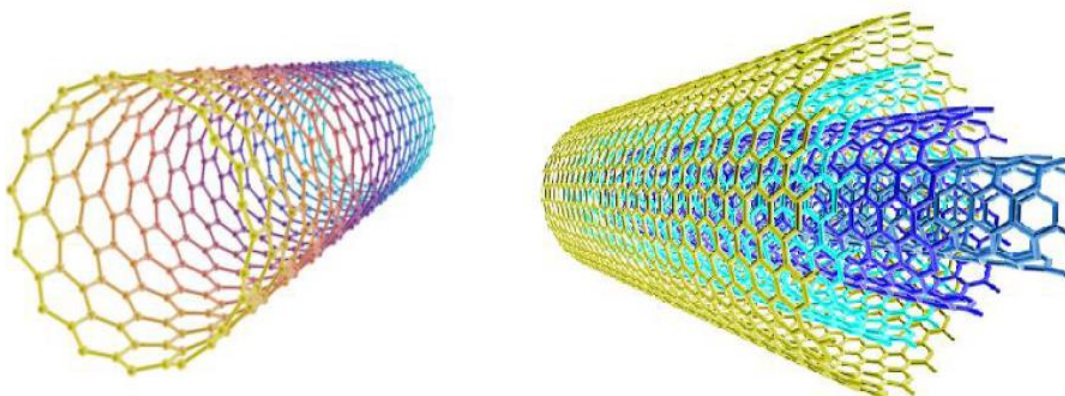
Figura 3 - Estruturas de Carbono, (a) Diamante, (b) Grafite, (c) Fullerenos (C_{60})



Fonte: FERNANDES (2008)

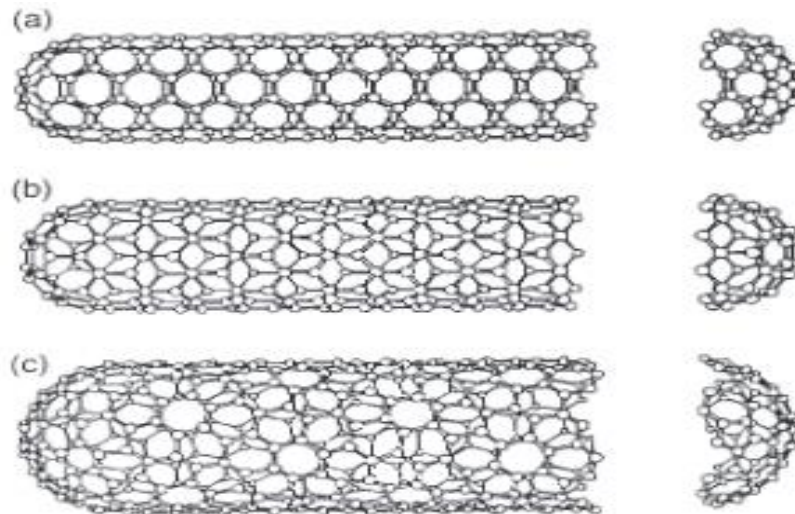
Os nanotubos de carbono podem ser divididos em duas classes: os que contêm uma única parede, que são os nanotubos de carbono de parede simples (NCPS) e os com paredes múltiplas (NCPM), apresentados na figura 4. Os NCPS são classificados em três categorias, os *armchair*, *zig-zag* e o *chiral*, estas classificações dependem de como for o ângulo de enrolamento da folha de grafite, no qual se definem os nanotubos, são condutores metálicos ou semicondutores. As propriedades metálicas são todos *armchair*, enquanto o *zig-zag* e *chiral* apresentam propriedades semicondutoras ou metálicas, dependendo da proporção do diâmetro do nanotubo, representado na figura 5 (HERBST, MACÊDO, ROCCO, 2004).

Figura 4 - Exemplo de nanotubos de parede única (NCPS) à esquerda e de parede múltipla (NCPM) à direita



Fonte: FERNANDES (2008)

Figura 5 - As três variedades de NCPS: (a) *armchair*, (b) *zig-zag*, (c) *chiral*



Fonte: HERBST, MACÊDO, ROCCO (2004)

Já na propriedade de NCPM, eles são parecidos com as do NCPS, devido o seu fraco acoplamento entre os carbonos concêntricos e os cilindros, tendo pouca interação entre as paredes, fazendo com que o nanotubo possa suportar uma elevada intensidade de corrente elétrica (BAUGHMAN et al., 2001).

Os NCPS proporcionaram maior facilidade computacional, embora os NCPM tenham menor custo e melhorar facilidade nessa produção (HERBST, MACÊDO, ROCCO, 2004).

No entanto, as nanoestruturas que estão em foco pelos pesquisadores são os nanotubos de carbono, estes contêm propriedades, como alta resistência mecânica e capilaridade, fora isto, espera-se que seja um material promissor em várias aplicações industriais e farmacológicas futuramente (PEREIRA, 2009).

O efeito dos nanotubos de carbono em vírus e bactérias, não apresenta grande atenção pelos pesquisadores, certamente pela dificuldade em dispersar os mesmos em água. Os nanotubos de carbono tem a capacidade de ter atividade bactericida tanto em gram-negativos como em gram-positivos, isto por terem a interação física e a geração de stress oxidativo, no qual implica na integridade da membrana (NARAYAN, et al., 2005). Porém o grau de estabilização, bioviabilidade e agregação dos nanotubos de carbono precisam ser levados em consideração (BRUNET et al., 2008).

Nos nanotubos de carbono a atividade antimicrobiana ocorre quando o mesmo fica em contato com o microrganismo, podendo gerar processos de agregação e produção de um “trombo” (KANG et al., 2007).

Um estudo elaborado por Kang et al., (2007) realizou testes com uma membrana de filtro utilizando os nanotubos de carbono como resultado, observa-se 87% de morte em *E. coli* no tempo de 2 horas.

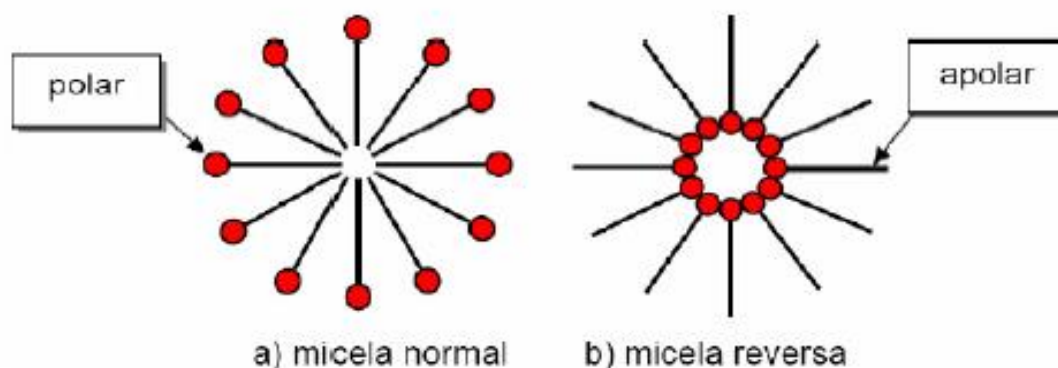
4.2.4 Lipossomos e Micelas

Os lipossomos e micelas são estruturas esféricas formadas por moléculas anfifílicas, que se agrupam formando estruturas com diâmetro na ordem de nanômetros. (XU; LING; ZHANG, 2013). Moléculas anfifílicas são moléculas que contém uma porção hidrofílica (características polares) e outra hidrofóbica (características apolares) (KATAOKA; HARADA; NAGASAKI, 2001).

Em função do aumento da concentração, as moléculas anfifílicas solúveis tendem a se agregar de uma forma bastante organizada, chamadas de micelas. A formação das micelas ocorre a uma concentração que é característica para cada tipo de molécula, conhecida como micelar crítica (cmc), essas estruturas se auto-organizam, no qual formam agregados micelares ou a formação de micelas (KATAOKA; HARADA; NAGASAKI, 2001).

O conceito de micela reversa se dá quando um solvente apolar tem o seu meio de solubilização, e as micelas que são formadas serão estruturas reversas, ou seja, a cabeça polar ficará voltada para o seu interior e já a cauda hidrofóbica ficará voltada para fora. Já na micela normal, o meio de solubilização é polar e as micelas que estão sendo formadas serão normais, e a cabeça polar ficará voltada para fora e a cauda hidrofóbica ficará voltada para dentro como demonstrado na figura abaixo (SANTOS, 2008).

Figura 6 - Estrutura de Micela Normal e de Micela Reversa



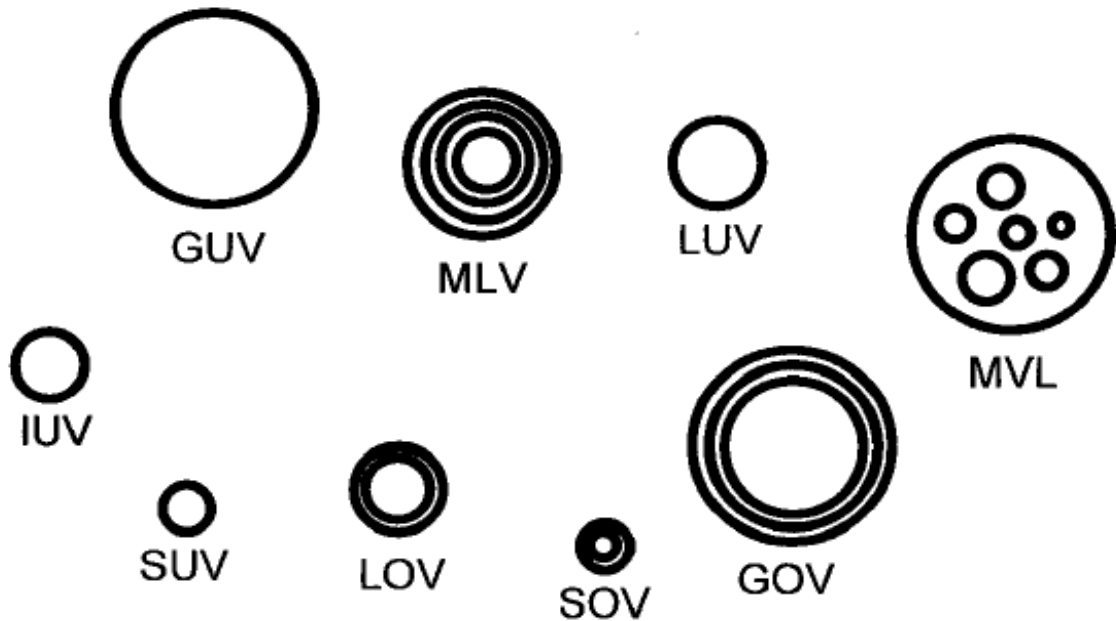
Fonte: SANTOS (2008)

Os lipossomos podem ser chamados de vesículas lipídicas, sendo moléculas anfifílicas com bicamadas esféricas. Nessa estrutura, as caudas hidrofóbicas interagem entre si, lateralmente, e entre as camadas formadas. Portanto quando a estrutura é formada há também a formação de um compartimento aquoso no interior da estrutura esférica, sendo a acomodação das cabeças polares da camada lipídica interna. (MASON et al., 1991; CERVATO et al., 1998).

A classificação dos lipossomos é determinada em relação à quantidade de bicamadas lipídicas (lamelas) e seu tamanho. Podendo ser classificados em: vesículas multilamelares (MLVs), cujo tamanho varia de 0,4 e 3,5 μ m de diâmetro, que são as formas lipossomais formadas por diversas bicamadas lipídicas concêntricas. Já as formas lipossomais formadas por uma única bicamada, e com grande cavidade aquosa são denominadas de vesícula unilamelares grandes (LUVs), estas apresentam tamanho superior a 50 nm, isto segundo Horan e colaboradores (1994). As vesículas unilamelares pequenas (LUVs) correspondem aos lipossomos constituídos por apenas uma bicamada lipídica e um pequeno compartimento aquoso, com diâmetro de 25 a 50 nm (CERVATO et al., 1998).

Existem também outros tipos de lipossomos, são eles, os lipossomos multivesiculares (MVLs), vesículas oligolamelares pequenas (SOV), vesículas oligolamelares grandes (LOV) e vesículas oligolamelares gigantes (GOV), na figura 7, representa a classificação dos tipos de lipossomos (MASON et al., 1991).

Figura 7 - Representação da classificação dos vários tipos de lipossomos

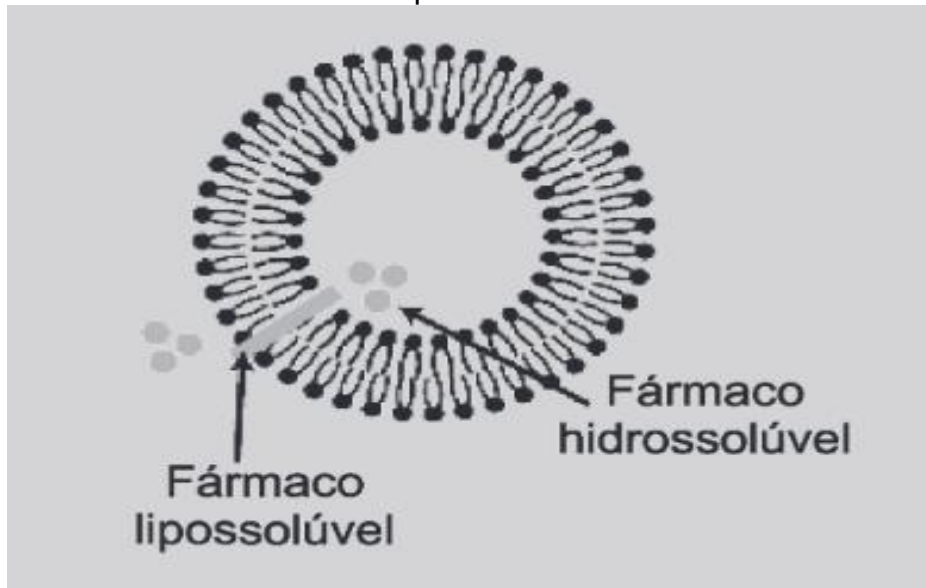


Fonte: FERREIRA (2006)

Nos lipossomos, em função dos lipídios, e principalmente em função de compartimento aquoso interno formado por nanoestruturas, tanto as moléculas apolares quanto as polares podem ser incluídas (ANDRADE et al., 2004).

No interior da cavidade lipossomal ficam encapsulados os fármacos hidrossolúveis, que desse compartimento se tem o revestimento da bicamada lipídica em que permite que o fármaco permaneça isolado do meio externo, impedindo que atue com os demais compostos do fluido orgânico, evitando até que seja degradado ou perca as suas funções. Outro método é a utilização da bicamada lipídica, assim o fármaco lipossolúvel pode ser administrado por via lipossomal, ambas as situações estão apresentadas na figura 8 (ANDRADE et al., 2004).

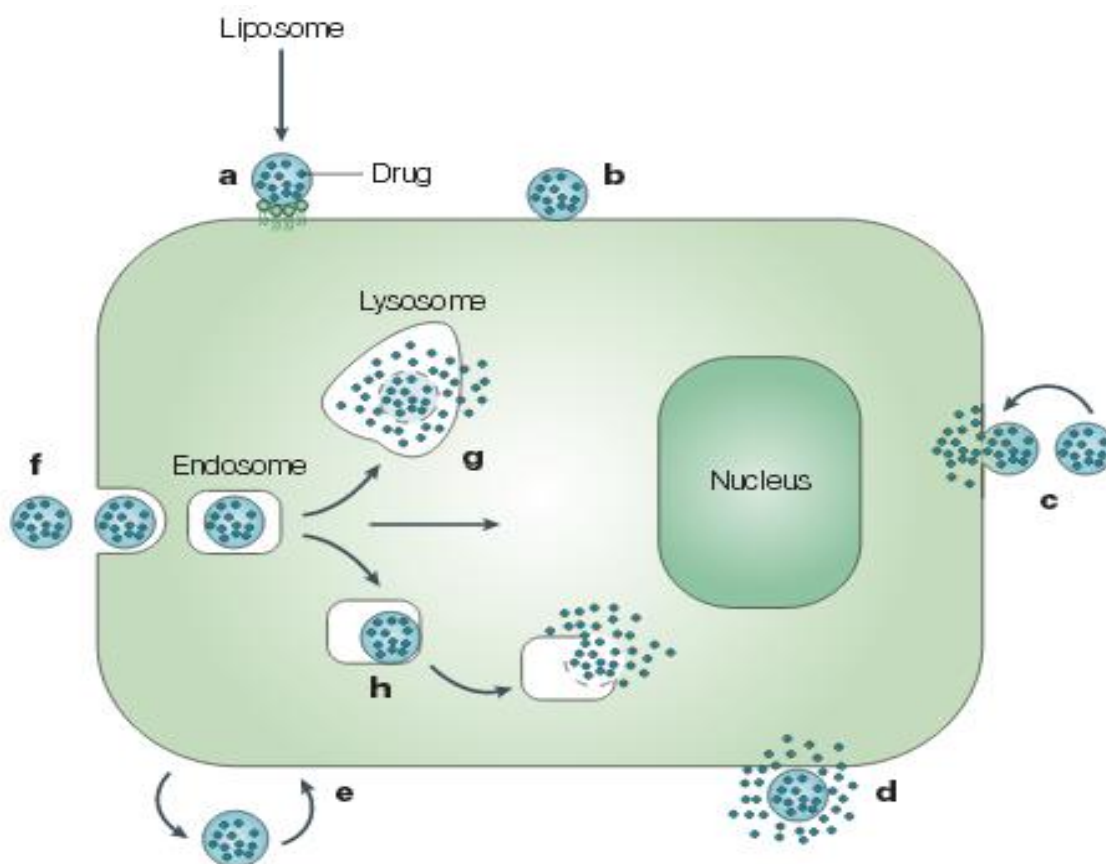
Figura 8 – Representação da localização dos diferentes tipos de fármaco de um lipossomo



Fonte: PIMENTEL et al (2007)

Na figura 9, descrevem-se vários mecanismos na interação dos lipossomos em células, diante disso os lipossomos carreadores de fármaco podem interagir de forma específica (a), ou na forma não específica (b) com a superfície celular. Os lipossomos também podem fundir-se com a membrana celular (c) e liberar seu conteúdo no citoplasma da célula, ainda sendo desestabilizado por algum componente da membrana celular quando absorvido na superfície (d) e o fármaco a ser liberado entra na célula por micropinocitose. Os lipossomos também podem interagir com a membrana celular por troca lipídica, que pode ocorrer ou não por mediação protéica (e), ou estar sujeito ao processo de endocitose específica ou não específica (f). No caso de endocitose, o lipossomo por ser liberado pelo endossomo ao lipossomo (g) ou ainda, pode promover a desestabilização do endossomo, resultando na liberação do fármaco no citoplasma (h) (TORCHILIN, 2005).

Figura 9 – Mecanismos de interação lipossomos-célula



Fonte: TORCHILIN (2005)

Os lipossomos foram os primeiros sistemas utilizados clinicamente, sendo ainda os únicos de administração endovenosa aprovados pelos órgãos de vigilância e saúde mundiais. Um exemplo é a Doxorrubicina, usada no tratamento da AIDS, sendo o primeiro medicamento lipossomal a ser inserido no mercado. No tratamento do câncer, existem outras formulações lipossomais, como a Daunoxone e o Myocet, no qual se se obteve uma diminuição na toxicidade cardíaca causada pela droga. Já as formulações Taxol, Topotecan e a Vincristina, ainda continuam em fase de testes clínicos para utilização como nanofármacos lipossomais (ROSSI-BTERGMANN, 2008).

Em um estudo realizado por Torres (2008), que compara a capacidade inibitória de cefepima e ceftazidima encapsulados em lipossomos unicelulares com antibióticos em forma livre, para combater a cepa *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, reduziu em 50% a concentração inibitória mínima desses antimicrobianos

com a presença da cepa. Isso Proporciona melhor efeito bactericida após 24 horas de incubação, e não houve recuperação do microrganismo.

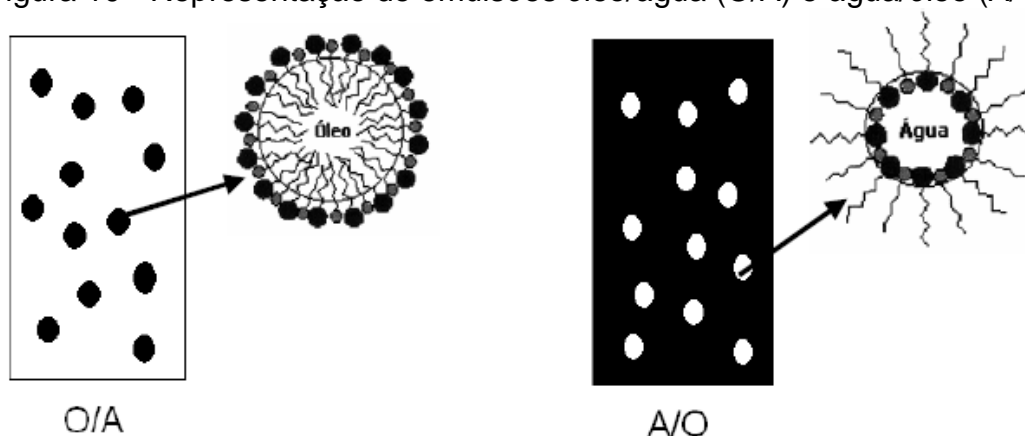
O estudo foi comprovado que a cefepima e ceftazidima encapsulados em lipossomos teve maior eficácia, quanto ao efeito bactericida da cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, demonstrando que pode haver uma redução no aparecimento da resistência bacteriana a estes antibióticos, por ter uma potencialidade desses sistemas transportadores de fármacos (TORRES, 2008).

4.2.5 Nanoemulsões

Emulsões são sistemas heterogêneos em que um líquido (fase dispersa) está disperso em outro líquido imiscível (fase contínua), em forma de pequenas gotículas. As emulsões mais conhecidas consistem de água e óleo, representado na figura 10, sendo que emulsões formadas de água/óleo (A/O) têm em sua fase aquosa as gotículas dispersas em uma fase contínua esta oleosa, e já no óleo/água (O/A), na fase oleosa as gotículas estarão dispersas numa fase contínua aquosa. (FORGIARINI; ESQUENA; GONZÁLEZ; SOLANS, 2001).

As nanoemulsões são processos que envolvem duas substâncias heterólogas, temos uma solução com uma fase dispersa e outra a continua na forma de pequenas gotículas. Este processo de emulsão é muito instável, geralmente se produz as emulsões por processos de spray ou agitação. Os agentes emulsificantes quase sempre são moléculas anfifílicas por apresentarem uma região polar e outra apolar, podem adsorver na interface entre as duas fases (FORGIARINI; GONZÁLEZ; SOLANS, 2001).

Figura 10 - Representação de emulsões óleo/água (O/A) e água/óleo (A/O)



Fonte OLIVEIRA (2008)

Em um estudo realizado por Sousa (2007), revelou que é possível ter nanocápsulas de poli- ϵ -caprolactona associada com o fluconazol de Nanoemulsões com uma eficiência de 45% de encapsulação do fluconazol depois da sua preparação e sendo reduzido pela metade em três meses.

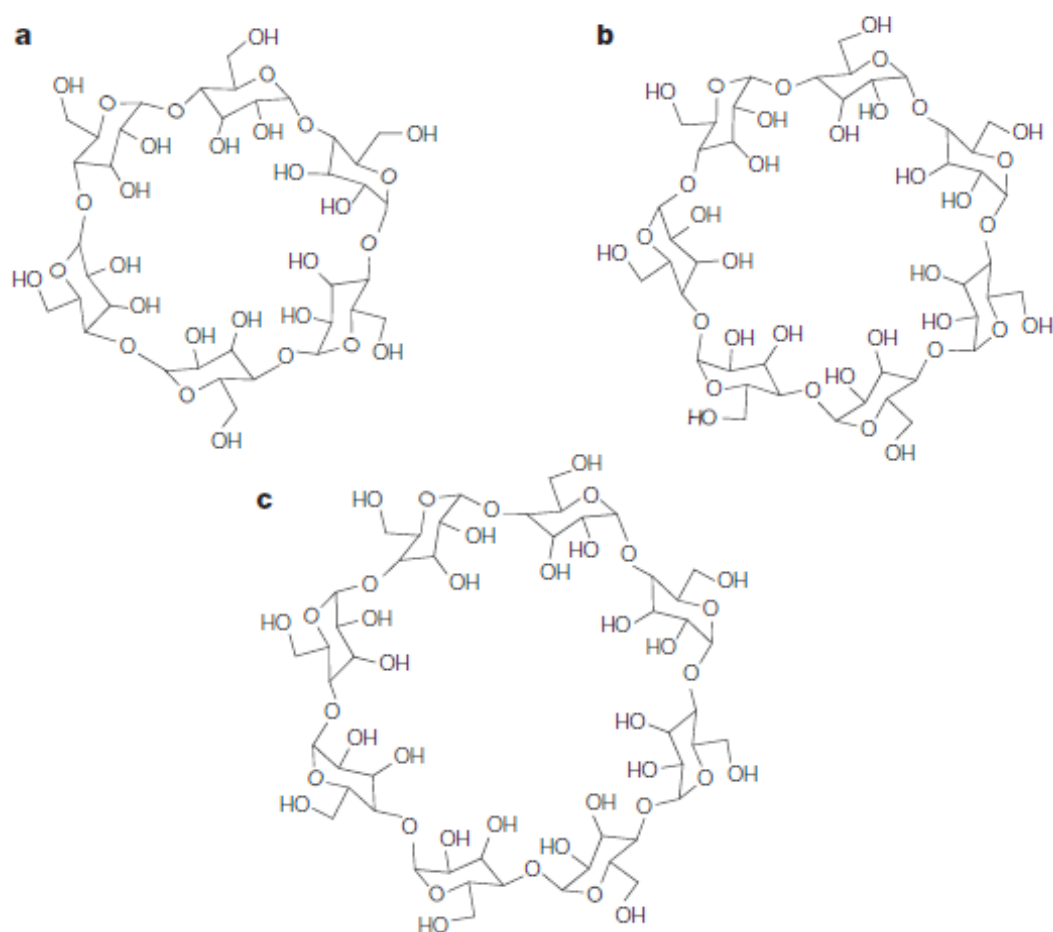
Foram também realizados os estudos *in vitro* com o objetivo de eliminar o fármaco não encapsulado, com o método de purificar as nanoestruturas preparadas, avaliando a resistência do fluconazol nos microrganismos *Candida parapsilosis* ATCC 22019 e *Candida albicans* ATCC 18804 (SOUSA, 2007).

O fármaco livre foi melhor que a ação das nanoestruturas, sendo preciso de muitos estudos para revelar o efeito das nanopartículas de Nanoemulsões e nanocápsulas de fluconazol sobre a resistência das duas espécies de *Candida spp* no método *in vitro* (SOUSA, 2007).

4.2.6 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são estruturas formadas por carboidratos, contendo unidades variáveis de glicose unidas por ligação tipo α -1,4, resultando em uma estrutura semelhante a um tronco de um cone. Estas inicialmente foram identificadas como produtos resultantes da degradação do amido pela ação da enzima amilase ciclodextrinasglicosiltransferase (CGTase), produzidas pelo microrganismo *Bacillo macerans*, que tem a capacidade de romper o amido e juntar as duas partes terminais do fragmento cíclica (SAENGER, 1980). As ciclodextrinas naturais mais comuns apresentam seis, sete ou oito unidades de glicose, dando origem à α -CD (a), β -CD (b) e γ -CD (c), representadas na figura 11 (OLIVEIRA et al., 2009).

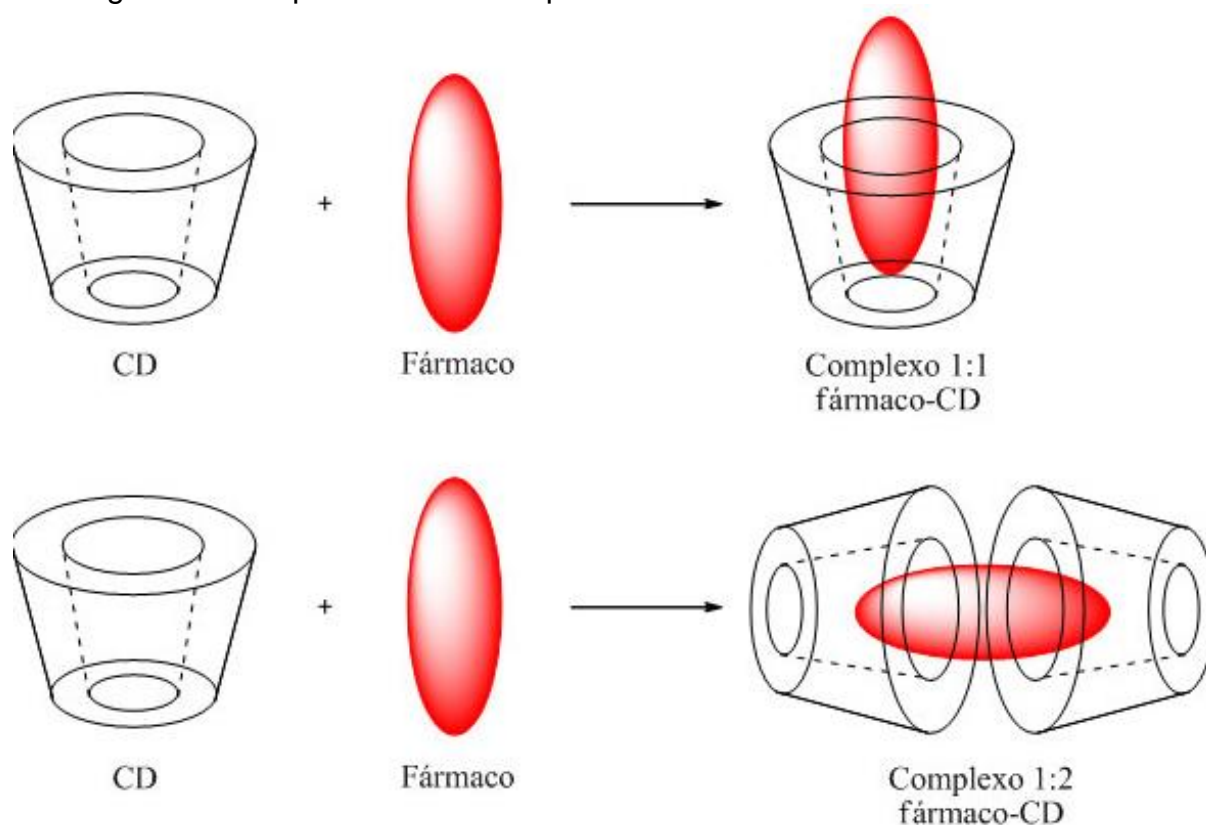
11 – Representações esquemáticas das ciclodextrinas



Fonte: DAVIS, BREWSTER (2004)

Uma das propriedades importante das ciclodextrinas são nanoestruturas que forma um arcabouço para carrear os fármacos, vitaminas e etc., em que se tem um nanocomplexo de ciclodextrina envolvendo um fármaco antibacteriano, representado na figura 12 (SILVA, 2008).

Figura 12 - Esquema de um complexo de inclusão utilizando Ciclodextrinas



Fonte: SILVA (2008)

A tabela 2 representa fármacos disponíveis no mercado, aplicações e procedências utilizando complexos de inclusão com ciclodextrinas. Não são só as com potencial antimicrobiano que está disponível no mercado, mais sim em várias áreas farmacológica, como o inibidor de parto e a dependência em nicotina.

Observa-se na tabela que o Japão é o que tem mais fármaco com essa disponibilidade no mercado, mas só na companhia Kyushin, com o fármaco Mena-Gargle, que dispõe de ação antimicrobiana. Em Portugal, o fármaco Clorocil, tem ação antimicrobiana. Já no Brasil a companhia Aché, tem o fármaco Flogene, indicado para Anti-inflamatório/Analgésico. Países com Itália, Suécia, Alemanha, Suíça está utilizando complexos de inclusão com ciclodextrinas, mais são fármacos com ação de outra área farmacológica ainda.

Tabela 2- Fármacos Ciclodextrinas, disponíveis no mercado

Complexo	Nome comercial	Indicação	Administração	Compania/País
PGC2/β-CD	Prostarmon E	Inibidor de parto	Cápsula sublingual	Ono (Japão)
PGC2/α-CD	Prostvasin	Má circulação arterial	Intra-arterial	Ono (Japão)
Piroxicam/β-CD	Cicladol/Brexinon	Anti-inflamatório/Analgésico	Tablete ou sachê	Masterpharma/Chiesi (Itália)
Iodo/β-CD	Mena-Gargle	Infecção de garganta	Gargarejo	Kyushin (Japão)
Dexametasona, Glyteer/β-CD	Glymesason	Anti-inflamatório/Analgésico	Pomada	Fujinaga (Japão)
Cloranfenicol/β-CD metilada	Clorocil	Antibiótico	Colírio	Oftalder (Portugal)
Piroxicam/β-CD	Flogene	Anti-inflamatório/Analgésico	Líquido	Aché (Brasil)
Nicotina/β-CD	Nicorette	Dependência em nicotina	Tablete sublingual	Pharmacia Upjohn (Suécia)
Omeprazol/β-CD	Omebeta	Antiulceroso	Tablete	Betapharm (Alemanha)
Diclofenaco Sódico/Hidroxi propil-γCD	Voltaren oftálmico	Anti-inflamatório	Colírio	Novartis (Suíça)

Fonte: Adaptado de SILVA (2008)

4.2.8 Perspectivas das nanoestruturas na antibioticoterapia

A nanotecnologia não é mais uma promessa para o futuro, visto que já existem vários países desenvolvidos e subdesenvolvidos investindo totalmente em pesquisas no campo da nanotecnologia (SILVA, 2003).

Para Silva (2003), embora nanotecnologia seja um mercado promissor, ainda é uma tecnologia que se encontra em estágio inicial do seu desenvolvimento, sendo uma economia mundial, em que terá uma redução de matérias primas, consumo energético industrial e um maior amparo na saúde do consumidor, além de menos agressão ao meio ambiente.

A produção mundial das indústrias no setor de saúde utilizando a nanotecnologia vem sendo um mercado bastante diferenciado, e com uma capacidade de crescimento avassaladora. Os nanomateriais têm sido aplicados em grande maioria como carreadores de drogas, agentes terapêuticos entre outros. Uma das áreas na nanomedicina que se desenvolve em grande velocidade é a dos nanocarreadores de fármacos, no qual vem trazendo grandes perspectivas no

tratamento de neoplasias sólidas e microrganismos patogênicos. (WAGNER et al., 2006).

A maioria das patologias atuais é tratada com a terapêutica farmacológica a partir de pequenas moléculas biológicas ou moléculas de síntese química. Fármacos sistêmicos têm alguns efeitos adversos e por meio da utilização das nanoestruturas podemos evitá-los. Algumas características podem ser melhoradas, tais como solubilidade, estabilidade e a biocompatibilidade, melhorando assim o aproveitamento em 100% da ação do fármaco (FIGUEIRAS et al., 2014).

As nanoestruturas são bastante promissoras na área da medicina, com a nanotecnologia em prática espera-se que nos próximos anos possam surgir importantes soluções para várias doenças que ameaçam a vida. Acredita-se que os portadores das doenças como diabetes, cancro, cardiovasculares, neurodegenerativas, infecciosas, de sangue, problemas ortopédicos e doenças de Alzheimer ou Parkinson sejam beneficiadas com processos agregados às nanoestruturas (SAHA, 2009).

Nos últimos anos as descobertas nanotecnológicas em específico na nanoestrutura estão gerando grandes expectativas, tendo evidentes avanços e grandes investimentos. Os campos que estão tendo maiores investimentos são o da ciência biomédica e medicina, por ser um ramo que pode criar novas oportunidades, melhorando a qualidade de vida da população (FIGUEIRAS et al., 2014).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este aparato bibliográfico conclui-se que as nanoestruturas têm elevado grau de utilização na indústria farmacêutica, tanto como carreadores de substâncias, ou agindo como próprio antimicrobiano, alguns exemplos são os nanotubos de carbono e as nanopartículas de prata.

Os nanotubos de carbono foram comprovadas pelo estudo de Kang et al., (2007), que apresentou a morte de 87% de *E. coli* em 2 horas, enquanto na presença de nanopartículas de Ag em testes de nanofibras de CTS/PEO, em meio orgânico em bactérias Gram positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e o fungo *Candida albicans* (ATCC 10231) obteve um efeito inibitório do crescimento microbiano, segundo Segala et al., 2012.

A ação antimicrobiana pode ser de grande ajuda, pois há uma grande preocupação quanto à biodisponibilidade da substância antimicrobiana no local onde os patógenos estão concentrados no hospedeiro. A biodisponibilidade é afetada por processos catalíticos ou associações a outras substâncias do sistema orgânico do hospedeiro.

Por serem técnicas inovadoras, estarem sendo testadas e terem um alto custo, as nanoestruturas é uma nova saída para a utilização de substâncias antimicrobianas. Espera-se que a biodisponibilidade da concentração do fármaco seja bastante reduzida quando comparadas as de fármacos, tanto de ingestão por via oral como por meios invasivos direto na circulação sanguínea.

Contudo estamos caminhando com a capacidade de utilização e de investimentos em pesquisas na área de nanoestruturas, e provavelmente em mais alguns anos teremos as nanoestruturas em todos os setores e em ampla escala.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). **Estudo Prospectivo Nanotecnologia**. Brasília, 2010a. Série Cadernos da Indústria ABDI, v. XX. Disponível em:

<http://www.abdi.com.br/Estudo/Estudo%20Prospectivo%20de%20Nanotecnologia.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2015.

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). **Cartilha sobre Nanotecnologia**. Brasília, 2010b. Disponível em:

<http://www.abdi.com.br/Estudo/Cartilha%20nanotecnologia.pdf#page=11&zoom=auto,-134,416>. Acesso em: 20 mar. 2015.

ALENCAR, Maria Simone de Menezes. **Estudo de futuro através da aplicação de técnicas de prospecção tecnológica**: O caso da Nanotecnologia. 2008.193 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://tpqb.eq.ufrj.br/download/estudo-de-futuro-o-caso-da-nanotecnologia.pdf>. Acesso em: 09 Abr. 2015.

ANDRADE, Cesar A. S.; CORREIA, Maria T. S.; COELHO, Luana C. B. B.; NASCIMENTO, Silene C.; SANTOS-MAGALHÃES, Nereide S. Antitumor Activity of Cratylia mollis Lectin Encapsulated into lipossomes. **Int. J. Pharm**, Amsterdam, v. 278, p. 435-445, 2004. Disponível em:

<http://www.ee.ufpe.br/codec/gslc/CralntJPharm2003.pdf>. Acesso em: 23 Abr. 2015.

ARAKI, Koiti. Estratégia Supramolecular para a nanotecnologia. **Quim. Nova**: São Paulo, v.30, n. 6, p. 1.484-1.490. 2007. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n6/a18v30n6.pdf>. Acesso em: 21 Abr. 2015.

BAKER, Simon C.; ATKIN, Niel; GUNNING, Paul A.; GRANVILLE, Nick; WILSON, Karen; WILSON, Darren; SOUTHGATE, Jennifer. Characterisation of electrospun polystyrene scaffolds for three-dimensional in vitro biological studies. **Biomaterials**, v. 27, p. 3136-3146, jan. 2006. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296120600086X#>. Acesso em: 21 Abr. 2015.

BAUGHMAN, Ray H; ZAKHIDOV, Anvar A; HEER, Walt A. de. Carbon Nanotubes – the Route Toward Applications. **Science**, v. 297, p. 787-792, abr. 2001. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/content/297/5582/787.full.pdf>. Acesso em: 12 Abr. 2015.

BHUSHAN, Bharat. **Springer handbook of nanotechnology**. Ohio: Springer-Verlag, 2003.

BORZANI, Walter; SCHMIDELL, Willibaldo; LIMA, Urgel de Almeida; AQUARONE, Eugênio. **Biotecnologia Industrial**, v. 1. São Paulo: Blucher, 2001.

BRUNET, L.; LYON, D.Y.; ZODROW, K.; ROUCH, J.C.; CAUSSAT, B.; SERP, P.; REMIGY, J.C.; WIESNER, M. R.; AND ALVAREZ, P. J.J.; Properties of Membranes Containing Semi-dispersed Carbon Nanotubes. **Environmental Engineering Science**, v.25, n. 4, p. 565-576. 2008. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ees.2007.0076>. Acesso em: 30 Abr. 2015.

BUTTAFOCO, L.; KOLKMAN, N.G.; ENGBERS-BUIJTENHUIJS, P.; POOT, A.A.; DIJKSTRA, P.J.; VERMES, I; FEIJEN, J. Electrospinning of collagen and elastin for tissue engineering applications. **Biomaterials**, v. 27, 724-734 p, ago. 2006. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961205005910#>. Acesso em: 21 Abr. 2015.

Carapaça versátil. **FAPESP**, v. 159, p. 73, mai. 2009. Disponível em: http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2009/05/72-73_159.pdf?5b33bc. Acesso em: 22 Abr. 2015.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). **Parceiras Estratégicas**. n 18. Brasília, 2004. Disponível em: http://www.cgee.org.br/arquivos/pe_18.pdf. Acesso em: 20 mar. 2015.

CERVATO, Giovana; VIANI, Paola; MASSERINI, Massimo; DI IORIO, Clara. Studies on peroxidation of arachidonic acid in different liposomes below and above phase transition temperature. **Chemistry and Physics of Lipids**, Milano, v. 49, p. 135-139, jun. 1998. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/0009308488900758/1-s2.0-0009308488900758-main.pdf?_tid=8516209e-e30e-11e4-b27e-00000aacb35e&acdnat=1429061403_3eda5dbabaaa1cf029f64a5c53a54e07. Acesso em: 14 Abr. 2015.

COSTA, Rodrigo G.F.; OLIVEIRA, Juliano E. de; PAULA, Gustavo F. de; PICCIANI, Paulo H. de S.; MEDEIROS, Eliton S. de; RIBEIRO, Cauê; MATTOSO, Luís H.C. Eletrofição de Polímeros em Solução. Parte I Fundação teórica. **Polímeros**, São Carlos - SP, v. 22, n. 2, p.170-177. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/po/v22n2/aop_0813.pdf. Acesso em: 21 Abr. 2015.

DAVIS, Mark E.; BREWSTER, Marcus E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, p. 1023-1035, dez. 2004. Disponível em: <http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n12/pdf/nrd1576.pdf>. Acesso em: 01 Jun. 2015.

DRESSALHAUS, G; DRESSELHAUS, R; SAITO, R; JORIO, A. Raman Spectroscopy of Carbon Nanotubs. **Physics Reports**, v. 409, p. 47-99, out. 2005. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370157304004570>. Acesso em: 12 Abr. 2015.

FERNANDES, Fernando Massa. **Síntese de nanotubos de carbono orientados e aplicação na produção de pontas de AFM**. 2008. Tese (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Instituto Física, São Paulo, 2008. Disponível em: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCMQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.teses.usp.br%2Fteses%2Fdisponiveis%2F43%2F43134%2Fde-18112008-143638%2Fpublico%2FDissert_Mestrado_FMF.pdf&ei=vNlqVeOxJfL_sAS474DQDA&usg=AFQjCNHsPWeaFp_uml95xCLrSLafJLfhUw&bvm=bv.90491159,d.cWc. Acesso em: 12 Abr. 2015.

FERREIRA, Helena Susana da Costa Machado. **Utilização de lipossomas como modelos de biomembranas na avaliação e quantificação da actividade de anti-inflamatórios**. 2006. Tese (Doutorado) – Faculdade de Farmácia da Universidade Porto, Departamento de Química-Física, 2006. Disponível em: <http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/64018>. Acesso em: 14 Abr. 2015.

FIGUEIRAS, Ana Rita Ramalho; COIMBRA, André Brito; VEIGA, Francisco José Baptista. Nanotecnologia na Saúde: Aplicação e perspectivas. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p. 14-16, jun. 2014. Disponível em: <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ojs.ufpi.br%2Findex.php%2Fgeum%2Farticle%2Fdownload%2F1729%2F1705&ei=jANQVcfMLIapgwT084Eo&usg=AFQjCNF2qIPCbmE5v1MF3kBHrNvwCi2CiQ&bvm=bv.92885102,d.eXY>. Acesso em: 05 Mai. 2015.

FORGIANRINI, A; ESQUENA, J; GONZÁLEZ, C; SOLANS, C. Formation of nano-emulsions by low-energy emulsification methods at constant temperature. **Langmuir**, Barcelona, v.17, n. 7, p. 2076-2083, jan. 2001. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/la001362n>. Acesso em: 19 Abr. 2015.

GOLAN, David E.; Jr TASHJIAN, Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

HAN, Mingyon; GAO, Xiaohu; SU, Jack Z.; NIE, and Shuming. Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. **Nature biotechnology**, v. 19, p. 631-635, jul. 2001. Disponível em: <http://faculty.washington.edu/xgao/Images/QD-beads.pdf>. Acesso em: 22 Abr. 2015.

HERBST, Marcelo Hawrylak; MACÊDO, Maria Iaponeide Fernandes; ROCCO, Ana Maria. Tecnologia dos Nanotubos de Carbono: Tendências e Perspectivas de uma Área Multidisciplinar. **Quim. Nova**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 6, p. 986-992, ago. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v27n6/22291.pdf>. Acesso em: 12 Abr. 2015.

HORAN, Kelly L.; LUTZKE, Barry S.; CAZERS, Alex R.; McCALL, Jhon M. Kinetic evaluation of lipophilic inhibitors of lipid peroxidation in DLPC liposomes. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 17, n. 6, p. 587-596, abr. 1994. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/0891584994900981/1-s2.0-0891584994900981-main.pdf?_tid=9e940920-e311-11e4-a70e-00000aab0f26&acdnat=1429062734_0aa87df08e87f3f9aa53a577eec60997. Acesso em: 14 Abr. 2015.

HUANG, Haizhen; YANG, Xiurong. Synthesis of polysaccharide-stabilized gold and silver nanoparticles: a green method. **Elsevier**, v. 339, p. 2627-2631, set. 2004. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0008621504003362/1-s2.0-S0008621504003362-main.pdf?_tid=bd75d78a-0bc8-11e5-9147-00000aacb360&acdnat=1433539430_47a3771f1b624a7b924313b3fe4dd328. Acesso em: 03 Jun. 2015.

INSTITUTO INOVAÇÃO. **Nanotecnologia**. 2005. Disponível em: www.institutoinovacao.com.br/downloads/inovacao_set05.pdf. Acesso em: 20 mar. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL – INPI; Alerta Tecnológico em Nanotecnologia. 2008. Disponível em: <http://www.inova.unicamp.br/inovacao/report/inte-patentenatnanotecnologia090316.pdf>. Acesso em: 01 Jun. 2015.

JANEGITZ, Bruno Campos; LOURENÇÃO, Bruna Cláudia; LUPETTI, Karina Omuro; FETIBELLO-FILHO, Orlando. Desenvolvimento de um método empregando quitosana para remoção de íons metálicos e águas residuárias. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 879-884, abr. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n4/a22v30n4.pdf>. Acesso em: 24 Abr. 2015.

KANG, Seoktae; PINAULT, Mathieu; PFEFFERLE, Lisa D.; AND ELIMELECH, Menachem. Single-walled Carbon Nanotubes Exhibit Strong Antimicrobial Activity. **Langmuir**, v. 23, n. 17, p. 8670-8673, jun. 2007. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/la701067r>. Acesso em: 30 Abr. 2015.

KATAOKA, Kazunori; HARADA, Atsushi; NAGASAKI, Yukio. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. **Advance Drug Delivery Reviews**, v. 47, p. 113-131, 2001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X00001241>. Acesso em: 12 Abr. 2015.

KELLY, B. G.; VESPERMANN, A.; BOLTON, D. J. The role of horizontal gene transfer in the evolution of selected foodborne bacterial pathogens. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, p. 951-968, fev. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420329>. Acesso em: 21 Abr. 2015.

NARAYAN, Roger J.; BERRY, C. J.; BRIGMON, R. L.; Structural and biological properties of carbon nanotube composite films. **Material Science and Engineering B**, v. 123, p. 123- 129, jul. 2005. Acesso em: http://ac.els-cdn.com/S0921510705003909/1-s2.0-S0921510705003909-main.pdf?_tid=9ed43f42-f769-11e4-8a78-00000aab0f01&acdnat=1431299553_547bffacd81d4e55b9d89fcdf0d7f43. Acesso em: 30 Abr. 2015.

MANDELL, Gerald L.; BENNETT, John E.; DOLIN, Raphael. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004

MASON, R. Preston; RHODES, David G.; HERBETTE, and Leo G. Reevaluating Equilibrium and Kinetic Binding Parameters for Lipophilic Drugs Based on a Structural Model for Drug Interaction with Biological Membranes. **Journal of Medical Chemistry**, v. 34, n. 3, p. 869-877, mar. 1991. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00107a001>. Acesso em: 14 Abr. 2015

MODRZEJEWSKA, Sofia; ZARZYCHI, Roman; SIELSKI, Jan. Progress on Chemistry And Application Of Chitin And Its Derivatives. V. 15, p. 63- 72, 2010. Acesso em: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDQQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.ptchit.lodz.pl%2Ffile-PTChit_%2528oq6l21kol6zze4cp%2529.pdf&ei=FxdyVbW8JKj7sASkwJvoBw&usg=AFQjCNEIZTSMFS80kfFW4ORnrGhD-Bw9Cg&sig2=KoHNvKyKleeqaMZ0IHQeJg. Disponível em: 03 Jun. 2015.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; SILVA, Rafael Souza da. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Revista eletrônica de Enfermagem**, Minas Gerais, v. 10 n. 1 p. 189-197, mar. 2008. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n1/v10n1a17.htm>. Acesso em: 12 mar. 2015.

OLIVEIRA, Bianca Rodrigues. **Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões com óleos de *Carapaguianensis* e *Copaifera* sp. e estudo da ação repelente frente a *Aedes aegypti***. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2008. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-31032009-132918/pt-br.php>. Acesso em: 19 Abr. 2015.

OLIVEIRA, Rita; SANTOS, Delfim; COELHO, Pedro. Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v. 6, p. 70-83, 2009. Disponível em: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1271/2/70-83_FCS_06_-15.pdf. Acesso em: 20 Abr. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Organização mundial de saúde adverte sobre doenças resistentes a medicamentos**. 2010. Disponível em: <http://unicrio.org.br/oms-adverte-sobre-doencas-resistentes-a-medicamentos/oms/>. Acesso em 10/03/2015.

PEREIRA, Paula Campos Duarte. **Biocompatibilidade e Principais Aplicações dos Nanotubos de Carbono**. 2009. Tese (Especialista em Microbiologia)- Universidade Federal de Minas Gerais: Minas Gerais, 2009. Disponível em: <http://microbiologia.icb.ufmg.br/monografias/100.PDF>. Acesso em: 21 Abr. 2015.

PIMENTEL, Lúcio Figueira; JUNIOR, Agenor Tavares Jacomé; MOSQUEIRA, Vanessa Carla Furtado; SANTOS-MAGALHÃES, Nereide Stela. Nanotecnologia Farmacêutica Aplicada ao Tratamento de Malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Recife, v. 43, n. 4, p. 503-514, dez. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n4/02.pdf>. Acesso em: 23 Abr. 2015.

ROSE, Louis R.; MEALEY, Brian L.; GENCO, Robert J.; COHEN, D. Walter. **Periodontia: Medicina, Cirurgia e Implantes**. Santos, 2007.

ROSSI-BERGMANN, Bartira. A Nanotecnologia: Da Saúde para além do determinismo tecnológico. **Cienc. Cult**, São Paulo, v.60 n. 2. 2008. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252008000200024&script=sci_arttext. Acesso em: 28 Abr. 2015.

SAENGER, Wolfram. **Cyclodextrin inclusion-compounds in research and industry**. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1980.

SANTOS, Camila Messias Barbosa. **Efeito da Variação do Processo de Síntese nas Propriedades Estruturais de Nanopartículas de $C_0Fe_2O_4$** . 2008. Tese (Mestrado em Física) - Universidade de Brasília, Instituto de Física. Brasília, 2008. Disponível em: http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/2609/1/2008_CamilaMessiasBSantos.pdf. Acesso em: 12 Abr. 2015.

SOUSA, Eliana Camargo de. **Avaliação da atividade in vitro de Nanoemulsões e nanocápsulas de Fluconazol contra *Candida spp.*** 2007. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2007. Disponível em: http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/2554/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O_Avalia%C3%A7%C3%A3oAtividadeVitro.PDF. Acesso em: 06 Jun. 2015.

SARA, Moni. Nanomedicine: Promising Tiny Machine for the Healthcare Tiny Machine for the Healthcare in Future- A Review. **Oman Medical Journal**, v. 24, n. 4, p. 242-247, out. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243873/> Acesso em 05 Mai. 2015.

SEGALA, K; BIZARRIA, M.T.; SILVA, A.S.F.; MARTINEZ, E.F.; INNOCENTININI-MEI, L.H. Estudo Comparativo do efeito antimicrobiano de Nanopartículas de Prata incorporadas em Nanofibras Eletrofiadas de Quitosona/Poli-Óxido de Etileno. **COLAOB**. 2012. Disponível em: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.metallum.com.br%2F7colaob%2Fresumos%2Ftrabalhos_completos%2F01-355.docx&ei=nBlyVfT9POK1sQTNxleoAg&usg=AFQjCNHez8Q_y_6i-bPYCCN4yh9_FoTgQA&sig2=evyKUrRxBmYjwMQKHRHRqw. Acesso em: 03 Jun. 2015.

SILVA, Cylon Gonçalves da. **O Programa Nacional de Nanotecnologia e o Centro Nacional de Referência em Nanotecnologia**. 2003. Disponível em: http://nanotecnologiaplicada.files.wordpress.com/2009/04/programanano_a.pdf. Acesso em 28 Abr. 2015.

SILVA, Fernando de Carvalho. Ciclodextrinas como veículos para a administração de fármacos. **Portal do fármaco**, Rio de Janeiro, 2008. Resenha. Disponível em: http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_ciclodextrinas.html. Acesso em: 22 Abr. 2015.

TOMA, Henrique E.; ARAKI, Koiti; ALEXIOU, Anamaria D.P.; NIKOLAOU, Sofia; DOVIDAUSKAS, Sergio. Monomeric and extended oxo- centered triruthenium clusters. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 219, p. 187-234, dez. 2001.

Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854501003265>. Acesso em: 21 Abr. 2015.

TORCHILIN, Vladimir P. Recent Advances With Liposomes as Pharmaceutical Carriers. **Nature Reviews**, v. 4, p. 145-160, fev. 2005. Disponível em:

<http://www.nature.com/nrd/journal/v4/n2/pdf/nrd1632.pdf>. Acesso em: 23 Abr. 2015.

TORRES, Ieda Maria Sapateiro. **Ceftazidima e cefepima encapsuladas em lipossomas unilamelares: obtenção, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* contra *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853**. 2008. Tese (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Goiânia, 2008. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/1633>. Acesso em: 06 Jun. 2015.

VERTURINI, Cristina de Garcia; NICOLINI, Jaqueline; MACHADO, Clodoaldo; MACHADO, Vanderlei Gageiro. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Quim. Nova**, v. 31, n. 2, p. 360-368, fev. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v31n2/a32v31n2.pdf>. Acesso em: 20 Abr. 2015.

WAGNER, Volker; DULLAART, Anwyn; BOCK, Anne Katrin; ZWECK, Axel. The emerging nanomedicine landscape. **Nature Biotechnology**, v. 24, n. 10, p. 1211-1217. 2006. Disponível em: <http://www.nature.com/nbt/journal/v24/n10/pdf/nbt1006-1211.pdf>. Acesso em: 28 Abr. 2015.

WILLIAMS, David A.; LEMKE, Thomas L. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

WISEMAN, Helen; CANNON, Michael; ARNSTEIN, Henry.R.V.; BARLOW, and David J. The structural mimicry of membrane sterols by tamoxifen: evidence from cholesterol coefficients and molecular-modelling for its action as a membrane anti-oxidant and anti-cancer agent. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 49, p. 135-139, jul. 1991. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/0925443992900380/1-s2.0-0925443992900380-main.pdf?_tid=39209d52-e310-11e4-80c3-00000aab0f27&acdnat=1429062134_d61c12a599f8404cc2993be55168a167. Acesso em: 14 Abr. 2015.

XU, Wei; LING, Peixue; ZHANG, and Tianmin. Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. **Journal of Drug Delivery**, v. 2013, p. 1-15, jun. 2013. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/jdd/2013/340315/>. Acesso em: 12 Abr. 2015.

ZANETTI-RAMOS, Betina Giehl; CRECZYNSHI-PASA, Tânia Beatriz. O desenvolvimento da Nanotecnologia: Cenário Mundial e Nacional de Investimentos. **Revista Bras. Farm.**, v. 89, n. 2, p. 95-101, 2008. Disponível em: http://www.rbfarma.org.br/files/pag_95a101_desenv_nanotecnologia.pdf. Acesso em: 01 Jun. 2015.

ZONG, Xin hua; BIEN, Harold; CHUNG, Chiung-Yin; YIN, Lihong; FANG, Dufei; HSIAO, Benjamin S.; CHU, Benjamin; ENTCHEVA, Emilia. Electrospun fine-textured scaffolds for heart tissue constructs. **Biomaterials**, v. 26, p. 5.330-5.338, jan. 2005. Disponível em: http://www.bme.sunysb.edu/labs/eentcheva/papers/2005zong_biomat.pdf. Acesso em: 21 Abr. 2015.