



**CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE
MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA TECNOLÓGICA**

**NANOPARTÍCULA MAGNÉTICA E SUA
APLICAÇÃO COMO VETOR DE FÁRMACOS**

Igor Diniz Dias Duarte

**Belo Horizonte - MG
2013**



**CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE
MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA TECNOLÓGICA**

**NANOPARTÍCULA MAGNÉTICA E SUA
APLICAÇÃO COMO VETOR DE FÁRMACOS**

Igor Diniz Dias Duarte

Monografia apresentada ao Curso de
Química Tecnológica do CEFET-MG como
parte das exigências da disciplina Trabalho
de Conclusão de Curso II (TCC II).

Orientador: Prof. Dr. Emerson F. Pedroso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Emerson Fernandes Pedroso (orientador)

Prof. Dr. Ildefonso Binatti

Prof. Dr. Claudinei Rezende Calado

Monografia aprovada em 05 de abril de 2013

**Belo Horizonte-MG
2013**

AGRADECIMENTOS

LISTA DE ABREVIATURAS

ABDI - Agencia Brasileira de Desenvolvimento Industrial

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CT&I – Ciência, Tecnologia e inovação

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisas Agropecuárias

INCTMN – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia dos Materiais em Nanotecnologia

MCTI – Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação

MEV – Microscópio Eletrônico de Varredura

NAE – Núcleo de Assuntos Estratégicos da Presidência da República

NanoSemimat – Rede cooperativa para pesquisa em Nanodispositivos Semicondutores e Materiais nanoestruturados

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

PMMA – Ácido metacrílico

QS – Quitosana

QS-PMMA – Quitosana- poli(ácido metacrílico)

RENAMI – Rede de Nanotecnologia Molecular e de Interfaces

UnB – Universidade de Brasília

USP – Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Molécula de Fulereo C_{60} com 1 átomo em sua cavidade.	4
Figura 2 - Ventosas da Pata da Lagartixa.....	5
Figura 3 - Nanotubo de Carbono.....	7
Figura 4 - Imagem obtida por MEV de nanotubos de carbono produzidos na queima do bagaço da cana.	8
Figura 5 - Emissão de luminescência pelas soluções de "Quantum Dots" de CdSe/ZnS com o aumento das partículas de 2 a 6 nm da esquerda para direita.....	8
Figura 6 - Pontes entre os compostos hidratados do cimento e os nanotubos de carbono em uma microestrutura de concreto.	9
Figura 7 - Nanochips no palito de fósforo.....	10
Figura 8 - Elétron e seu spin.	20
Figura 9 - (a) Alinhamento paralelo dos portadores de spins em um material ferromagnético; (b) Alinhamento antiparalelo no material antiferromagnético.	23
Figura 10 - Nanopartícula magnética exposta a um ímã.....	25
Figura 11 - O método sol-gel e seus produtos.	28
Figura 12 - Representação de uma microemulsão reversa.....	29
Figura 13 - Imagens por MEV de nanopartículas de magnetita.....	30
Figura 14 - Ilustração de vetores, em azul, na entrega do fármaco em um local específico.....	32

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1- Comparação dos Tamanhos de Entidades	5
Quadro 1 - Marcos institucionais do desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil.....	14
Tabela 2 - Empresas apoiadas via Subvenção Econômica 2007/2008.....	16

RESUMO

NANOPARTÍCULA MAGNÉTICA E SUA APLICAÇÃO COMO VETOR DE FÁRMACOS

DUARTE, I. D. D.; PEDROSO, E. F.

A presente revisão bibliográfica abrange a elucidação sobre os compostos nanomagnéticos e sua aplicação como vetor de fármacos. Essa aplicação no domínio da nanotecnologia, onde há recentes e intensos trabalhos, busca reduzir os efeitos colaterais do fármaco. A maioria dos efeitos colaterais de um fármaco está relacionada à presença e ação do princípio ativo em locais do organismo ao qual ele não deveria estar contido. Assim o direcionamento desses princípios ativos do fármaco para região afetada, por câncer, microorganismos, inflamações causadas por impacto e outros agentes, irá reduzir ou eliminar os efeitos colaterais de um medicamento. O princípio ao qual gerou a motivação para o trabalho é o direcionamento do fármaco por nanopartículas de magnetita através do magnetismo e aumento de investimentos e lucros na área da nanotecnologia. Desta forma essas nanopartículas chamadas de transportadores, carreadores ou vetores de fármacos; são direcionadas para a área que necessita da sua atuação por meio da aplicação de um campo magnético externo.

Palavras-chave: nanotecnologia, vetor de fármaco, magnetismo.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1	Nanotecnologia e Nanociência: uma nova evolução	4
2.1.1	Métodos de Produção da Nanotecnologia	11
2.1.2	Iniciativas Brasileiras em Nanotecnologia	12
2.1.3	Mercado da Nanotecnologia.....	18
2.1.3.1	<i>Na área da saúde</i>	<i>19</i>
2.2	Magnetismo e seu Comportamento nos Materiais	20
2.3	Nanopartículas Magnéticas	25
2.3.1	Síntese de Nanopartículas	27
2.3.1.1	<i>Método sol-gel hidrolítico.....</i>	<i>27</i>
2.3.1.2	<i>Método de microemulsão.....</i>	<i>29</i>
2.3.1.3	<i>Método de precipitação</i>	<i>30</i>
2.3.1.4	<i>Métodos não convencionais de síntese</i>	<i>31</i>
2.3.2	Nanopartículas como Vetores de Fármacos	32
2.3.3	Toxicidade das Nanopartículas	35
3	CONCLUSÕES.....	36
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da nanotecnologia e a nanociência têm se mostrado de maneira concreta e crescente. Causa da busca incessante de novas soluções para problemas antigos, fazendo com que a nanotecnologia seja utilizada como uma ferramenta viável. Suas aplicações abrangem as áreas desde a agricultura, a saúde e engenharia civil até a aeroespacial. Essas inúmeras formas de aplicações e novas formas ainda a serem criadas fazem com que esse ramo da ciência tenha perspectiva de ser um dos mais importantes da ciência.

Dentre as áreas de atuação desse novo ramo da ciência, está a área da saúde. Esta área tem um papel fundamental em qualquer país no mundo, estando também relacionada ao desenvolvimento social e econômico de um país. Assim, nessa área estratégica tem-se estudado a aplicação da nanotecnologia como, por exemplo, em sistemas para liberação de drogas ("*Drugs Delivery*"), que utiliza como transportadores ou vetores os lipossomas, as zeólitas, nanocápsulas, dendrímeros, nanoesferas, nanopartículas magnéticas, atapulgitas (argila) entre outras. Nessa abordagem estuda-se a biocompatibilidade do material, pois ele tem que ser inerte a reações do organismo; a velocidade de liberação do fármaco, em alguns casos busca-se manter a concentração no fármaco na corrente sanguínea; forma de liberação, por ultra-som, luz, degradação e etc; eficiência do direcionamento, por campo magnético, anticorpo e outros. Para se ter uma idéia melhor, a seguir são expostos alguns exemplos mais específicos de aplicações desenvolvidas na UnB no Brasil nesta área da saúde. Para o combate do câncer de pele foi desenvolvido um creme de nanoemulsões transportadoras de quimioterápicos. A lesão é coberta por um filme plástico durante três horas e em seguida é incidida uma luz oriunda de um LED durante dez minutos, que ativa a liberação dos quimioterápicos responsáveis pela morte das células neoplásicas ou tumorais. O que chama a atenção é que essa técnica tem um custo muito menor e apresenta maior eficiência se comparada com o creme importado disponível no mercado por aproximadamente R\$ 1000 um tubo com cinco

gramas. Mostrando como a tecnologia nacional pode ser importante e eficiente a um preço mais acessível para os países em desenvolvimento, como o Brasil. Existe também um estudo de onde nanopartículas são fixadas em anticorpos chamados de anti-CEA. Esse anticorpo reconhece proteínas que se expressa preferencialmente em células tumorais, dessa forma direciona a nanopartícula com quimioterápicos ao local do tumor, mantendo uma grande concentração das nanopartículas no tumor por no mínimo 24 horas. Outro exemplo de aplicação foi um vetor de nanocápsulas magnéticas preenchidas por um fármaco para o combate do câncer de mama, onde se utiliza um campo magnético para a orientação do ataque as células tumorais. Para aumentar a eficiência dessa técnica foi associado o efeito da magnetohipertermia, que gera o aquecimento da região onde estão as nanocápsulas magnéticas devido a variação do campo externo. Esse aquecimento é entorno de 42 °C, e afeta diretamente as células tumorais que são mais sensíveis do que as células saudáveis. Por consequência essa técnica proporcionou uma redução de até 70% no volume de tumores de mama em 21 dias, sem nenhum efeito negativo nas células saudáveis.

Esses três exemplos específicos tem a previsão de chegar ao mercado em torno de 5 a 10 anos, pelo fato de um novo medicamento precisar de várias fases de testes. Verifica-se a toxicidade do medicamento em animais, depois checa-se esse mesmo efeito em humanos. Quando comprovada a eficácia, caso haja uma empresa interessada é necessário verificar se a produção em larga escala é viável. A partir daí é possível obter um registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e continuar para o teste no mercado, quando o medicamento é acompanhado para garantir se seus efeitos continuam. Ao se tratar de nanotecnologia, é necessário manter um alto nível de segurança, pois há muitas substâncias que alteram o comportamento e tornam tóxicas em escala nanométrica. Atualmente, nenhuma terapia contra o câncer com uso de nanopartículas está disponível nos consultórios e hospitais brasileiros. O Japão e a Alemanha são dos poucos países que já aplicam essa tecnologia nos pacientes, visto que

muitos outros apresentam leis e grande distância entre a universidade e o setor produtivo que retarda a aplicação do conhecimento.

Assim esta revisão tem o intuito de abordar principalmente a nanopátícula magnética e sua aplicação na estratégica área da saúde, como vetor de fármacos, que por causa dessa orientação magnética o medicamento apresentará menor efeito colateral que os métodos terapêuticos comumente utilizados. Desta maneira busca-se estudar e compreender o que está envolvido na nanotecnologia empregada, como conceitos, métodos de sínteses, aplicações, mercado e toxicidade.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Nanotecnologia e Nanociência: uma nova evolução

Em um tempo de muitas mudanças, nossa geração tem presenciado o crescimento de uma nova ciência. A nanociência se refere ao estudo de fenômenos em uma escala muito pequena e suas aplicações que foram denominadas de nanotecnologias, geram expectativas de profundas mudanças no bem-estar das pessoas e nas teorias científicas. Essa ciência envolve a compreensão e o controle das estruturas e moléculas que contenham pelo menos uma dimensão com tamanho entre 100 a 1 nm (USKOKOVIC, 2008). O prefixo destes termos, o "nano", se refere a uma unidade de medida que é chamada de nanômetro. O nanômetro de sigla: "nm", tem um fator de grandeza equivalente a 10^{-9} ou um bilionésimo do metro, um valor várias vezes menor do que é possível observar com o olho humano e com o microscópio óptico. Segundo Cooper (1999), o olho humano apresenta uma resolução de aproximadamente 0,1 mm ou 100000 nm, ou seja, se há dois pontos com a distância entre eles menor que 0,1 mm, teremos a impressão de haver apenas um ponto. Já o microscópio óptico, que utiliza a luz e lentes, apresenta uma resolução 500 vezes maior quando comparado ao olho, cerca de 200 nm. Nessa escala nanométrica, que é comparada na Tabela 1, 1 nm é aproximadamente o tamanho de 10 átomos de hidrogênio enfileirados, o comprimento de onda do raio X e o diâmetro da cavidade do fulereno de fórmula C_{60} (**Erro! Fonte de**

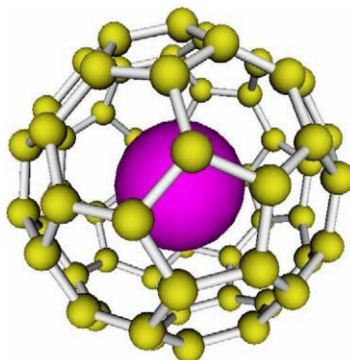


Figura 1 - Molécula de Fulereno C_{60} com 1 átomo em sua cavidade. Fonte: BIRI et al. (2002).

referência não encontrada.)

Desta forma se pode ter uma idéia de quão pequeno são os valores desta escala e talvez imaginar quantas coisas podem ser feitas com um tamanho reduzido e com uma riqueza imensa de detalhes.

Tabela 1- Comparação dos Tamanhos de Entidades

Entidades	Tamanho	Entidades	Tamanho
Bactérias	1000-10000 nm	Proteínas	5-50 nm
Células Brancas	10000 nm	DNA	Ø=2 nm
Vírus	75 -100 nm	Fulereno (C ₆₀)	1 nm
Nanopartículas	1-100 nm	Átomo de H	0,1 nm

Fonte: LQES (2012) modificado.

Partículas de tamanhos nanométricos e seus efeitos podem ser observadas na natureza. Como por exemplo, o “efeito arco-íris” (iridescência) nas bolhas de sabão, nas penas de um pavão ou das asas de uma borboleta. Esses fatos acontecem por causa de estruturas em escala nanométrica ou nanoestruturadas, que interagem com a luz e refletem cores diferentes de acordo com o ângulo da iluminação ou o ângulo em que é observado. Outras situações encontradas na natureza são a super-hidrofobicidade das folhas causado por nanoestruturas e o efeito das nanoventosas das patas de uma lagartixa, ilustradas na Figura 2, que permitem a adesão por meio das forças de Wan der Walls em diversas superfícies (ALVES, 2010).



Figura 2 - Ventosas da Pata da Lagartixa.
Fonte: ABDI (2010a).

Já a presença da nanotecnologia e o homem, é bastante antiga. Apesar de não ter a consciência disso ele a aplicava em diversas situações. Uma delas é na produção dos vitrais de igrejas com diferentes cores na idade média a partir de uma mistura de vidro e nanopartículas principalmente de ouro, ferro e cobre. Outros exemplos de nanotecnologia na antiguidade são a produção de tinta nanquim com nanopartículas de carvão em solução aquosa e a “Taça de *Lycurgus*” do século IV, que de acordo com a iluminação, as nanopartículas de ouro e prata geram a cor verde ou vermelha (FERREIRA, 2009).

Embora a nanotecnologia exista na natureza a milhares de anos, o termo foi criado pelo japonês Norio Taniguchi em 1957, quando este falava de níveis de tolerância de máquinas. Porém, a idéia de nanotecnologia sendo um possível marco para o início dessa nova evolução, é a partir de 29 de dezembro de 1959 no Instituto de Tecnologia da Califórnia (CalTech). Onde o físico Richard Feynman sugeriu a manipulação e montagem átomo a átomo de objetos em uma escala nanométrica e afirmou haver muitos espaços nas substâncias com a frase: “There’s plenty of room at the bottom”. Ele também chamou a atenção para o fato de que em escalas menores ocorrem fenômenos regidos por diferentes leis e que isso dá origem às novas possibilidades. A partir daí, aconteceram vários casos que contribuíram para esta evolução deixar-se de ser uma ficção, alguns desses são: em 1981 Gerd Binnig e Heinrich Rohrer criaram o microscópio de tunelamento que é uma importante ferramenta que gera imagens eletrônicas de átomos individuais; em 1981 a popularização da nanotecnologia com a publicação do livro “Engines or Creation” por Eric Drexler; em 1989 o físico Donald Eigler escreveu em uma superfície de níquel o nome de uma grande empresa do ramo da informática com átomos de xenônio; e por fim a descoberta, por Sumio Iijima em 1991, de estruturas cilíndricas resistentes formadas somente de átomos de carbonos, ilustrada na Figura 3, que foi então chamadas de nanotubos de carbono. Tais descobertas criaram um clima de que a nanotecnologia proporcionaria uma nova revolução científica, desencadeando no ano 2000 um

investimento de 495 milhões de dólares pelo governo de Clinton no EUA (ALVES, 2010).

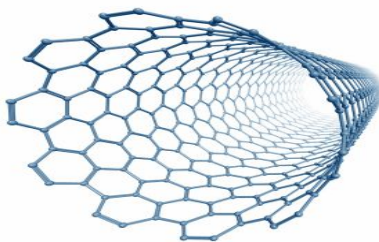


Figura 3 - Nanotubo de Carbono.
Fonte: SENGE (2013).

Assim a nanotecnologia e a nanociência representam um novo patamar de conhecimento, por isso vários países criaram programas para incentivo e financiamento que ultrapassam a marca de 5 bilhões de dólares anualmente para esta, que gera e criará mais impactos científicos e econômicos por todo o planeta.

Com relação à produção científica no mundo nessa temática, para se ter uma idéia da evolução, houve um crescimento de mais de 370 mil artigos publicados de 1994 até 2006, sendo 27% de contribuição do EUA, segundo a Science-Metrix (2008). Já as patentes com os termos com "nano" na área da saúde pularam de 111 em 1993, para 1975 em 2003 e 10519 em 2012, de acordo com Guterres et al. (2012).

Não se pode esquecer do desenvolvimento sustentável com relação às prioridades específica para cada país, em especial para com os países em desenvolvimento. De acordo com Toma (2005) as áreas de aplicação da nanotecnologia que apresentam um alto valor de importância são:

- 1) Energia: células fotovoltaicas e fotoeletro-químicas, dispositivos orgânicos emissores de luz (OLEDs), nanomateriais catalizadores, células a combustível e armazenadores de hidrogênio, malhas de nanotubos de carbono em células solares (Figura 4).

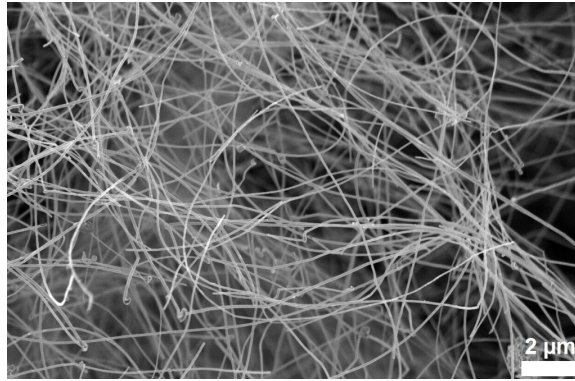


Figura 4 - Imagem obtida por MEV de nanotubos de carbono produzidos na queima do bagaço da cana.

Fonte: USP (2013).

- 2) Agricultura: nanopartículas magnéticas para combater a contaminação do solo, nanossensores para monitoração do solo e das plantas, zeólitas nanoporosas e nanocápsulas para liberação controlada de água, fertilizantes e defensivos agrícolas.
- 3) Tratamento de água: nanomembranas para a purificação da água, dessanilização e desintoxicação; nanopartículas de TiO_2 para a degradação catalítica de poluentes, nanossensores para agente patogênicos e contaminantes, polímero nanoestruturado e argilas para a purificação de água e nanopartículas magnéticas para o tratamento de água.
- 4) Mapeamento e diagnóstico de doenças: nanossensores, nanopartículas magnéticas e "quantum-dots" (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) para diagnóstico clínico; nanofios e nanofitas; complexo dendrímero-anticorpo para diagnóstico de HIV e câncer; nanopartículas como contrastes para imagens computadorizada.



Figura 5 - Emissão de luminescência pelas soluções de "Quantum Dots" de CdSe/ZnS com o aumento das partículas de 2 a 6 nm da esquerda para direita.

Fonte: TOMCZAK et al. (2009).

- 5) Sistemas para liberação de drogas: nanocápsulas, lipossomos, dendrímeros, nanoesferas, nanopartículas magnéticas, atapulgitas (argila) para a liberação lenta e controlada de drogas.
- 6) Armazenamento e processamento de alimentos: nanocompósito para embalagens; nanoemulssões antibacterianas para descontaminação de alimentos, equipamentos e embalagens; biossensores para monitoração da qualidade de alimentos.
- 7) Controle e remediação dos efeitos da poluição do ar: vidros auto-limpantes baseados em nanopartículas de TiO_2 ; nanossensores para detecção de agentes tóxicos e vazamentos; nanodispositivos para separação de gases; nanocatalisadores mais eficientes e baratos para a conversão catalítica em escapamentos automotivos.
- 8) Construção: nanoestruturas moleculares para reforço do concreto (Figura 6) e asfalto; nanomateriais para barateamento e durabilidade de construções, resistentes ao calor e bloqueadores de ultravioleta e infravermelho; superfícies e coberturas auto-limpantes ou bioativas.

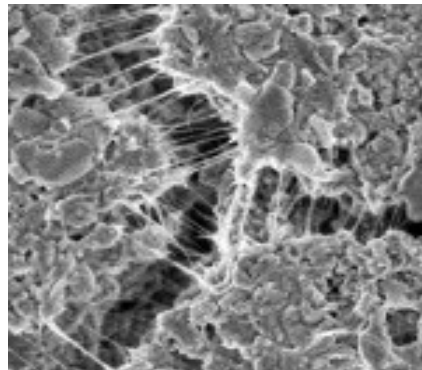


Figura 6 - Pontes entre os compostos hidratados do cimento e os nanotubos de carbono em uma microestrutura de concreto.

Fonte: SANTOS (2011).

- 9) Monitoração da saúde: sensores para colesterol, glucose, CO_2 e para monitoração homeostática *in situ*.

Essas sugestões de setores de aplicação mostram como é vasta e abrangente a utilização da nanotecnologia, elucidando assim a sua importância como área multidisciplinar de estudo. Portanto químicos, biólogos, físicos,

engenheiros e especialistas devem trabalhar em conjunto a fim de utilizar, desenvolver e compreender as propriedades dos nanossistemas.

Ainda que sejam esperadas diversas mudanças, atualmente a nanotecnologia já apresenta várias realidades que foram oriundas dos seus estudos, como por exemplo, um sensor desenvolvido pela EMBRAPA para avaliar a qualidade de bebidas; um nanocompósito de polietileno da Braskem mais resistente ao calor e mais impermeável; um nanomaterial desenvolvido pelo INCTMN de óxido de titânio e partículas de prata que deixa os secadores de cabelos muito mais higiênicos; um reservatório de água de bebedouro com nanocomposto de sulfato de titânio desenvolvido pela também brasileira Nanox Tecnologia; um creme anti-rugas com nanocápsulas para favorecer a absorção e estabilidade do produto; uma raquete de tênis com nanotubos de carbono; um tecido a prova de líquidos, tintas e dobras devido às nanopartículas aderidas ao algodão; curativos com nanopartículas de prata para esterilização e adesão; creme dental com nanocomposto de hidroxiapatita; protetor solar com nanoemulsão, nanocompostos em para-choques e tintas automotivas; nanochips (Figura 7), nanopartículas de silicato de alumínio em coberturas plásticas resistentes a arranhões e etc (ABDI, 2010b).

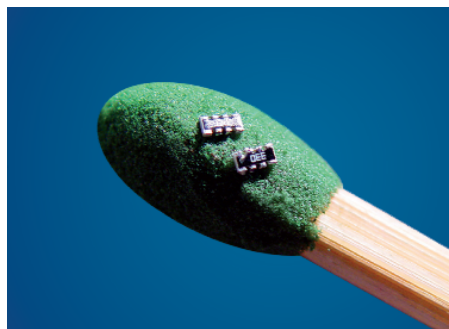


Figura 7 - Nanochips no palito de fósforo.
Fonte: ABDI (2010b).

2.1.1 Métodos de Produção da Nanotecnologia

Basicamente existem duas formas ou métodos para se produzir um composto nanométrico: "botton-up" (de baixo para cima) ou "top-down" (de cima para baixo). No "top-down", inicia-se de escalas maiores ou macroscópicas para chegar à escala nanométrica. É como um trabalho de um escultor partindo de um material volumoso e o transformando em uma arte de tamanho reduzido, só que em escala nanométrica. Porém este método necessita de equipamentos capazes de produzir as nanoestruturas (nanopartículas, nanocamadas, nanofios, nanotubos e etc.) através da porção maior do material, como é o caso da produção de nanotubos de carbono que se utiliza do arco elétrico em eletrodos de grafite, e a confecção de nanochips a partir da litografia, ou gravação por luz, em laminas de silício. Agora para o método de "botton-up", parte-se do entendimento e controle do comportamento quântico intramolecular de moléculas especificamente desenhadas e sintetizadas. Desta forma inicia-se de estruturas menores, atômicas e/ou moleculares individuais, para criar um sistema interconectado. Este processo funciona como blocos construtores que se auto-organizam de forma a se encaixarem uns ao outros para formar uma estrutura de maior estabilidade e tamanho. Em geral os processos de "top-down" são realizados em sistemas secos, enquanto que os "botton-up" são realizados em meio aquoso ou solvente orgânico. Os químicos e biólogos utilizam mais os processos do "botton-up", já os engenheiros e físicos preferem os processos do "top-down" (ALVES, 2010). Essas modificações de estruturas em profundidades de 1-100nm podem levar a significantes mudanças nas propriedades físicas e químicas do material, por exemplo, corrosão, fricção e reatividade, que tem maiores aplicações industriais. (MELO, 2004).

2.1.2 Iniciativas Brasileiras em Nanotecnologia

As insistentes buscas por novos conhecimentos e a necessidade de dominar novas tecnologias, que são fundamentais para enfrentar a acirrada competição num mercado globalizado, estão rapidamente direcionando a humanidade para a próxima revolução tecnológica. Espera-se que esta deve se basear no domínio dos materiais em escala "nano". É nessa faixa que aparecem as propriedades dos materiais que eventualmente serão exploradas no desenvolvimento de tecnologias inovadoras. Nesse contexto estão sendo preparados diversos tipos de nanomateriais como nanopartículas, nanoligas, materiais nanoestruturados, nanofios, nanocompósitos (polímero e nanopartículas), nanotubos e etc. Estes devem provocar um grande impacto científico e tecnológico, principalmente tendo em vista suas excepcionais propriedades ópticas, magnéticas, mecânicas, elétricas e de transporte. Por exemplo, os nanotubos de carbono que apresentam excepcionais propriedades elétricas e mecânicas, abrindo novas possibilidades de aplicações nas mais diversas áreas de pesquisa e desenvolvimento da atualidade (ARAKI, 2007). Uma questão ainda complicada para o caso específico do desenvolvimento da nanotecnologia é a abordagem multidisciplinar que também deve ser estendida às empresas, e não apenas para o setor acadêmico. Nesse problema, deve ser adicionado o fator custo e a falta de recursos humanos para desenvolver a nanotecnologia. O fator custo é especialmente preocupante, pois laboratórios de qualidade em nanotecnologia exigem vários milhões de reais em insumos, equipamentos sofisticados e instalações. Isso chama a atenção para a necessidade de novos modelos organizacional de pesquisa, a fim de evitar que a alta tecnologia acabe se concentrando em empresas e instituições de maior porte, levando à exclusão das pequenas empresas, justamente onde o potencial de inovação tende a ser mais acentuado (TOMA, 2005). Na esfera acadêmica, uma forma interessante de lidar com esse problema surgiu naturalmente com duas propostas criadas pelo governo brasileiro, em 2001, através dos programas de Redes Cooperativas de nanotecnologia e dos Institutos do Milênio, estes últimos com os mais

diferentes focos de interesse (GOMES, 2004). As quatro Redes Cooperativas de nanotecnologia envolveram grande número de Universidades e Institutos de Pesquisa, com mais de 300 doutores e 600 pós-graduandos, atuando em nanotecnologia molecular e interfaces (Renami); materiais nanoestruturados e nanodispositivos semicondutores (Nanosemimat); nanobiotecnologia (Nanobiotec) e nanoestruturados (Nanomat). A inserção de grupos emergentes em atividades de parceria através do estímulo ao trabalho cooperativo é a principal e fundamental ação do governo para expandir a ciência e reduzir a sua concentração pontual. O caráter dinâmico introduzido em várias dessas redes proporcionou a expansão quantitativa e qualitativa do número de trabalhos, a um custo razoavelmente baixo em termos de recursos de investimento (TOMA, 2005).

O Brasil que investe moderadas quantias teve iniciativa muito recente, se comparado aos países desenvolvidos da União Européia, o Japão e EUA; que já investiam recursos públicos em programas de fomento a nanociência e nanotecnologia desde 1997 (RAMOS et al. 2008). Uma das primeiras iniciativas é datada no final do ano de 2000, com um projeto coordenado tendo em vista o desenvolvimento de um programa nacional balanceado, que pudesse não apenas estimular as contribuições de cientistas brasileiros para o avanço científico da área, mas também induzir os desenvolvimentos tecnológicos domésticos correspondentes e a transferência dos benefícios decorrentes para a sociedade. Essa iniciativa contou com o governo brasileiro, através do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e de sua principal agência de fomento, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (GOMES, 2004). Assim iniciou a disseminação de conceitos da nanotecnologia e nanociência para toda extensão do Brasil. No Quadro 1 são expostos alguns acontecimentos institucionais até 2010 do desenvolvimento da nanotecnologia no país.

Quadro 1 - Marcos institucionais do desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil.

Ano	Acontecimentos
2000	Reunião inaugural do CNPq/MCT sobre o desenvolvimento futuro da nanociência e nanotecnologia no país.
2001	Criadas quatro redes de Nanotecnologia CNPq/MCT (Nanobiotec, Nanomat, Renami e Nanosemimat) e apoiados quatro Institutos do Milênio na área.
2003	Criado o Grupo de Trabalho de nanotecnologia para elaboração do Programa de Nanotecnologia.
2003	Criada a Coordenação-Geral de Políticas e Programas de Nanotecnologia. Atualmente Coordenação de Micro e Nanotecnologias.
2004	Início do Programa Desenvolvimento da Nanociência e Nanotecnologia - PPA 2004-2007.
2004	Criado do GT para estudo sobre a implantação do Laboratório Nacional de Micro e Nanotecnologia.
2004	Criada a Ação Transversal de Nanotecnologia nos Fundos Setoriais.
2004	Instituída a Rede BrasilNano e seu Comitê Diretor.
2005	Lançado o Programa Nacional de Nanotecnologia (PNN).
2005	Selecionadas 10 Redes Nacionais de Nanotecnologia , com atuação para o período 2006-2009.
2006	Assinado o Protocolo de Intenções entre Brasil e Argentina criando o Centro Brasileiro-Argentino de Nanotecnologia (CBAN).
2007	Lançamento do Plano de Ação em CT&I (PACTI), cujas ações são executadas de forma articulada e coordenada por diversos ministérios, tendo à frente o Ministério da Ciência e Tecnologia.
2008	Inauguração do Centro de Nanociência e Nanotecnologia Cesar Lattes , construído no campus do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS).
2008	Lançamento pelo Governo Federal da Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP). Integra a PDP ao Programa Mobilizador em nanotecnologia, cuja gestão está a cargo do MCT.
2009	Apoio à interações entre grupos e redes de pesquisa e a Petrobrás nas questões relacionadas com P&D em nanotecnologia.
2010	Inauguração do Centro de Caracterização em Nanotecnologia (Cenano) do Instituto Nacional de Tecnologia (INT/MCT); propostas para a incubação de empresas de nanotecnologia; seleção de gestor de fundo de investimento em empresa emergente (capital de risco) em fase de seleção.

Fonte: ABDI (2010a)

Embora o Brasil não esteja entre o EUA, Japão, Alemanha, China e Coréia do Sul que são os países que mais investem em programas e patentes em nanotecnologia segundo Galembeck et al. (2004); nos últimos anos o Brasil tem aumentado sua participação para incentivar o desenvolvimento desta área, antes em 2004 o país investiu em torno de R\$ 22 milhões, e depois com o Programa de Desenvolvimento em nanociência e nanotecnologia investiu inicialmente, modestos mas consideráveis R\$ 71 milhões no período de 2005 a 2006, como mencionado por Toma (2005). Isso possibilitou o apoio aos laboratórios regionais e seus projetos de pesquisa, a criação de bolsas para mestres e doutores, a integração entre pesquisadores e empresas, a criação de cooperação internacional, como por exemplo, o centro Brasileiro-Argentino de nanotecnologia (CBAN) criado em 2006 e acordos com a França, Chile e a China. Outros dados que também revelam a crescente preocupação com área da nanotecnologia é o grande repasse ou subvenção econômica para as empresas mostrados na Tabela 2, que chegaram a R\$ 59 milhões de 2007 a 2008. Todos esses dados geram uma idéia de quanto esta evolução tende a tomar proporções maiores e de quanto dinheiro está e estará envolvido com essa área no futuro do Brasil e do mundo.

Tabela 2 - Empresas apoiadas via Subvenção Econômica 2007/2008

Empresas	Recursos em milhões de Reais (R\$)	UF	Empresas	Recursos em milhões de Reais (R\$)	UF
Aegis Semicondutores Ltda	1,154	SP	Dentscare Ltda	0,690	SC
Angelus Indústria de Produtos Odontológicos Ltda	1,267	PR	Chron Epigen Indústria e Comércio Ltda	2,795	RJ
Braskem	6,061	BA	Dublauto Indústria e Comércio	0,500	SP
Chemyuniom Química Ltda	3,918	SP	EMS S.A.	3,001	SP
Clorovale Diamante e Indústria e Comércio Ltda	0,907	SP	Contech Produtos Biodegradáveis Ltda	1,372	SP
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	5,698	SP	Excellion Serviços Biomédicos S/A	7,265	RJ
FGM Produtos Odontológicos Ltda	0,480	SC	FK Biotecnologia S.A.	1,952	RS
Idealfarma Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda	2,070	GO	Kosmoscience Ciência e Tecnologia Cosmética Ltda	0,532	SP
Indústrias Químicas Taubaté Ltda S.A	0,473	SP	Magnesita S/A	2,024	MG
Innovatech Medical Ltda	0,521	SP	Nanocore Biotecnologia Ltda	1,351	SP
Internacional Científica Ltda	2,000	SP	Nanox Tecnologia S.A	1,416	SP
Itajara Minérios Ltda	0,300	PR	Scitech Produtos Médicos Ltda	4,334	GO
Leviale Indústria Cosmética Ltda	0,960	GO	Steviafarma Industrial S/A	0,836	PR
Magmatec – Tecnologia em materiais magnéticos	1,571	RS	Vigodent S/A Indústria e Comércio	0,972	RJ
Suzano Petroquímica S. A	2,267	SP	WSGB Laboratório Ltda	0,894	RJ
Total de Empresas apoiadas = 30			Total de investimento = R\$ 59.579.450,00		

Fonte: MCTI (2012) modificado.

De acordo com o sítio eletrônico do Portal Brasil (2012), o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) deverá investir, no período de 2013-2015, R\$ 110 milhões no setor de nanotecnologia. Deste valor, R\$ 30 milhões serão destinados à subvenção econômica para inovação nas empresas por meio da Agência Brasileira da Inovação (Finep/MCTI). Já os R\$ 80 milhões, serão repassados as áreas específicas de interesse do governo federal e da Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (Encti), sendo utilizados principalmente no apoio a laboratórios das unidades de pesquisa do MCTI e para departamentos de pesquisa de universidades que integram o Sistema Nacional de Laboratórios em nanotecnologia.

Além do aumento nos investimentos, a evolução no treinamento de mão-de-obra qualificada no Brasil também é significativa. Em 2006, segundo plataforma Lattes-CNPq (CNPq, 2011), havia 1170 pesquisadores em nanotecnologia em áreas diversas; em 2008 o número alcançou 1275; em 2009 atingiu 1631; e em julho de 2010 já ultrapassava o valor de 1881 pesquisadores. Esses valores se elevam assim como os de números de grupos de pesquisa relacionados com a nanotecnologia, em especial no período de 2006 a 2008, devido aos resultados das políticas de incentivo para essa área. Anteriormente havia o predomínio de grupos de química, física e engenharia de materiais, mas a partir de 2007, proliferam grupos na área de farmácia, agronomia, odontologia e alimentos, evidenciando mais a pluralidade de setores envolvidos com a nanotecnologia (SEREIA, 2011). Portanto o Brasil tem avançado no que se refere a publicações científicas, tendo novas e boas perspectivas de desenvolvimento tecnológico também devido aos efeitos que virão do programa Ciência sem Fronteiras e do início da incorporação dos conhecimentos da nanotecnologia por parte das empresas.

2.1.3 Mercado da Nanotecnologia

De acordo com Alves (2010), em 2007 o mercado global faturou em torno de 146 bilhões de dólares, sendo US\$ 59 bilhões no EUA e US\$ 47 bilhões na Europa. Para os outros anos, há diversas previsões para o mercado global da nanotecnologia envolvendo a comercialização e a produção de produtos e equipamentos. Nelas o valor médio, considerando os valores totais do produto com nanotecnologia, aproxima-se de um trilhão de dólares para o ano de 2015, com a formação de mais de 400 mil postos de trabalhos diretos.

O mercado está em expansão e as aplicações da nanotecnologia sinalizam lucros elevados e uma ampla gama de aplicação, como por exemplo: eletrônicos com US\$ 250 bilhões em 2010; equipamentos e ferramentas com US\$ 2,7 bilhões em 2010; tecidos nanoestruturados com US\$ 115 bilhões em 2012 e materiais com US\$ 35 bilhões em 2020 (SEREIA, 2011).

Assim cada vez mais ocorre o interesse de corporações, governos, empresas e pesquisadores acadêmicos pelas oportunidades que a nanotecnologia trás. No Brasil, em 2004, as empresas de maior número de depósito de patentes em nanotecnologia estavam a L’Oreal com 19 patentes (9 em nanopigmentos, 8 em nanoemulsões e 2 em nanocápsulas); a Procter & Gamble com 11 patentes; a Rhodia Chimie com 9 patentes; a Dow Chemical com 7 patentes e a Bayer com 6 patentes (GALEMBECK et al., 2005). Essas patentes, com números em elevação, mostram a preocupação com a proteção do mercado de nanotecnologia no Brasil e a presença de empresas do ramo de cosméticos, de química e de fármacos.

Esse crescimento de valores no mercado não provém da produção de nanomateriais básicos, mas sim da principal parcela que tem origem de segmentos, como o de semicondutores e farmacêuticos, de transformar nanomateriais básicos em produtos com valor agregado alto (ABDI, 2010b).

2.1.3.1 Na área da saúde

A indústria farmacêutica no Brasil, que tem uma relação direta com a saúde, apresentou valores significativos em 2003, produzindo cerca de US\$ 324 milhões anuais de farmoquímicos e adjuvantes farmacotécnicos, exportando US\$ 133,1 milhões. Além disso, há no país importantes produtores de medicamentos genéricos. Logo, existe uma indústria de capital nacional com presença significativa no mercado e capacidade de exportação, que poderá aproveitar imediatamente qualquer resultado concreto da pesquisa nesta área. De fato, há elementos suficientes para que uma parte importante das atividades de nanotecnologia em fármacos, desenvolvidas nos próximos anos no Brasil, priorizem as demandas já existentes na indústria ou no Ministério da Saúde (GALEMBECK et al.,2004). Nessa área farmacêutica, que atualmente tem também grande importância na produção de patentes com nanotecnologia, em 2012 estavam em andamento 117 estudos clínicos de nanomedicamentos com nanopartículas pelo mundo. O desenvolvimento da nanotecnologia nessa área tem tido como principal doença-alvo o câncer. Para se ter uma idéia dos estudos clínicos em andamento, 78 % são para o tratamento de câncer, 8 % são antibacterianos, 4 % para o tratamento de aterosclerose, 3 % para o tratamento do Diabetes e 7 % com outras doenças-alvo. Focando nos estudos envolvendo o tratamento de diversos tipos de câncer, segundo Guterres et al. (2012), 48 % dos estudos são para o tratamento do câncer de mama, 10% para o câncer de pulmão, 6 % para o câncer de pele ou melanoma, 5 % para câncer na cabeça e pescoço, 4 % no pâncreas, 3% sarcoma, 3% peritônio entre outros. Esses estudos utilizam principalmente o fármaco chamado de Paclitaxel para o combate do câncer, e as nanopartículas mais estudadas são das proteínas albumina que são proteínas presentes no plasma sanguíneo. Esse mercado de tratamento de câncer com nanomedicamentos gerou em 2009 um significativo valor de receitas, cerca de U\$ 20 bilhões e para o tratamento de doenças no sistema nervoso central cerca de U\$ 11 bilhões. De olho nesse mercado de nanomedicamentos que gerou receitas para empresas em alguns países

(EUA, Japão, Alemanha, França, Reino Unido, Itália e Espanha) em torno de U\$ 53 bilhões em 2009, U\$ 43 em 2010 e 50,1 bilhões em 2011; com previsão de crescimento anual de cerca 14,1 %, segundo a Bcc Research (2012). Ocorreu assim o incentivo para a confecção dessa revisão e consequentemente o estudo das nanopartículas para a utilização destas como um transporte mais eficiente de medicamentos.

2.2 Magnetismo e seu Comportamento nos Materiais

O magnetismo é uma característica que tem origem nas partículas elementares dos átomos. Segundo Farias et al. (2005), tanto o elétron quanto as partículas que compõem o núcleo apresentam influência sobre a característica magnética, no entanto, os elétrons que são os principais responsáveis pela característica magnética de um material. O elétron desemparelhado produz um considerável campo magnético devido a sua movimentação espacial. Esse campo magnético é oriundo da sua movimentação em torno do núcleo, o momento angular orbital, e uma movimentação rotacional em torno do seu próprio eixo, o spin ou momento angular intrínseco (Figura 8). Uma analogia para a compreensão deste fenômeno causado pelo elétron é a geração de um campo magnético, semelhante ao de um ímã, através da passagem de uma corrente elétrica por uma espira de um fio condutor. Assim pode-se observar que a contribuição desses dois movimentos dos elétrons é a responsável direta pelo magnetismo de um átomo e por consequência do material magnético.



Figura 8 - Elétron e seu spin.
Fonte: OLIVEIRA (2013).

Os ímãs ou magnetos, quando são seccionados não geram pólo individuais ou isolados, portanto não perdem a sua característica magnética. Cada uma das partes seccionadas gera um novo ímã apresentado seus pólos sul e norte em suas extremidades, independentemente do tamanho dos pedaços, haverá sempre os dois pólos magnéticos no pedaço gerado (dipolo). Dessa maneira pode-se notar que o dipolo é a unidade básica do magnetismo, sendo esta a principal diferença com os dipolos elétricos, que permite a separação dos seus pólos em carga elétrica positiva e carga elétrica negativa. (FARIAS et al.,2005).

Os dois momentos angulares, oriundos da movimentação do elétron, têm uma relação direta de proporcionalidade, de valor e de direção vetorial, com os seus respectivos momentos magnéticos (μ_{orbital} e μ_{spin}). Portanto a soma vetorial desses dois momentos magnéticos de cada elétron do átomo origina o momento magnético total ou momento magnético do átomo. O resultado dessa soma cria duas possibilidades. A primeira, específica dos materiais diamagnéticos, ocorre quando os momentos magnéticos de todos os elétrons estão orientados de tal forma que eles se cancelam mutuamente e o átomo, conseqüentemente apresenta momento magnético nulo. A segunda possibilidade acontece quando o cancelamento dos momentos magnéticos é somente parcial e o átomo ainda permanece com um certo momento magnético. Substâncias constituídas de átomos com essa características são denominadas: paramagnética, ferromagnéticas, antiferromagnéticas e ferrimagnética.

Os compostos classificados como diamagnéticos apresentam elétrons em cada orbital que deslocam de forma oposta aos outros, situação denominada de emparelhamento, por isso não apresentam externamente os pólo magnéticos de um ímã permanente. Porém ao se aplicar um campo magnético externo, os compostos diamagnéticos, de forma a se afastarem, geram um campo magnético contrário ao campo aplicado (FARIAS et al.,2005). Não obstante, os outros compostos agem de forma diferente, com isso criam-se formas de distinção entre eles.

Os compostos paramagnéticos apresentam elétrons desemparelhados, esses elétrons fazem com que o átomo apresente momento magnético total diferente de zero. Pode-se denominar os átomos que apresentam estas características como sendo "núcleos portadores de spin". Diferentemente dos diamagnéticos, esses portadores de spin interagem com a aplicação de um campo magnético externo alinhando-se com ele. Nos dois casos anteriores, essa geração de um campo magnético por todo o material através da indução externa não persiste após a retirada desse campo magnético externo. Outra propriedade semelhante entre os diamagnéticos e os paramagnéticos, é que estas são características de átomos individuais ou de complexos e não sofrem o efeito da temperatura.

Porém a temperatura interfere nos comportamentos dos materiais ferromagnéticos: que apresentam os momentos dos átomos alinhados paralelamente e têm um momento magnético total diferente de zero, de forma permanente; do ferrimagnético: que é formado por átomos, com distribuição eletrônica diferentes, alinhados antiparalelamente; e do antiferromagnético: que apresenta átomos iguais emparelhados de forma antiparalela com os átomos vizinhos.

O comportamento ferromagnético e o antiferromagnético serão evidenciado na Figura 9. Na Figura 9 a, é ilustrado o ordenamento magnético chamado de ferromagnético que apresenta um alto momento magnético total do material que o contém, pois seus portadores de spin estão acoplados ou alinhados paralelamente aos portadores de spin dos átomos vizinhos. Esse alinhamento, denominado de spins bloqueados, persiste até uma temperatura máxima ou temperatura crítica. Após essa temperatura limite ocorre a perda da magnetização permanente do ímã. Já na Figura 9 b, mostra o comportamento de um material antiferromagnético que apresentam portadores de spins acoplados de forma antiparalela aos outros átomos vizinhos, gerando um baixo ou nulo momento magnético total (ISHIRUJI , 2007). No caso do comportamento antiferromagnético também há a possibilidade, não mostrada na Figura 9, de domínios ou regiões magnéticas com o mesmo direcionamento, alinharem-se de forma

antiparalela com outros domínios magnéticos. Isso gera uma resultante do momento magnético total do material com valor nulo ou baixo.

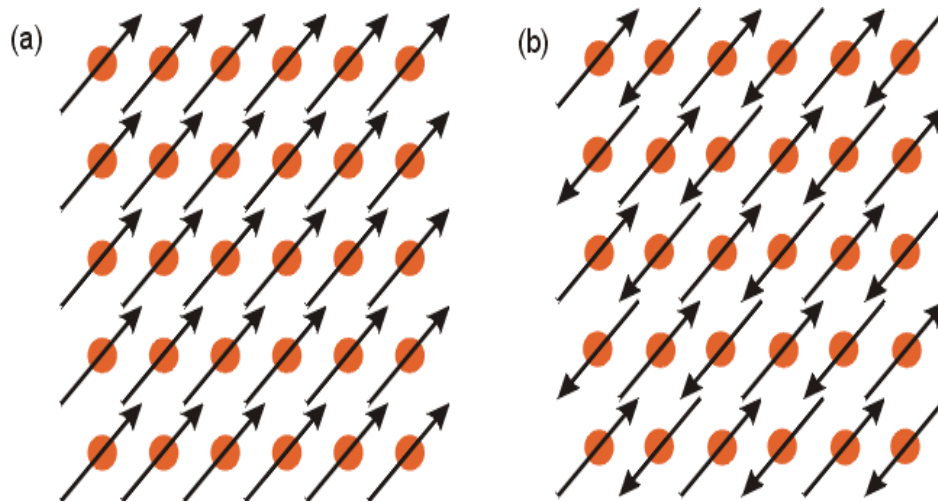


Figura 9 - (a) Alinhamento paralelo dos portadores de spins em um material ferromagnético; (b) Alinhamento antiparalelo no material antiferromagnético.

Fonte: ISHIRUJI (2007).

Logo os comportamentos: ferromagnético, antiferromagnético e ferrimagnético; dependem da interação dos spins eletrônicos de vários átomos presentes no material, o que gera um comportamento cooperativo de cada região do material que é influenciado pela temperatura (ISHIRUJI, 2007). No caso dos compostos com ferromagnetismo, por exemplo; quando em temperaturas mais altas que a temperatura crítica específica do composto, chamada de temperatura de Curie, esses compostos perderão as suas características magnéticas voltando a ser paramagnéticos, que contêm spins em orientações aleatórias gerando baixos valores de momento magnético total do material. Em compensação, em baixas temperaturas esses compostos tendem a manter seus portadores de spins alinhados paralelamente entre si, originando um elevado momento magnético total do material. Fato que retoma a sensibilidade de alguns efeitos magnéticos pela ação da temperatura.

Assim cada composto que apresentam um destes comportamentos magnético tem sua aplicação específica. Porém os comportamentos que interagem melhor com o campo externo são aqueles que têm uma

relevância maior na área da saúde. Há também um comportamento gerado nos materiais ferromagnético que é chamado de superparamagnetismo. Esse comportamento ocorre quando as partículas dos materiais ferromagnéticos apresentam um tamanho menor que 30 nm. Sua denominação refere-se a ao comportamento semelhante ao paramagnetismo, onde os portadores de spin estão orientados em direções vetoriais aleatórias, mas a soma vetorial de cada momento magnético total dos portadores de spin cria um valor maior do que o valor normalmente encontrado nos materiais paramagnéticos. Desta maneira o material nanométrico não apresentará um alto momento magnético quando o campo magnético externo for retirado, como é característico dos ferromagnéticos em macroescala, mas apresentará um comportamento magnético que consegue reagir ao campo magnético externo de forma mais eficiente que os paramagnéticos (DIEGUES, 2006). Em virtude disso os materiais superparamagnéticos são compostos nanométricos com características interessantes para a aplicação na área da saúde, principalmente porque são menos susceptíveis as formações de aglomerações entre as nanopartículas e possivelmente não geram um campo magnético que poderia interferir no marca-passo, cartões magnéticos ou em outros dispositivos.

2.3 Nanopartículas Magnéticas

As partículas nanomagnéticas, ilustrada na Figura 10, são ímãs que apresentam tamanho nanométrico, logo são nanopartículas. No caso desses nanomagnetos, é possível atribuir uma variedade de aplicações por meio de modificações químicas. Pode-se relacionar ao transporte de fármacos, intensificação de imagem em tomografia, seleção e exclusão de células e substâncias; separação de metais, óleos e toxinas da água; e a magnetohipertermia (CAMILO, 2006).



Figura 10 - Nanopartícula magnética exposta a um ímã.

Fonte: DIEGES et al. (2006).

Essas nanopartículas podem ser quimicamente modificadas ou funcionalizadas, como por exemplo, nanopartículas constituídas basicamente de um núcleo magnético envolvido por uma camada polimérica com ou sem sítios ativos e que podem ancorar metais, íons ou compostos orgânicos seletivos (AIROLDI et al., 2000). Estas partículas podem ser consideradas como materiais híbridos, orgânico-inorgânicos, de grande interesse em aplicações comerciais por causa das peculiaridades das propriedades obtidas, que não são encontradas nos materiais convencionais (CAMILO, 2006).

As nanopartículas magnéticas oferecem propriedades interessantes em relação a aplicação biotecnológica. Primeiramente elas apresentam tamanhos comparáveis a vírus, genes e proteínas; outra característica é o fato de obedecerem as leis de Coulomb sendo manipuladas por um campo magnético externo, e por fim, elas apresentam uma grande área superficial

que pode ser alterada para se ligar em agentes químicos e biológicos. Essa aplicação na área da saúde envolve o estudo das propriedades farmacológicas, físicas e químicas, de biocompatibilidade, estrutura cristalina, uniformidade granulométrica, baixa toxicidade, propriedades de adsorção, comportamento magnético, estrutura da superfície e solubilidade principalmente em água com pH neutro e salinidade fisiológica.

Segundo SAFARIK et al. (1999), para aplicações biomédicas adota-se na maioria dos casos as nanopartículas magnéticas, como a magnetita, que apresentam o comportamento superparamagnético em temperatura ambiente, sendo que neste caso o valor do momento magnético total do material se situa entre os ferromagnéticos e os paramagnéticos nesta temperatura. Assim sua aplicação é importante, pois ao se retirar o campo magnético externo o material superparamagnético não mantém sua orientação uniforme do domínio magnético, ou seja, não cria um campo magnético, o que difere dos ferromagnéticos que mantêm permanentemente seu magnetismo.

Com relação a produção dessas nanopartículas, há diversas formas de síntese tais como: microemulsão, processo sol-gel, precipitação, hidrotérmica, deposição eletroquímica, moagem mecânica ou mecanossíntese, litografia, evaporação gasosa e em cada tipo de procedimento busca-se determinar o tamanho, a forma e a uniformidade da nanopartícula (DIEGUES, 2006). O tamanho da nanopartícula tem sua importância devido à formação de regiões com a magnetização uniforme no material macroscópico, os domínios magnéticos. Nessa situação pode-se gerar um material com monodomínio, um único domínio com portadores de spins alinhados paralelamente, ou com multidomínios magnético, perdendo sua significativa característica magnética de ímã por consequência das diversas direções de cada domínio magnético. Por isso é necessário o estudo criterioso dos processos de síntese, pois estes são a chave da utilização dessa nanotecnologia.

2.3.1 Síntese de Nanopartículas

Existem diversas formas de síntese para as nanopartículas com características magnéticas com diferentes núcleos portadores de spin. Entretanto serão elucidadas algumas das sínteses utilizadas para a produção de nanopartículas de óxido de ferro. Este óxido formado de íons Fe^{+3} e Fe^{+2} e que forma materiais com o comportamento ferromagnético, mais precisamente a magnetita (Fe_3O_4), tem uma importância em pigmentos, como ativadores, fluidos magnéticos e materiais de gravação magnética além de ser um transportador por efeitos magnéticos. Há também a maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), mas este óxido embora apresente o ferromagnetismo não tem muitos estudos na área de biocompatibilidade (SOUZA, 2007). Para se determinar o método a ser utilizado é preciso conhecer quais são estes métodos e quais são os procedimentos usados em cada, a fim de selecionar o método de síntese que se adéqua melhor para com a nanopartícula.

No entanto também é necessário buscar novas rotas sintéticas flexíveis e simples, para produzir nanopartículas com quantidade, com tamanho desejado e sem agregação de partículas, buscando alcançar uma grande eficiência de síntese com alto grau de pureza para o uso destes materiais na biomedicina e outras áreas.

2.3.1.1 *Método sol-gel hidrolítico*

Este método sol-gel apresenta o conceito de uma reação em um meio líquido contendo uma suspensão coloidal ("sol"). Esta suspensão de partículas com tamanhos muito pequenos geram no meio várias partículas de forma controlada que se condensam entre si, imobilizando a fase líquida nos seus interstícios dando a origem do "gel" (CAMILO, 2006) que apresenta um aspecto de gelatina. Apesar de haver amplas aplicações através deste conceito, o processo mais comum associado ao conceito sol-gel, é o hidrolítico, onde a reação ocorre através de um precursor anidro em meio aquoso. Esse precursor formado pelo metal e um composto orgânico, por exemplo, é hidrolisado pela água para ocorrer a precipitação do

hidróxido do metal. Entretanto um metal parcialmente hidrolisado pode reagir com outras moléculas através da reação de policondensação, sendo formados assim os óxidos metálicos no gel, que são separados do meio líquido por cristalização, por calcinação ou por tratamento hidrotérmal. Desta forma deve-se ter o cuidado com alguns fatores que podem interferir no processo sol-gel, como: pH, temperatura, tipo de precursor, concentração do precursor, polaridade do solvente e etc. Normalmente para a obtenção de óxidos nanoparticulados, como por exemplo, o óxido de titânio, o óxido de estanho dopado e óxido de ferro; utiliza-se como precursor um haleto metálico ou outros sais inorgânicos que formam este sistema coloidal, ou seja, partículas sólidas com dimensões entre 10 nm – 1µm dispersas em um meio líquido para formar o gel. A formação desse gel esta relacionado com evaporação do meio ou através da redução da estabilidade da suspensão pela adição de um eletrólito como uma base, ácido ou sal metálico (MOURÃO, 2009). Algumas rotas de produção de materiais oriundas do método sol-gel são ilustradas na Figura 11.

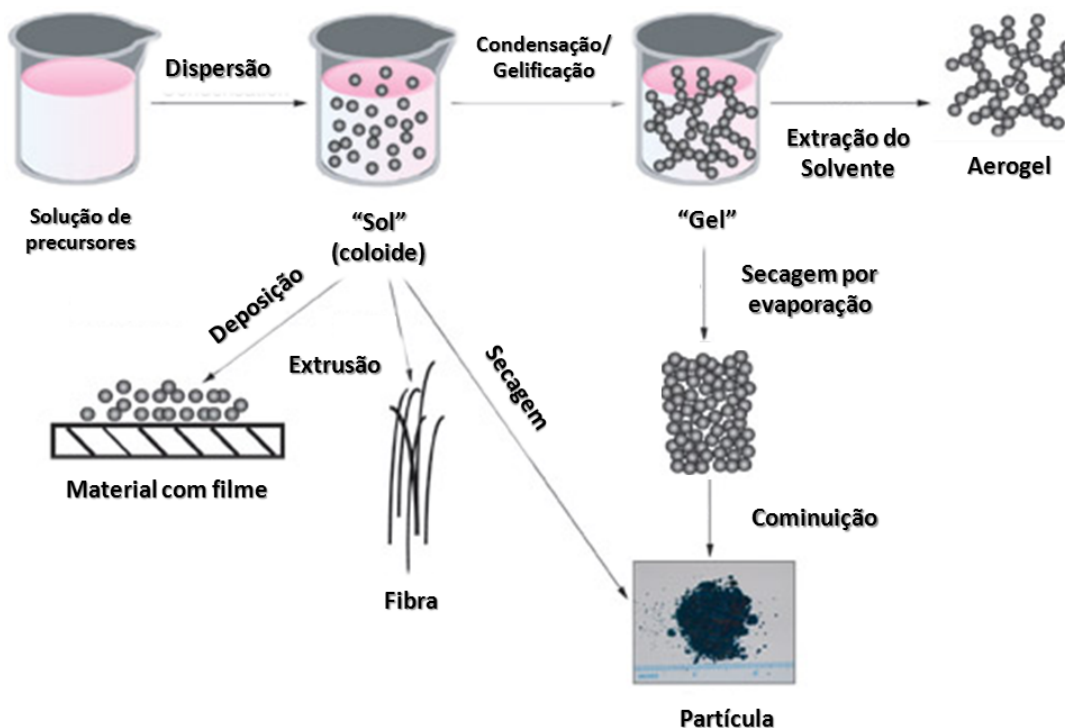
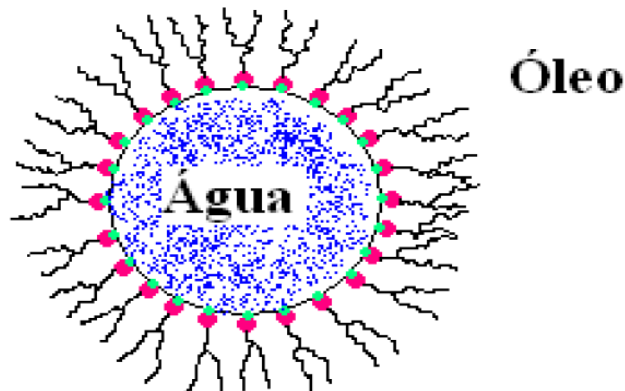


Figura 11 - O método sol-gel e seus produtos.

Fonte: RATH (2005) modificado.

2.3.1.2 Método de microemulsão

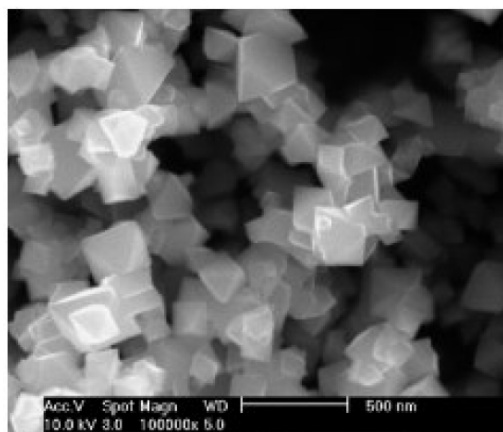
O método de microemulsão forma um sistema termodinamicamente estável entre duas fases líquidas imiscíveis, óleo e água. Sendo que a fase dispersa, ou seja, em menor quantidade, é estabilizada por surfactantes ou tensoativos, gerando gotículas nanométricas. Uma situação onde a fase aquosa está dispersa como nanogotas cercadas e/ou estabilizada por uma camada de surfactante na fase oleosa ou orgânica é mostrada na Figura 12, é chamada de microemulsão reversa. Ao associar um sal de um metal solúvel na fase aquosa da microemulsão, o metal ficará retido na microemulsão e cercado pela fase oleosa. Por meio de reações, como a precipitação ao se adicionar uma base miscível na água, tem-se uma reação dentro dessa estrutura. Desta maneira, o controle das gotas de água está diretamente relacionado com o controle do tamanho das nanopartículas do metal (VENDRAME, 2011) que serão formadas dentro da microemulsão. Para reduzir efeitos de aglomeração das microemulsões que interferem no tamanho final das partículas, alguns autores utilizam partículas de sílica.



**Figura 12 - Representação de uma microemulsão reversa.
Fonte: VENDRAME (2011).**

2.3.1.3 Método de precipitação

Este método tradicional tem como particularidade a sua simplicidade e rapidez, embora não tão eficiente. Este método é também chamado de co-precipitação devido a formação de mais de um precipitado. Um ou mais sais de um metal, por exemplo: FeCl_3 e FeCl_2 , são solubilizados em meio aquoso. Em seguida é adicionada uma base a cerca de 60 °C em agitação. Esse procedimento de alcalinização do meio gera a formação de precipitados de magnetita, mostrada na Figura 13, após a saturação do meio. Todavia existem algumas variações nesse método de co-precipitação para aumentar o rendimento da síntese. Em algumas situações é adicionado um agente redutor ou um agente oxidante de forma a manter a proporção de íons de ferro (2Fe^{+3} para 1Fe^{+2}), buscando a formação mais eficiente da magnetita após o processo de alcalinização. Essas variações no método dão origem aos nomes de oxidação-precipitação e redução-precipitação.



**Figura 13 - Imagens por MEV de nanopartículas de magnetita.
Fonte: SOUZA (2007)**

Ocorre também em alguns casos a utilização de atmosfera inerte, borbulhando nitrogênio, a fim de prevenir a formação de óxidos indesejáveis (SOUZA, 2007). O pH, a força iônica, os elementos traços (Mg, Cr, Ti e Mn) e a razão das espécies de ferro interferem diretamente no tamanho da nanopartícula e no rendimento, pois podem ocorrer a formação de intermediários indesejáveis como a goethita ($\alpha\text{-FeOOH}$), a maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) de acordo com SANTANA et al. (2008).

2.3.1.4 Métodos não convencionais de síntese

Existem outros métodos de síntese não tão comuns para nanopartículas, porém importantes para a sua citação. Um deles é, por exemplo, o método sonoquímico que o ultrassom é utilizado para irradiar precursores organometálicos ou em solução. Há também os métodos de eletrodeposição que são rotas geralmente usadas para preparação de nanocristais cobertos por óxidos. No método hidrotérmico as reações ocorrem em meio aquoso e são conduzidas em autoclaves ou reatores. Nessa situação supercrítica a água atua como um agente da reação, acelerando o processo cinético das reações de hidrólise. Também é possível citar ainda métodos que envolvem reações ou processos em estado sólido induzidas por plasmas, mecanossíntese, arcos elétricos, temperaturas elevadas, entre outros gerados através do processo de "top-down" (SCHETTINO, 2009). Por fim, outro método de síntese, é por meio da biossíntese, onde nanopartículas de óxido de ferro em cadeias são obtidas pelo citoplasma de bactérias magnetotáticas (HANNICKEL, 2011).

Esses métodos de meios físicos são processos elaborados, porém com incapacidade de controlar o tamanho das partículas em escala nanométrica e necessita de um forte uso energético. No entanto, os métodos químicos são mais simples e eficientes no controle do tamanho, composição e, muitas vezes, da forma das nanopartículas (GUPTA et al., 2005).

Dessa forma, de acordo com Vendrame (2011), 90% das publicações utilizam meios químicos para a síntese de nanopartículas magnéticas. Dentre esses métodos a co-precipitação responde por 27% dos métodos químicos utilizados e a microemulsão por 20%. Já para métodos físicos 37% são por Aerosol e 19% de deposição por fase gasosa. Nos métodos biológicos 68% são mediados por proteína e 21% mediado por bactéria.

2.3.2 Nanopartículas como Vetores de Fármacos

Como já falado anteriormente, as nanopartículas apresentam diferentes aplicações. Uma delas é como vetor de fármaco, ou seja, tem a função de transportar o fármaco até o local de interesse. A Figura 14 ilustra o transporte e a entrega de fármacos, já na superfície e internamente alocados, através de vetores. No meio científico há diversos estudos com diferentes sistemas de distribuição controlada de fármacos, entre eles, existe o vetor que é orientado por campo magnético, logo esse vetor terá que apresentar um comportamento de reação ao campo magnético aplicado externamente. Esse comportamento é uma particularidade das nanopartículas magnéticas, por isso há a importância de estudá-las, pois a partir desses estudos podem-se sintetizar com qualidade e quantidade as nanopartículas magnéticas, e selecionar os elementos mais adequados para serem utilizados na composição de materiais utilizados nessa importante área da saúde.

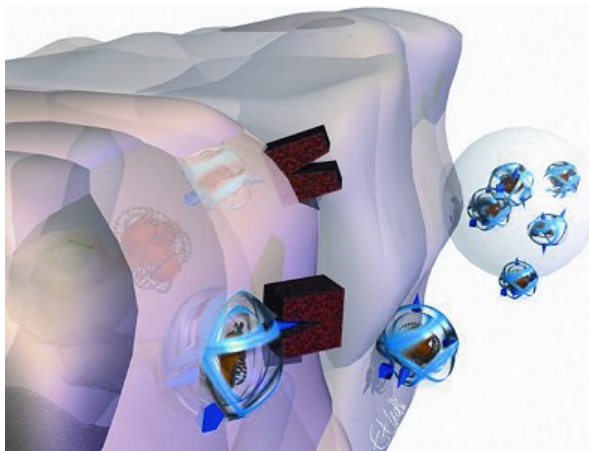


Figura 14 - Ilustração de vetores, em azul, na entrega do fármaco em um local específico.

Fonte: INANO (2013).

Os vetores de fármacos podem ser divididos em 3 gerações ou grupos principais:

- 1) Vetores de primeira geração: são sistemas caracterizados por liberarem uma substância ativa no seio do alvo visado. Neste caso é imprescindível o uso de um modo especial de administração. A este grupo pertencem as microesferas e microcápsulas empregadas para a

quimioembolização, onde estas são inseridas diretamente no tumor através de um cateter e além de levar o quimioterápico, elas são capazes de interromper o fluxo sanguíneo da arteríola que alimenta o tumor. Diferentemente das outras gerações que têm tamanhos reduzidos, este grupo apresenta dimensões maiores que 1 micrômetro ou seja 10^3 nm.

- 2) Vetores de segunda geração: são vetores que transportam as substâncias ativas até o alvo de interesse sem precisar de um modo especial de administração, ou seja, utilizam as vias comuns que são a oral ou a injeção no músculo ou veia. Neste grupo estão certos vetores coloidais tais como lipossomas, nanocápsulas, nanoesferas e nanopartículas magnéticas.
- 3) Vetores de terceira geração: são aqueles capazes de reconhecer o alvo visado. Pertencem a este grupo, por exemplo, os anticorpos monoclonais e certos vetores coloidais dirigidos por anticorpos monoclonais (PUISIEUX et al., 1988).

As nanopartículas magnéticas, que são as substâncias de interesse desse trabalho, são vetores da segunda geração. Uma das aplicações mais promissoras destas partículas é na terapia do câncer. Uma vez testada a biocompatibilidade e biodistribuição de diversos tipos de nanopartículas, estas poderão ser associadas com um medicamento ou fármaco antineoplásico e injetadas na corrente sanguínea. Desta maneira, são concentradas em um tecido específico dentro do organismo sendo o fármaco que foi transportado, liberado por atividade enzimática ou mudança nas condições fisiológicas, como o pH, temperatura, concentração ou também por efeito do campo magnético (magnetohipertermia) e incidência de radiação específica (ultravioleta e infravermelho).

Como vantagens dessas nanopartículas magnéticas em relação a outros tipos de nonocarreadores, por exemplo, micelas ou microemulsões, nanopartículas poliméricas, lipossomas e etc.; têm-se as propriedades magnéticas que permitem o monitoramento e a determinação quantitativa

de suas biodistribuição mediante técnicas não invasivas, tais como: a imagem por ressonância magnética e magnetometria.

O transporte do fármaco por essas substâncias permite direcionar o tratamento até um local específico evitando assim os efeitos colaterais associados às altas doses de fármacos utilizadas no tratamento convencional. Portanto essas partículas devem possuir superfícies com funções interativas que permitam a associação de quimioterápicos, de anticorpos como nos vetores de terceira geração ou de substâncias de identificação para o seu monitoramento. Além disso, elas devem apresentar alta saturação magnética para que no momento de aplicação do campo magnético externo ocorra um melhor direcionamento desta. Deve-se evitar também a retenção de qualquer tipo de magnetismo quando o campo magnético externo é retirado (FUENTES, 2009).

Quando essas nanopartículas magnéticas são estabilizadas com uma cobertura de superfície, aparece a oportunidade de serem dispersas em solventes, formando suspensões coloidais homogêneas sendo conhecidas como ferro-fluido ou fluidos magnéticos, os quais apresentam uma combinação única de fluidez com capacidade de interação com campos magnéticos externos.

Desta forma os fluidos magnéticos podem ser usados para conduzir dentro dos organismos, os fármacos ou substâncias químicas até os locais de interesse, empregando-se campos magnéticos externos.

Em um estudo descrito por Kumar et. al (2010), foram usadas nanopartículas magnéticas recobertas com quitosana e ligadas ao plasmídeo de DNA que expressa a proteína verde fluorescente (GFP). As partículas foram injetadas em camundongos e orientadas, por meio de um campo magnético externo, para o coração e rins. As partículas se concentraram no coração, pulmão e rins dos camundongos e a ação da GFP nesses órgãos foi monitorada. Esse trabalho demonstrou que um campo magnético externo simples é tudo que é preciso para vetorizar um fármaco para um local específico dentro do organismo. Em outro estudo conduzido e elucidado por Alexiou et. al. (2000), foram utilizadas nanopartículas magnéticas

recobertas com derivados de amido com grupos fosfatos capazes de ligar a mitoxantrona que é um quimioterápico para tratar tumores em coelhos. Em seguida utilizou-se a microscopia eletrônica de varredura (MEV) para comprovar e identificar ações das nanopartículas, as quais foram observadas no citoplasma das células tumorais (FUENTES, 2009).

Estes estudos demonstram que essas nanopartículas são fortes candidatas para a utilização no tratamento de câncer no futuro. Pode-se imaginar também essa nanotecnologia aplicada nos tratamentos de vários outros problemas de saúde, como no tratamento de inflamações, dessa forma o antiinflamatório é direcionado para o local, aumentando assim a eficiência do fármaco, o que reduz a quantidade utilizada do princípio ativo e seus efeitos colaterais em tecidos saudáveis.

2.3.3 Toxicidade das Nanopartículas

Considerando os efeitos que podem ser causados pela utilização de nanopartículas, como por exemplo, a toxicidade, a indução de estresse oxidativo ou disfunção celular. Surgiu a disciplina emergente na área de nanotoxicologia como uma ciência das nanoestruturas preocupando-se com os efeitos destas nos organismos vivos e no meio ambiente, a longo e médio prazo. Assim já existem trabalhos dedicados a potencial nanotoxicidade. Por exemplo, segundo Fuentes (2009), há um estudo com camundongos onde demonstra que um tipo de nanopartículas de cobre causa danos aos rins. Existem também estudos de biodistribuição de magnetita recoberta com dextran, ácido glucômico, ácido cítrico ou com ácido poliaspártico; visando observar sua concentração nos tecidos. Um exemplo mais detalhado de um estudo que envolve a biocompatibilidade e biodistribuição é o trabalho feito por Fuentes (2009), em seu trabalho ela cita seus testes de nanopartículas magnéticas recobertas por um estabilizante chamado de ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA). Estas foram injetadas intravenosamente em primatas não humanos da espécie *Cebus spp.* Suas análises mostraram que conforme o tempo ia passando as nanopartículas eram menos visualizadas no organismo da cobaia. As principais vias de eliminação dessas nanopartículas foram predominantemente pelo fígado e em seguida pelos

rins, sem deixar de se considerar a eliminação paralela pelas vias aéreas. Houve apenas uma leve alteração morfológica após 90 dias no tecido hepático com a possibilidade desta hepatotoxicidade ser consequência de um excesso de ferro nesse tecido e também uma redução de linfócitos, uma imunossupressão, porém dentro da faixa de referência. Esses resultados mostram a promissora aplicação da nanopartícula-DMSA na área da saúde no futuro (FUENTES, 2009). Esses e outros estudos mostram como a nanopartícula magnética aplicada como vetor de fármaco tem se aproximado cada dia mais da sua utilização na área da saúde.

Embora tenha um futuro promissor, ao se tratar de pacientes que não estão com sua saúde em perfeito estado, deve-se tomar o cuidado para que o medicamento não piore a situação do paciente ou tenha a possibilidade de gerar um risco não desejado. Dessa maneira existe a necessidade de se fazerem testes em cobaias ou tecidos vivos para que depois essa nanotecnologia seja aplicada de forma concreta, eficiente e segura no tratamento clínico dos pacientes.

3 CONCLUSÕES

Através dessa revisão pôde-se compreender melhor sobre as nanopartículas magnéticas e a sua nanotecnologia aplicada na vetorização de fármaco. Também se obteve informações sobre o mercado, conceitos, métodos de sínteses, outras aplicações e a toxicidade das nanopartículas. Notou-se a promissora utilização de nanopartículas de magnetita como vetor de fármacos. Embora haja a necessidade de novos testes de biocompatibilidade, toxicidade *in vivo* e seleção do melhor fármaco para cada situação específica, tem-se a curto e médio prazo a eminência de sua aplicação clínica. Portanto é possível esperar que a nanotecnologia traga novas possibilidades de solução de alguns problemas comuns, principalmente na área da saúde.

É importante e necessário que se invista mais em pesquisa na área da nanotecnologia no Brasil, que pesquisadores brasileiros comecem a se preocuparem com as patentes e que se diminua a distância entre a

indústria e as universidades, para que a nanotecnologia forneça benefícios sociais e desenvolvimento econômicos para o país.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Estudos prospectivos: nanotecnologia. Brasília, 2010a. 392p. Série Cadernos da indústria ABDI XX. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Paginas/estudo.aspx?f=Nanotecnologia>>. Acesso em: 10 jan. 2013.

_____. Panorama: nanotecnologia. Brasília, 2010b. 180p. Série Cadernos da indústria ABDI XIX. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Estudo/Panorama%20de%20Nanotecnologia.pdf>> Acesso em: 10 jan. 2013.

AIROLDI, C.; FARIAS, R. F. O uso de sílica gel organofuncionalizada como agente sequestrante para metais. **Química Nova**. v.23, n. 4, p. 496-503, 2000.

ALEXIOU, C.; ARNOLD, W.; KLEIN, R. J.; PARAK, F. G.; HULIN, P.; BERGEMANN, C.; ERHARDT, W.; WAGENPFEIL, S.; LUBBE, A. S. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. **Cancer Research**. v.60, p. 6641-6648, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118047>> Acesso em: 05 fev. 2013.

ALVES, O. L. Cartilha sobre Nanotecnologia. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). 2010. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Estudo/Cartilha%20nanotecnologia.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2013.

ARAKI, K. Estratégia supramolecular para a nanotecnologia. **Química Nova**. v. 30, n. 6, p. 1484-1490, 2007.

BCC RESEARCH. Nanotechnology in Medical Applications: The Global Market. Disponível em: <<http://www.bccresearch.com/report/nanotechnology-medical-applications-hlc069a.html>> Acesso em: 28 dez. 2012.

BIRI S.; VALEK A.; KENEZ L.; JANOSSY A.; KITAGAWA A. Production of multiply charged fullerene and carbon cluster beams by a 14.5 GHz ECR ion source. **Review of Scientific Instruments**. v.73, n.2, p.881-883, 2002.

CAMILO, R. L. **Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto recobertas por 3-aminopropiltreoxissilano para uso como material híbrido em nanotecnologia**. 2006. 186 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear - Materiais)- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Plataforma Lattes. 2012. Disponível em: <<http://lattes.cnpq.br>>. Acesso em: 22 de ago. 2012.

COOPER, G. M. **La Cellule: une approche moléculaire**. 1ª ed. Paris: Boeck Université, 1999.

DIEGUES, T. G.; FELINTO M. C. F. C.; CAMILO, R. L.; YAMAMURA, M.; SAPAIO, L. C. Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferrita de manganês dopadas com Eu^{3+} . CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS, 17., 2006, Foz do Iguaçu. **Anais...** Paraná: Universidade Federal do Paraná, 2006. p. 12.

FARIAS, R. N.; LIMA, L. F. C. P. **Introdução ao Magnetismo dos Materiais**. 1ª ed. São Paulo: Livraria da Física, 2005.

FERREIRA, H. S.; RANGEL, M. C. Nanotecnologia: aspectos gerais e potencial de aplicação em catálise. **Química Nova**. v. 32, n. 7, p. 1860-1870, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n7/33.pdf>>. Acesso em: 28 dez. 2012.

FUENTES, V. M. **Estudo da biodistribuição e biocompatibilidade de nanopartículas magnéticas à base de maguimita recoberta com DMSA em macacos-prego (*Cebus spp.*) juvenis mediante análise morfológica**. 2009. 90p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília.

GALEMBECK, F.; RIPPEL, M. M. Nanocompósitos poliméricos e nanofármacos: fatos, oportunidades e estratégias. **Parcerias Estratégicas**. v. 9, n. 18, p. 41-60, 2004. Disponível em: <http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/view/134>. Acesso em: 10 jan. 2013.

_____. Nanotecnologia: Estratégias Institucionais e de Empresas. **CADERNO NAE**. v. 12, n. 1, p. 6-118, 2005. Disponível em: <<http://www.sae.gov.br/site/?p=3538>>. Acesso em: 27 jan. 2013.

GOMES, A. S. L.; MELO, C. P. A iniciativa brasileira em nanociência e nanotecnologia. **Parcerias Estratégicas**. v. 9, n. 18, p. 109-124, 2004. Disponível em: <http://www.cgee.org.br/arquivos/pe_18.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2013.

GUPTA, A. K.; GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**. v. 26, p. 3995-4021, 2005.

GUTERRES, S. S.; POHLMANN A. R. Nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação. Brasília: ABDI, 2012. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br>>. Acesso em: 15 jan. 2013.

HANNICKEL, A. **Estudos de nanopartículas de magnetita obtidas pelos métodos de coprecipitação, biossíntese e moagem**. 2011. 118p. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) - Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro.

ISHIRUJI, F. H. O. **Síntese, Caracterização, Estrutura Eletrônica e Reatividade de Complexos Macrocíclicos 5,5,7,12,12,14-Hexametil-1,4,8,11-Tetraazacicotetradecano com Íons de Metais de Transição**. 2007. 100 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

KUMAR, A.; JENA, P. K.; BEHERA, S.; LOCKEY, R. F.; MOHAPATRA, S. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted delivery.

Nanomedicine. v.6, n.1, p. 64-69, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com>> Acesso em: 05 fev. 2013.

LANDIM, L.; CAMPOS, M.; KARST S. Na mira das nanopartículas. **Revista DARCY.** n.12, p. 18-23, 2012. Disponível em: <http://www.revistadarcy.unb.br/?page_id=1516>. Acesso em: 22 de jan. 2013

LQES- Laboratório de Química do Estado Sólido da Universidade Estadual de Campinas. Disponível em: <<http://lqes.iqm.unicamp.br>>. Acesso em: 09 nov. 2012.

MCTI – Relatório Analítico do Programa C, T & I para Nanotecnologia. Portal do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0028/28213.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2012.

MELO, C. P.; PIMENTA, M. Nanociências e nanotecnologia. **Parcerias Estratégicas.** v. 9, n. 18, p. 9-23, 2004. Disponível em:<http://www.cgee.org.br/arquivos/pe_18.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2013.

MICROESTRUTURA DE CONCRETO. SANTOS, A. Disponível em: <<http://www.cimentoitambe.com.br/aditivos-de-concreto-entram-na-era-da-nanotecnologia>>. Acesso em: 22 nov. 2012.

MONTEIRO, A. G. Análise Microbiológica: Microscopia. **Pense Ambientalmente.** Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <http://penseambientalmente.com/disciplinas/microbio/am/amicrob3a_microscopio.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2013.

MOURA, R. E. **Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos.** 2009. 79p. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

MOURÃO, H. A. J. L. **Síntese e Caracterização de Nanocompósitos Magnéticos e sua Aplicação na Despoluição de Águas.** 2009. 92p. Dissertação (Mestrado em Físico-Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos.

NANOTUBO POR MEV. Universidade de São Paulo (USP). Disponível em: <<http://www.usp.br/agen/?p=56502>>. Acesso em: 23 jan. 2013.

NANOTUBO. Sindicato dos Engenheiros no Estado de Goiás (SENGE). Disponível em: <<http://www.senge-go.org.br/engenheiros-criam-revestimento-que-da-%E2%80%9Cinvisibilidade%E2%80%9D>>. Acesso em: 23 jan. 2013.

PORTAL BRASIL. Investimento em nanotecnologia pode chegar à R\$ 110 milhões. Portal Brasil, Brasília, 29 novembro 2012. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/arquivos/2012/11/29/investimento-em-nanotecnologia-pode-chegar-a-r-110-milhoes>>. Acesso em: 13 Dez. 2012.

PUISIEUX, F.; ROBLOT-TREUPEL, L. Vetorização e Vetores de Fármacos. **Caderno de Farmácia,** v. 4, n. 1/2, p. 29-50, 1988.

QUANTUM DOTS. TOMCZAK, N.; JANCZEWSKI, D.; HAN, M.; VANCSO G. J. Designer polymer–quantum dot architectures. **Progress in Polymer Science.** v. 34, n. 5, p. 393-430, 2009. Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670008001196>>.

Acesso em: 10 nov. 2012

RAMOS, B. G. Z.; CRECZYNSKI, T. B. O desenvolvimento da nanotecnologia: Cenário mundial e nacional de investimento. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 2, p. 95 - 101, 2008.

RATH, K. Novel materials from solgel chemistry. **Science & Technology**. May, p. 26-24, 2005. Disponível em: <<https://www.llnl.gov/str/May05/Satcher.html>>. Acesso em: 04 Fev. 2013.

SAFARIK, I.; SAFARIKOVÁ, M. Use of magnetic techniques for the isolation of cells. **Journal of Chromatography B**. v.722, n.1, p.33-53, 1999.

SANTANA, P. G.; RAMOS A. M. Uma estratégia adaptada para síntese de magnetita. **Química Nova**, v.31, n.2, p. 430-432, 2008.

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SCHETTINO JR, M. A. **Obtenção e caracterização de nanopartículas magnéticas inseridas em materiais carbonosos porosos a partir da decomposição do pentacarbonil ferro**. 2009. 161p. Tese (Doutorado em Física) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória.

SCIENCE-METRIX. Nanotechnology World R&D Report 2008. Serie R&D Reports Examining Science and Technology. Montreal: Science-Metrix Inc., 2008. Disponível em: <www.science-metrix.com>. Acesso em: 09 Dez. 2012.

SEREIA, V. J.; CAMARA, M. R. G.; SOUZA, L. G. A.; VIEIRA, S. F. A. Nanociência, nanotecnologia e políticas públicas no Brasil. In: SEMINÁRIO DE ADMINISTRAÇÃO DA USP, 14., 2011, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Universidade de São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.ead.fea.usp.br/semead/14semead/resultado/trabalhosPDF/882.pdf>>. Acesso em: 13 Dez. 2012.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 3ª ed. Porto Alegre: Bookman, 2003.

SILVA, R. L. **Sistema de liberação controlada de quitosana contendo antígeno capsular Vi de Salmonella Typhi**. 2012. 36 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Pará, Belém.

SOUZA, C. K. **Síntese e caracterização de nanocompósitos de sílica mesoporosa com partículas magnéticas para dispositivos de liberação controlada de fármacos**. 2007. 126p. Dissertação (Mestrado em ciência e tecnologia das radiações, minerais e materiais) - Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte.

SPIN ELETRÔNICO. OLIVEIRA, J. A. Novas formas de lidar com a informação. Click Ciência - UFSCAR. Disponível em: <http://www.clickciencia.ufscar.br/portal/edicao14/colunista_adilson.php>. Acesso em: 25 jan. 2013

TOMA, H. E. Interface e organização da pesquisa no Brasil: da química à nanotecnologia. **Química Nova**. v. 28, p. 48-51, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br>> Acesso em: 28 dez. 2012.

TOMALIA, D. A. Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry. **Progress in Polymer Science**. v.30, p. 294-324, 2005.

USKOKOVIC, V. Nanotechnologies: What we do not know. **Technology in Society**. v.29, p. 43-61, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com>> Acesso em: 05 fev. 2013.

VENDRAME, S. C. **Síntese, caracterização e análise de citotoxicidade de nanopartículas de magnetita para aplicações biomédicas**. 2011. 82p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava.

VETORES DE FÁRMACO. Interdisciplinary Nanoscience Center (INANO). Drug delivery: Nanocarriers ferry medicine into diseased cells. Disponível em: <http://inano.au.dk/fileadmin/inano/iNANO-system/AR_2004/RNAi2.JPG>. Acesso em: 12 Fev. 2013.