

FATOS E RISCOS

FATOS:

1. O que é "Nano"?

O prefixo nano (símbolo "n") significa anão em grego. No Sistema Internacional de Unidades, os prefixos são utilizados para reduzir o número de zeros, antes ou após a vírgula decimal, de quantidades expressas em unidades de medida. Os prefixos mili (m), micro (μ) e nano (n) correspondem, respectivamente, aos seguintes fatores de grandeza, expressos em potência de 10: 10^{-3} , 10^{-6} e 10^{-9} . Assim, o comprimento igual a 0,000 000 001 m ("m": símbolo do metro) pode ser expresso como $1,0 \times 10^{-9}$ m. Substituindo a potência de 10 (10^{-9}) pelo prefixo nano tem-se: **1 nm ou 1 nanômetro**. Dessa forma, **1 nm** equivale a um bilionésimo (10^{-9}) do metro.

Os materiais com dimensão nanométrica são muito pequenos e somente podem ser visualizados com o auxílio de microscópios potentes. Para entender essa dimensão invisível, considere o seguinte exemplo:

Os diâmetros aproximados de nosso planeta e de uma bolinha de gude são, respectivamente, de 12.760 km e de 1,2 cm. A razão entre esses tamanhos é aproximadamente 1.000.000.000 (um bilhão). Pode-se afirmar que a bolinha de gude tem diâmetro um bilhão de vezes menor que o diâmetro da Terra.

Faça o seguinte exercício: segure uma bolinha de gude e pense no tamanho do nosso planeta. Se você conseguir imaginar que o tamanho da bolinha de gude é igual a 1 nm, o tamanho da Terra será de 1 m!



1 m



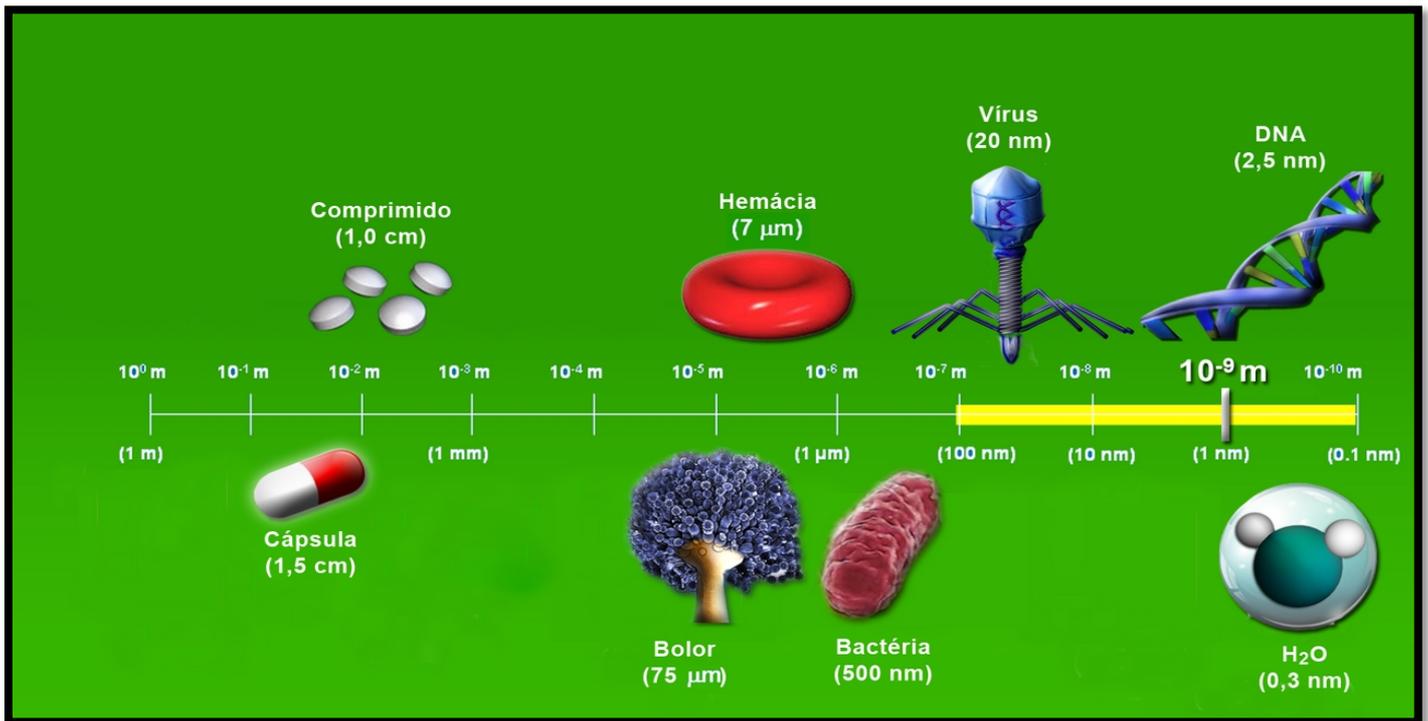
2. A dimensão nanométrica na Indústria Farmacêutica

A Indústria Farmacêutica conhece muito bem a importância da dimensão nanométrica. Os filtros de alta eficiência - filtros HEPA (HEPA: *high efficiency particulate air*) - utilizados na produção de medicamentos estéreis - removem partículas em suspensão no ar com dimensão igual a 300 nm ou 0,3 μm , com eficiência maior ou igual a 99,97%. Outros exemplos da dimensão nanométrica nas atividades de produção e de controle de medicamentos estão apresentados a seguir:

- na produção, para a filtração esterilizante do granel (*bulk*) são necessárias membranas filtrantes com tamanho de poro igual a 220 nm ou 0,22 μm ;
- no controle de qualidade, o teste de esterilidade efetuado por filtração utiliza membranas filtrantes com tamanho de poro igual a 450 nm ou 0,45 μm ;
- no monitoramento ambiental de salas limpas, a contagem de partículas em suspensão, por metro cúbico de ar, não deve ser superior a 3520 partículas com diâmetro maior ou igual a 500 nm ou 0,5 μm (sala ISO classe 5);

- na produção, os ciclos de despirogenização dos frascos têm por objetivo eliminar as endotoxinas bacterianas. Essas endotoxinas são parte integrante da parede celular de bactérias Gram-negativas e podem causar febre (elevação da temperatura corpórea) se estiverem presentes no medicamento injetável. A parede celular dessas bactérias tem espessura aproximada entre 7,5 e 10 nm;





3. O que é Nanotecnologia?

Nanotecnologia pode ser definida como o processo para a obtenção, o controle, a fabricação e/ou a manipulação intencional de materiais que têm pelo menos uma dimensão (exemplo: diâmetro médio, comprimento) aproximada de 1 a 100 nm. Além disso, o material na escala nanométrica tem que demonstrar propriedades físicas, químicas e biológicas que permitam aplicação inovadora desse material. Essas propriedades inovadoras devem ser atribuídas exclusivamente a sua dimensão nanométrica. Assim, não basta que o material tenha dimensão nanométrica. Ele tem que ser especial justamente por ter essa dimensão tão pequena!

E se o material for constituído por partículas maiores que 100 e menores que 1000 nm?

Se o material apresentar propriedades inovadoras que são atribuídas a essa dimensão, ele pertence à categoria dos materiais que foram obtidos por via nanotecnológica.



Uma das características notáveis da nanotecnologia é sua multidisciplinaridade. Trata-se da convergência de diferentes áreas: química, física, engenharia, biologia e ciências dos materiais. Essas áreas abrangem o conhecimento necessário para compreender e aplicar as propriedades inovadoras dos nanomateriais.

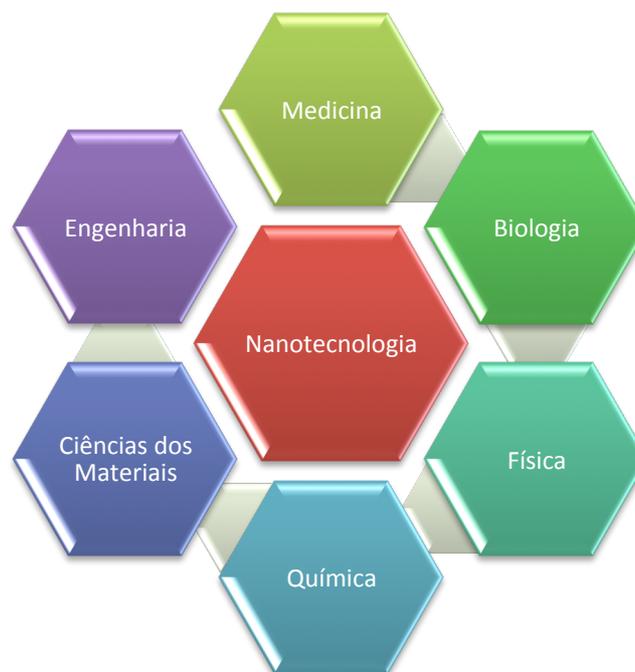


Figura 1. Representação gráfica do caráter multidisciplinar da Nanotecnologia.

A definição de nanotecnologia não inclui as nanoestruturas que não tenham sido intencionalmente produzidas, tais como as partículas de dimensão nanométrica que ocorrem naturalmente no meio

ambiente, como vírus ou cinzas vulcânicas. Também não inclui os subprodutos originados da atividade humana como as nanopartículas geradas pelos motores de veículos (carros, aviões, caminhões etc.). Essas nanopartículas podem causar problemas respiratórios, certos tipos de câncer, doenças cardíacas entre outras. O tamanho dessas nanopartículas pode variar entre 20 e 130 nm e seu formato é, geralmente, esférico.



Fatos históricos:

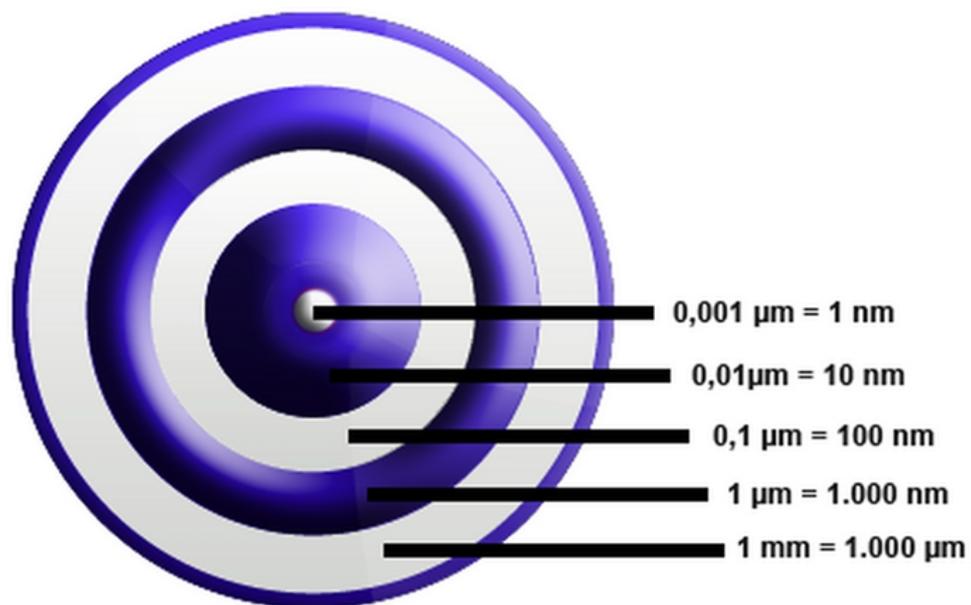
O físico Richard Phillips Feynman (1918-1988) apresentou as ideias e os conceitos que fundamentam a nanociência e a nanotecnologia em uma reunião da Sociedade Americana de Física, no Instituto de Tecnologia da Califórnia, em 29 de dezembro de 1959, muito antes de o termo nanotecnologia ser utilizado. Em sua palestra intitulada "Há muito espaço lá em baixo", Feynman descreveu um processo no qual os cientistas seriam capazes de manipular e controlar átomos individuais e moléculas. Ele participou do Projeto Manhattan (1939-1947), responsável pela criação da bomba atômica. Os filtros HEPA também foram desenvolvidos nesse projeto, para a remoção de material particulado radioativo do ar.

O termo nanotecnologia foi utilizado pela primeira vez em 1974 por Norio Taniguchi. Esse cientista japonês definiu nanotecnologia como o processo de separação, de consolidação e de deformação dos materiais em nível atômico ou molecular.

4. Nanopartículas *versus* Micropartículas

A micronização de pós, para a obtenção de partículas finas, é amplamente utilizada pela Indústria Farmacêutica. As matérias-primas micronizadas melhoram significativamente várias características do medicamento. Porém, esse processo de miniaturização gera partículas na escala micrométrica (maiores que 1.000 nm). Essas partículas apresentam, essencialmente, as mesmas propriedades físicas, químicas e biológicas da matéria-

prima de origem, não-micronizada. Diferente, portanto, das partículas em escala nanométrica em que as propriedades são dependentes de seu tamanho. Essa característica não é observada em nenhuma outra escala dimensional. Assim, a nanotecnologia é um tipo diferente e especial de miniaturização.



5. O admirável mundo "nano": as propriedades inovadoras dos materiais em escala nanométrica

As propriedades únicas que emergem dos materiais nanoestruturados tem inúmeras aplicações.

Qual é a cor de ouro? Pode ser vermelha, violeta, transparente. Depende.

Uma pepita de ouro apresenta típica coloração dourada. Entretanto, as nanopartículas de ouro assumem diferentes cores dependendo de seu tamanho, na escala nanométrica. Entre 2 e 10 nm apresentam coloração vermelha intensa e entre 25 e 90 nm predomina a cor violeta. Esse é um típico exemplo de mudança na propriedade óptica do ouro quando esse se encontra na escala nanométrica.



Ar mais puro? Com nanotecnologia.

A purificação dos gases que saem do escapamento dos carros é realizada por meio de reação química. Essa reação é induzida por metais preciosos (platina e paládio) que apresentam elevado custo. Esses metais, denominados catalisadores, são aplicados no cano do

escapamento e perdem sua atividade com o tempo por causa da exposição ao calor dos gases que são expelidos. A utilização de nanopartículas de platina e de paládio (menores que 5 nm) permite a redução entre 70 e 90% da quantidade atualmente utilizada desses metais, sem qualquer perda de eficiência da atividade catalisadora. Esse é um exemplo de mudança das propriedades catalisadoras dos metais em função de seu tamanho.



Um tecido que não molha! Nunca.

Ser surpreendido por chuva de verão quando o guarda-chuva foi esquecido em casa pode deixar de ser uma experiência desagradável. Um tecido de fibras de poliéster, revestido com nanofilamentos de silicone, de dimensão aproximada de 40 nm,

simplesmente não molha. Nem mesmo quando um jato de água é disparado contra o tecido. A tecnologia foi inspirada no princípio das folhas de lótus. Esse tecido pode ser utilizado nos desenvolvimentos de produtos que necessitam de materiais autolimpantes. Essa característica foi obtida exclusivamente por causa da nanoestruturação do material.



Os medicamentos do futuro: isso é assunto para a nanotecnologia.

A nanotecnologia tem muitas aplicações na Indústria Farmacêutica. Cerca de 40% das substâncias (fármacos) com potencial uso no desenvolvimento de medicamentos são pouco solúveis em água. Essa característica reduz o efeito do medicamento e dificulta a formulação do produto. Para contornar o problema, as doses desses medicamentos devem ser aumentadas. Com isso, os efeitos colaterais também aumentam. Os fármacos poucos solúveis em água podem ser convertidos em nanopartículas e serem facilmente adicionados em sistemas aquosos. Resultado: medicamentos com maior eficácia e segurança. A maior solubilidade dos fármacos deve-se ao seu tamanho reduzido, na escala nanométrica.



6. Novas propriedades em função da escala

Um dos motivos do surgimento de novas propriedades dos materiais na escala nanométrica é a razão entre sua superfície e o seu volume. No material nanoestruturado essa razão é muito maior que a do material de origem. Para entender, acompanhe o seguinte raciocínio:

Pense em um cubo de "origem" com as seguintes dimensões: 5 cm de altura e 5 cm de largura (5 x 5). A superfície total desse cubo pode ser calculada da seguinte forma:

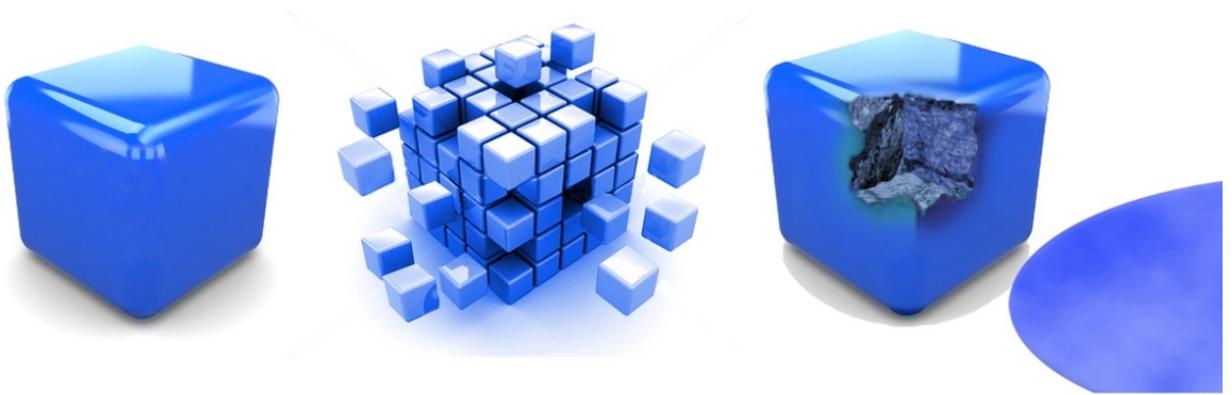
Cada face do cubo tem 25 cm^2 ($5 \times 5 = 25$). Como o cubo tem 6 faces, a área total será de 150 cm^2 (1 cubo x 6 faces x 25 cm^2) ou $0,015 \text{ m}^2$.

Agora imagine que o cubo de origem (5x5cm) foi dividido em 125 cubinhos menores com 1 cm^2 ($1 \times 1 \text{ cm}$) de área para cada face, semelhante ao cubo mágico. A superfície total dos 125 cubinhos pode ser calculada da seguinte forma:

Cada um dos 125 cubinhos tem área igual a 6 cm^2 (6 faces x 1 cm^2). Assim, a superfície total será de 750 cm^2 ($6 \text{ cm}^2 \times 125$ cubinhos). Essa área é 5 vezes maior que a área do cubo original!

E se fosse possível dividir o cubo original em cubinhos com área de 6 nm^2 (6 faces x 1 nm^2)? Nesse caso o total de cubinhos é de $1,25 \times 10^{23}$. E a área total: $6 \times 1,25 \times 10^{23}$ ou $7,5 \times 10^{23} \text{ nm}^2$! Convertendo para m^2 , a área total é de 750.000 m^2 , o equivalente a 100 campos de futebol!

A razão entre a área do cubo nanoestruturado e a do cubo original é de 50 milhões ($750.000 \div 0,015$).



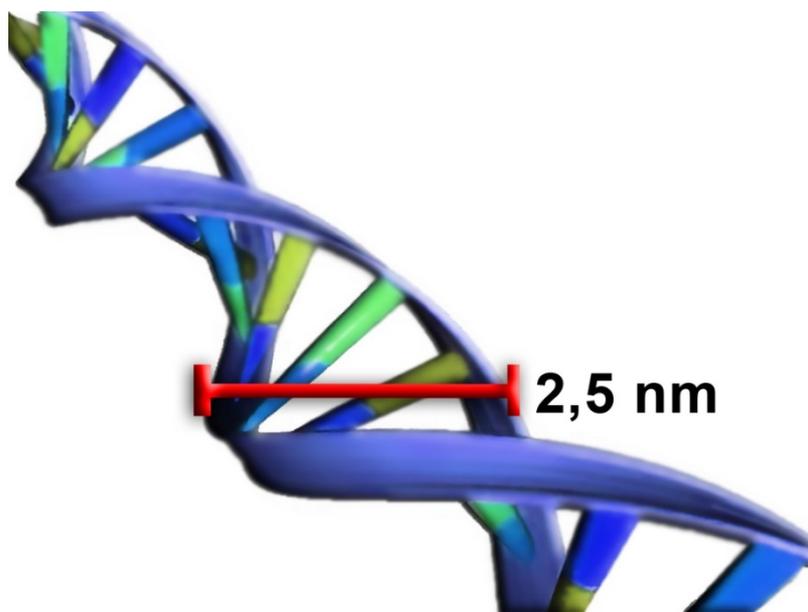
Esse incrível aumento na área superficial é responsável por muitas das propriedades inovadoras das nanopartículas. Entre essas propriedades estão o aumento da atividade catalisadora de metais e o aumento da solubilidade dos fármacos. Quanto maior a área exposta, maior a reatividade química e biológica do material!



7. Nanotecnologia na natureza!

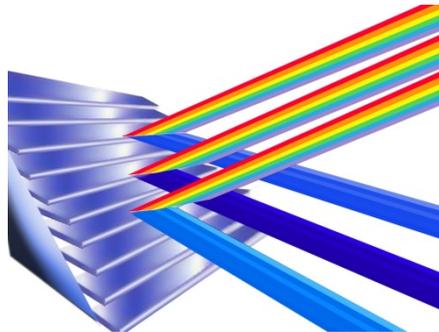
A nanofábrica perfeita.

A vida depende de uma nanofábrica! A função do DNA é a de uma fábrica modelo. A partir de uma única célula essa estrutura, com largura aproximada de 2,5 nm, consegue replicar bilhões de células, com qualidade 100%, originando o corpo de um adulto. Essa nanofábrica também supervisiona outra nanofábrica que produz as proteínas, unidades estruturais básicas das células.



As belas cores cintilantes da borboleta.

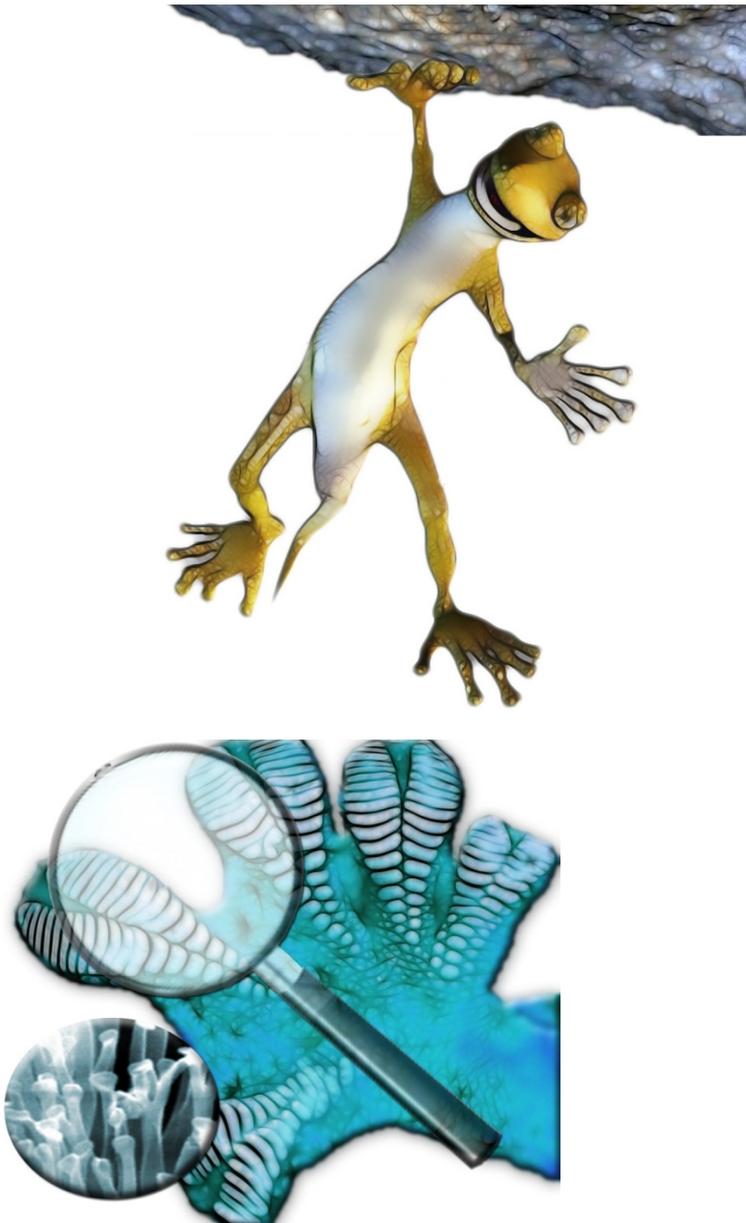
As mais belas cores da natureza resultam do efeito conhecido por iridescência. Essas cores cintilantes variam de acordo com o ângulo de observação e são produzidas pela incidência da luz em superfícies muito especiais. Nas borboletas, a superfície das asas é composta de escamas que apresentam ranhuras de dimensão nanométrica. Quando a luz incide nessas nanoestruturas, algumas cores são anuladas e outras intensificadas. Esse fenômeno revela os mais belos tons de azuis da natureza.





E o que há de extraordinário em uma pequena lagartixa?

Esse réptil desafia a força da gravidade e consegue andar nas paredes e no teto de uma casa. As forças intermoleculares, que conferem a aderência da lagartixa, em qualquer superfície, superam a força da gravidade. Isso graças às nanoestruturas de suas patas.



A pureza de lótus: muito além da beleza de sua flor.

As gotas de água escorrem facilmente pelas folhas de lótus. Sua superfície nanoestruturada repele a água mantendo-a limpa e seca. A interação da água com a folha ocorre somente em poucos pontos

e permite que a gota se mantenha na forma esférica (efeito lótus). Assim, a água não se espalha e corre livremente sobre a folha. Esse mecanismo evita a proliferação de micro-organismos em suas folhas, que são dependentes de água para se multiplicarem. O efeito lótus inspirou o desenvolvimento de vários produtos autolimpantes.



O escorregador de insetos da planta carnívora.

As vítimas da planta carnívora *Nepenthes* são capturadas usando uma espécie de escorregador de inseto. Quando o inseto alcança

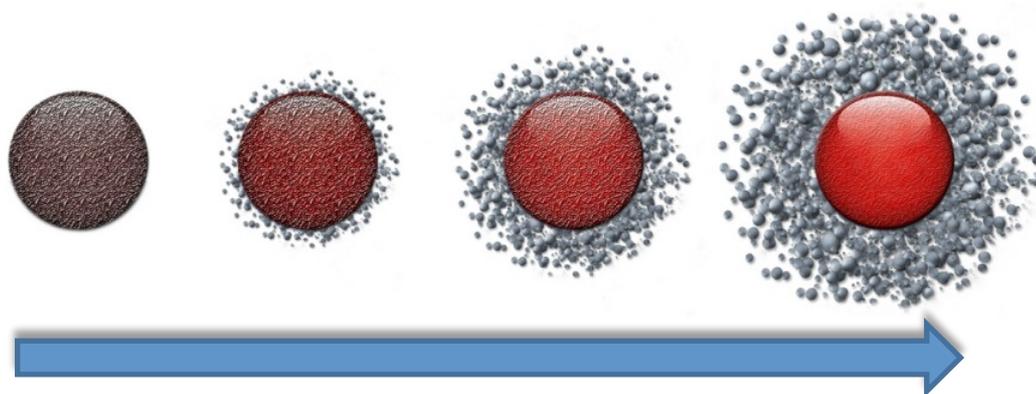
sua superfície, ele escorrega e cai no centro da folha, em uma cavidade. A superfície da folha é composta por nanoestruturas que são preenchidas por líquido, produzido pela planta. Esse líquido repele a água e a gordura. As patas dos insetos são revestidas por uma fina camada de gordura. Dessa forma, a água e a vítima escorregam para dentro da folha sustentando a vida dessa planta.

8. Nanoestruturas com potencial aplicação na terapêutica

As nanoestruturas podem ser obtidas a partir das mesmas matérias-primas utilizadas para preparar os medicamentos convencionais. Nesses casos, a novidade está no processo de fabricação. Assim, polímeros, lipídeos (gorduras) e proteínas são utilizados para a preparação de nanopartículas poliméricas, lipídicas, protéicas e lipossomas, entre outras. As moléculas dos fármacos podem se fixar na superfície dessas nanopartículas. Também podem estar dispersas ou dissolvidas nelas. Em função de suas propriedades inovadoras, as nanopartículas podem transportar o fármaco para determinado sítio-alvo como, por exemplo, o pulmão ou o fígado. Portanto, as nanoestruturas são transportadores inteligentes! Elas podem entregar o fármaco no local em que devem atuar.

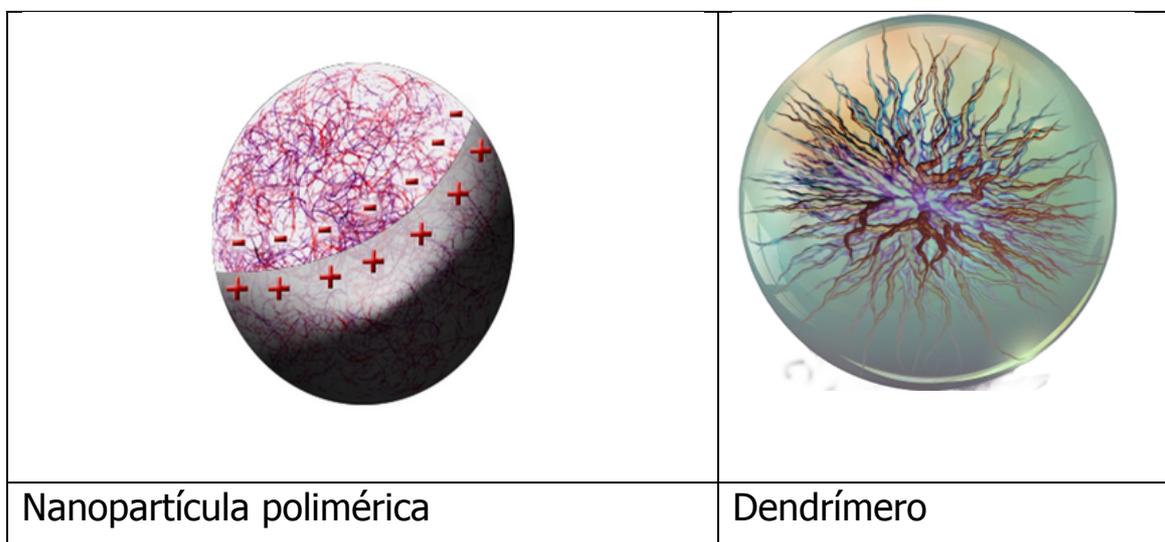


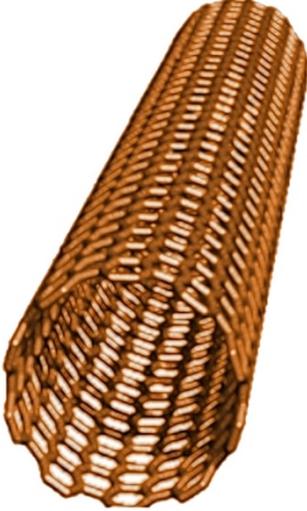
Além disso, o fármaco pode ser liberado de forma controlada nesse local.



Liberação do fármaco controlada

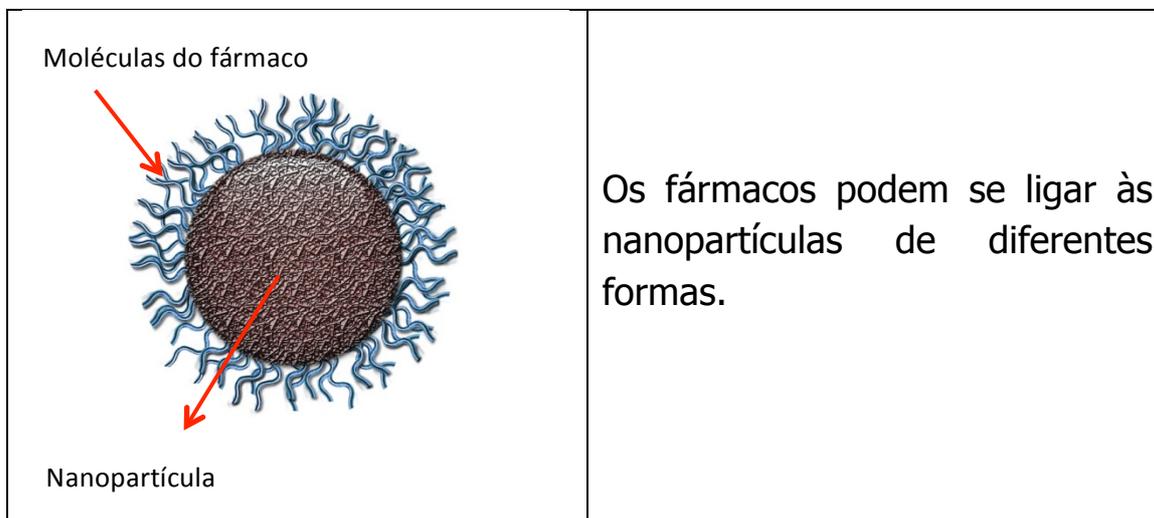
Vale lembrar que os medicamentos convencionais circulam por todo o corpo até finalmente chegar onde devem atuar. As características únicas das nanoestruturas permitem o desenvolvimento de medicamentos muito mais seguros e eficazes.



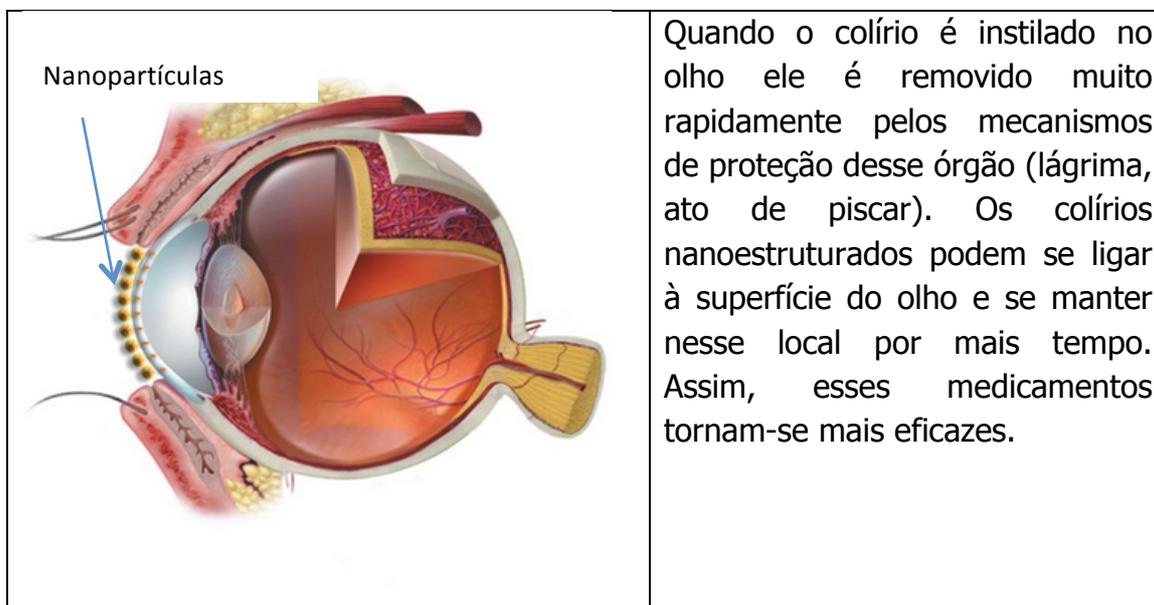
	
Lipossoma	Nanocarreador lipídico
	
Nanocristal	Nanotubo de carbono

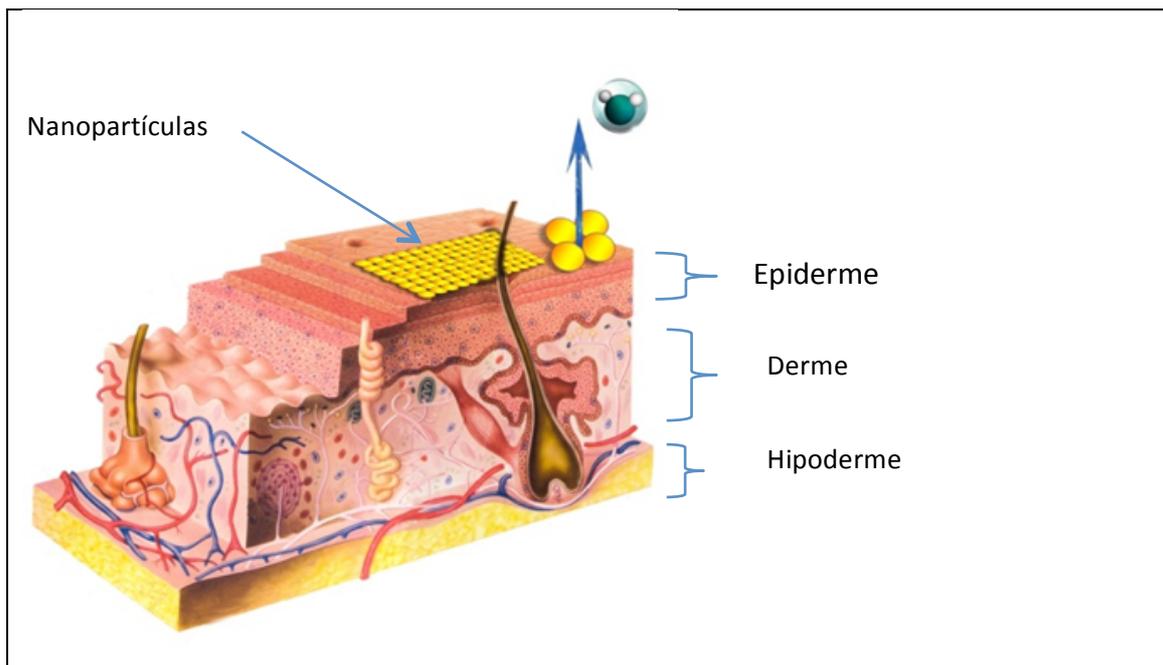
Além dos transportadores inteligentes, podem ser utilizadas as nanotecnologias para a miniaturização dos fármacos, até a escala nanométrica. A obtenção de nanocristais é um exemplo. No caso dos dendrímeros, essas nanoestruturas são formadas a partir de um pequeno núcleo central que cresce em todas as direções, no formato de uma árvore. O fármaco pode se ligar a essa grande área superficial formada. Outra nanoestrutura com potencial aplicação na

terapêutica são os nanotubos de carbono. Essas nanoestruturas são compostas de grafite, assim como o diamante.



As aplicações da nanobiotecnologia apresentam potencial para revolucionar a prática da medicina nas próximas décadas.



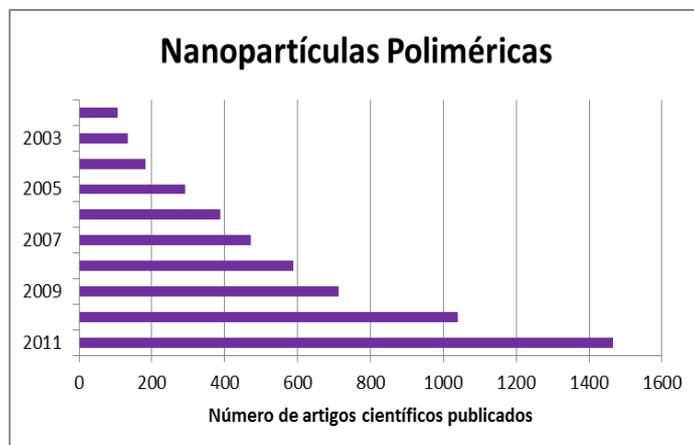
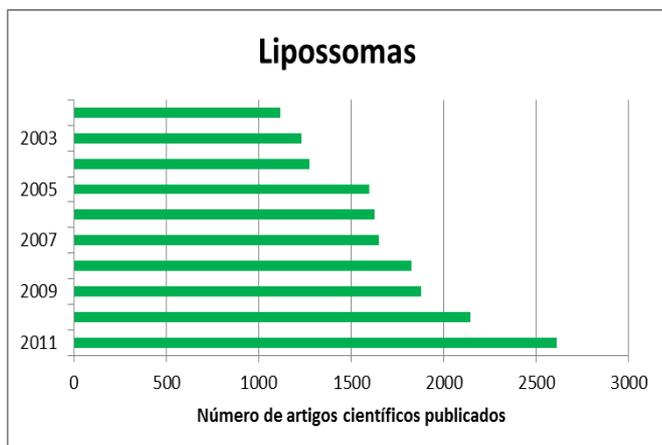


Os protetores solares contendo nanopartículas formam um filme mais uniforme sobre a pele. Além disso, esses produtos podem ser transparentes. No caso dos produtos dermatológicos, as nanopartículas ajudam a pele a reter a água com maior eficiência. Isso permite sua maior hidratação.

9. Nanoestruturas: evolução das pesquisas na última década.

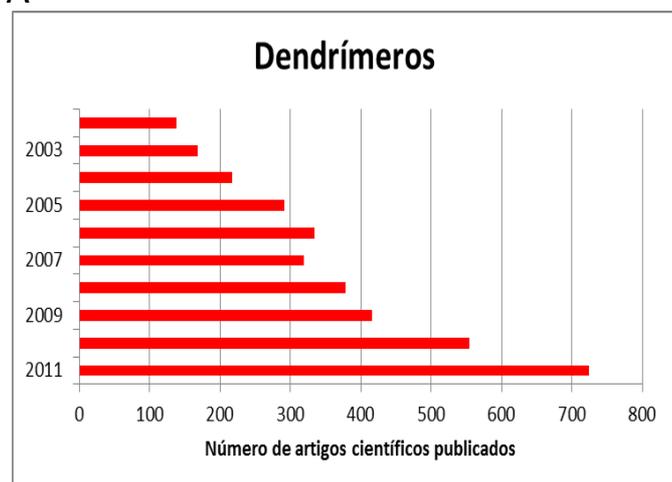
As pesquisas em nanoestruturas com aplicação terapêutica se intensificaram a partir da última década (Figura 2). Os lipossomas, descobertos na década de 60, são as nanoestruturas mais antigas e com o maior número de estudos publicados (Figura 2A). O primeiro medicamento lipossomal foi introduzido no mercado em 1995, para o tratamento do sarcoma de Kaposi associado à AIDS. Outras

formulações lipossomais para tratamento do câncer também estão disponíveis.

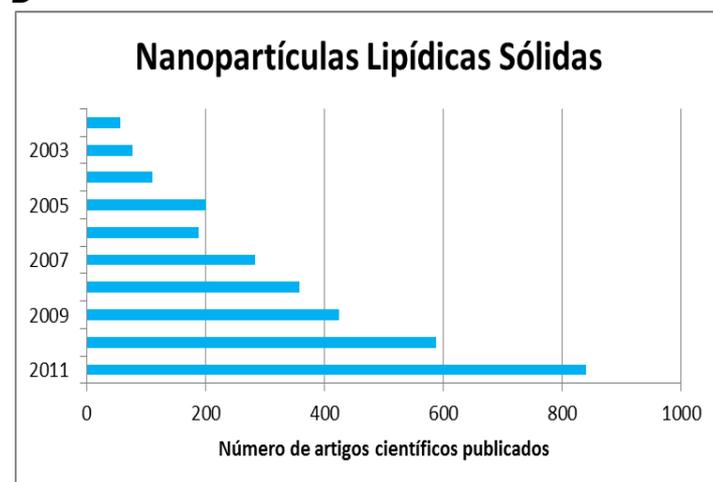


A

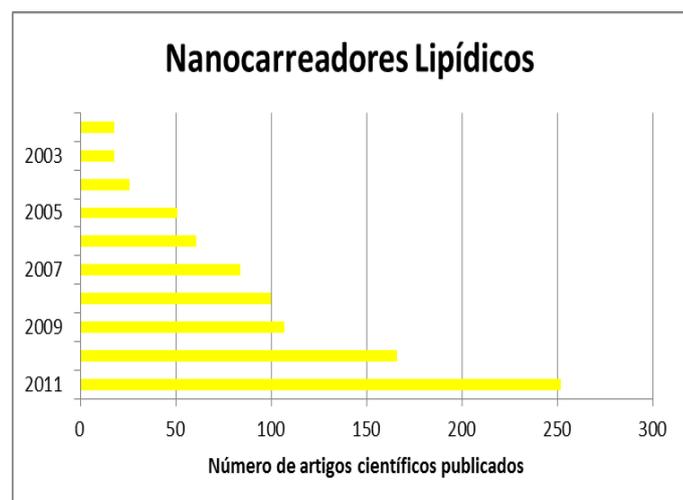
B



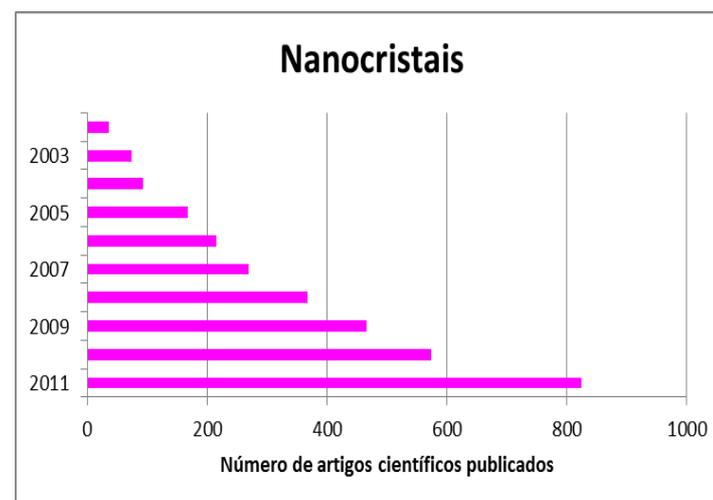
C



D



E



F

Figura 2. Evolução das publicações científicas entre 2002 e 2011 em nanotecnologias aplicadas aos medicamentos. Lipossomas, Nanopartículas Poliméricas, Dendrímeros, Nanopartículas Lipídicas Sólidas, Nanocarreadores Lipídicos e Nanocristais. Base de dados: *Sciencedirect*. Descritores: *liposome and drug; polymeric nanoparticle and drug; dendrimer and drug; nanostructured lipid carriers and drug; solid lipid nanoparticle and drug; nanocrystal and drug*.

10. Patentes e investimentos em nanotecnologias

O número global de patentes em nanotecnologia é de aproximadamente 130.000 (período entre 1972 e 2011) com crescimento anual de mais de 10.000 aplicações. De acordo com a base de dados Worldwide Patent Statistical (PATSTAT), 19.838 dessas patentes são da área da saúde. Os Estados Unidos, o Japão e a União Européia detém 92% dessas patentes (Figura 3).

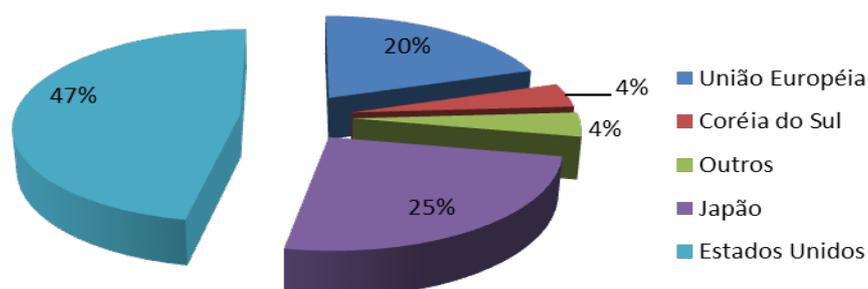


Figura 3. Porcentagem do total de patentes em nanotecnologia (130.000), por país, no período de 1972 a 2001. Fonte: ObservatoryNano, Briefing N° 20, August 2011.

O financiamento total dos governos, em 2011, para pesquisas em nanotecnologia, foi estimado em US \$ 65 bilhões, com previsão para US \$ 100 bilhões até 2014. Quando se consideram várias outras formas de financiamentos privados, estima-se que quase um quarto de um trilhão de dólares terá sido investido em nanotecnologia até 2015 (Global Funding of Nanotechnologies & Its Impact, 07/2011). O mercado total de produtos que incorporam nanotecnologias atingiu US\$ 135 bilhões em 2007 (Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial, 2010). Esse mercado deve alcançar, em 2015, cerca de US\$ 3,1 trilhões (LUX Research, 2008).

No Brasil, do total de 12.969 projetos apoiados pelos fundos setoriais de 2000 a 2007, 504 desses (3,89%) foram projetos relacionados à nanotecnologia. Os recursos destinados a estes projetos somaram R\$ 195,3 milhões, o que representou apenas 5,02% dos projetos financiados (R\$ 3,9 bilhões), segundo o IPEA (Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - Diretoria de Estudos Políticos e Setoriais de Inovação, Regulação e Infraestrutura, Radar N° 9, Tecnologia, Produção e Comércio Exterior, 08/2010).



RISCOS

11. Riscos ocupacionais associados às nanoestruturas

Risco é a probabilidade de o trabalhador ser prejudicado ou sofrer algum efeito adverso, em sua saúde, quando está exposto a algum perigo. Dessa forma, o risco ocupacional envolve dois fatores: a fonte de dano à saúde (o perigo) e a exposição a essa fonte.

O uso dos Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e dos Equipamentos de Proteção Coletiva (EPC) pode eliminar ou, pelo menos, reduzir a exposição às nanopartículas.

Proteção Respiratória

Os respiradores com filtros P2 e P3 apresentaram eficiência de 99,8 e 99,99% na retenção de nanopartículas menores que 100 nm. O

estudo foi conduzido pelo Instituto da Sociedade Cooperativa Profissional da Segurança e Saúde Ocupacional, na Alemanha.

Outro estudo, conduzido pelo Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos EUA, comprovou a eficiência, dentro do nível exigido, dos respiradores faciais N95 (equivale aos filtros classe P2) e P100 contra nanopartículas com diâmetro médio entre 4 e 30 nm.

Salas Limpas e Isoladores

As salas limpas e os isoladores são tecnologias utilizadas na Indústria Farmacêutica que produz medicamentos estéreis. Essas tecnologias utilizam filtros de alta eficiência (HEPA e ULPA) para a remoção de partículas do ar. Os filtros HEPA removem, com 99,97% de eficiência, as partículas do ar, com tamanho igual ou maior a 300 nm. Os filtros ULPA apresentam eficiência de 99,999% na remoção de partículas iguais ou maiores que 120 nm. No caso dos isoladores, esses equipamentos são destinados a confinar ou isolar um processo considerado de alto risco de segurança para o produto, para o operador ou para o ambiente. Esses ambientes são hermeticamente fechados e são utilizados em processos críticos quando cuidados extremos são necessários para a proteção do operador. Para o controle desses ambientes são utilizados os contadores de partículas. Esses contadores podem efetuar contagem de partículas de até 100 nm.

As salas limpas, os isoladores e os respiradores foram mencionados apenas como exemplos de tecnologias disponíveis, com potencial uso na proteção contra os riscos ocupacionais, associados às nanopartículas.



Nem todas as nanoestruturas apresentam risco ocupacional elevado. Para entender quais são aquelas que apresentam maiores riscos, características como a composição química, o tamanho, a distribuição do tamanho, a forma, a carga elétrica superficial, entre outras, devem ser cuidadosamente avaliadas. O estudo da toxicidade das nanoestruturas tem sido tema de inúmeros trabalhos.

Além disso, as vias de entrada devem ser consideradas na avaliação dos riscos, em especial, a via cutânea (por contato direto com a pele) e a respiratória.

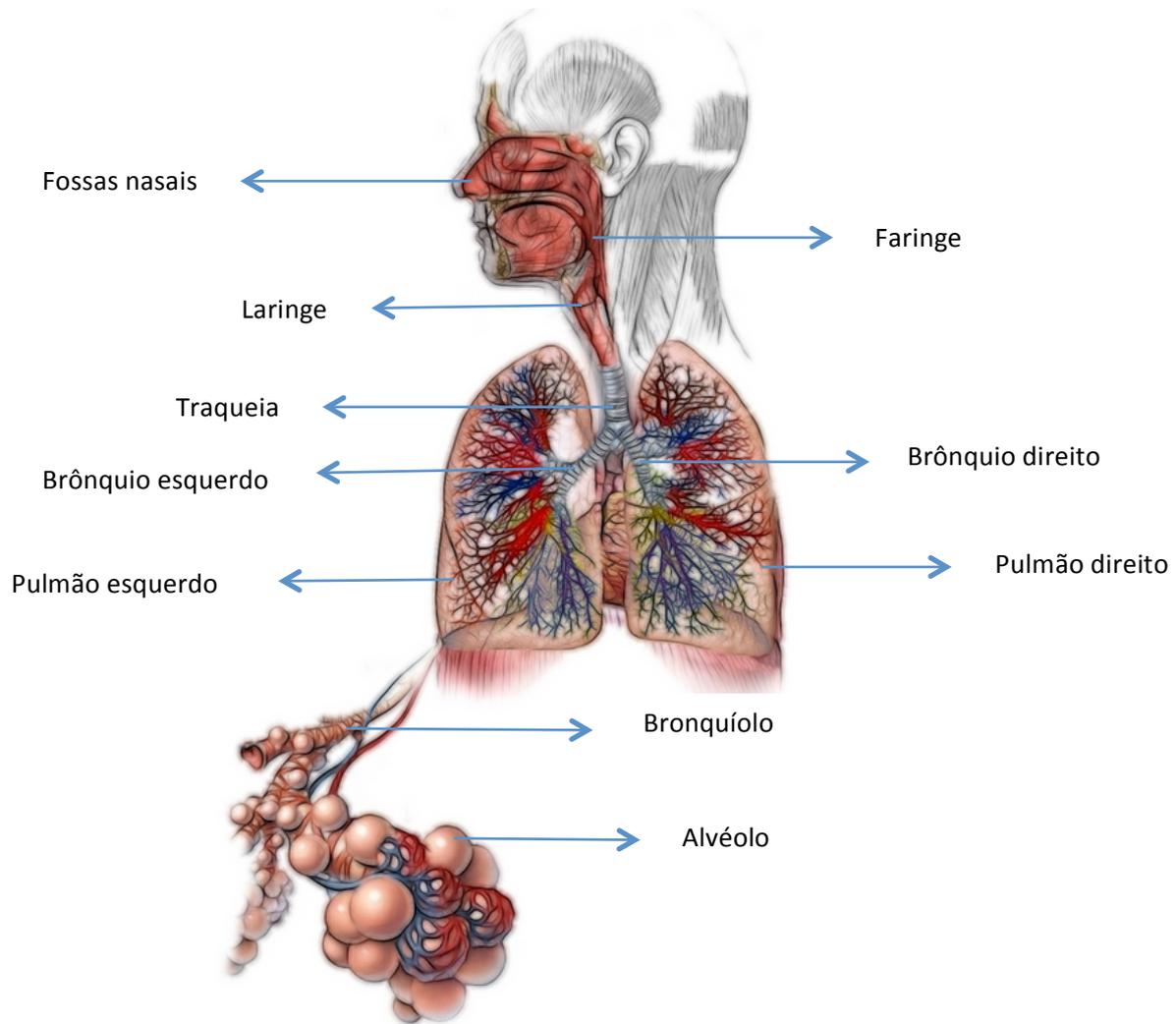


As nanoestruturas de diferentes tamanhos podem causar problemas no sistema respiratório. Nesse caso, o contato com as matérias-primas nanoestruturadas, no estado sólido (na forma de pó), deve ser feito com cuidado. Assim, a produção de comprimidos, cápsulas e outras formas farmacêuticas sólidas poderá apresentar maior risco ocupacional quando comparada à produção dos nanomedicamentos semi-sólidos (os cremes, as loções etc.) e na forma líquida (xaropes, soluções etc.).



O sistema respiratório humano é constituído por um par de pulmões e por vários órgãos que conduzem o ar para dentro e para fora das cavidades pulmonares. Esses órgãos são as fossas nasais, a boca, a faringe, a laringe, a traqueia, os brônquios, os bronquíolos e os alvéolos. Esses três últimos localizados nos pulmões.

As nanopartículas com diâmetro médio até 100 nm podem se depositar em todo o sistema respiratório. Porém, aquelas com aproximadamente 10 nm se depositam preferencialmente na região da traqueia e dos brônquios, e as que possuem diâmetro médio entre 10 e 20 nm, na região alveolar. Nas vias áreas superiores (fossas nasais, faringe e laringe) se depositam preferencialmente as nanopartículas com 20 nm.



O contato das nanoestruturas com a pele também pode causar prejuízo à saúde. Como no caso anterior, o risco depende das características de cada nanoestrutura. A pele, o maior órgão do corpo humano, é constituída de epiderme, derme e hipoderme.

Essas camadas formam uma barreira protetora que previne a penetração de agentes nocivos. Estudos demonstraram que as nanopartículas, com carga elétrica superficial positiva ou neutra, (diâmetro médio aproximado entre 50 a 500 nm) têm dificuldade para permear a pele íntegra. Mas as nanopartículas negativas conseguem. Isso mostra que a composição e a carga elétrica da superfície são importantes características, quando se avalia a segurança dessas nanoestruturas, para uso na pele. As luvas nitrílicas ou de látex podem ser usadas para a proteção das mãos, no manuseio de material nanoparticulado.

O contato de nanoestruturas direto com a pele e, ainda, com frequência diária, é possível. Os nanocosméticos já estão sendo comercializados na forma de protetores solares, de produtos anti-sinais e de maquiagem.



Bibliografia:

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). 2011. Nanotecnologias: subsídios para a problemática dos riscos e regulação. http://www.abdi.com.br/Estudo/Relat%C3%B3rio%20Nano-Riscos_FINALreduzido.pdf.

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). 2011. Panorama de Patentes de Nanotecnologia.

Asgharian B, Price OT. Deposition of ultrafine (nano) particles in the human lung. *Inhal Toxicol.* v. 19, p. 1045–1054, 2007.

Brand, L. Statistical Patent Analysis. Patents: an indicator of nanotechnology innovation. Briefing No. 20 (08/2011). ObservatoryNano. <http://www.observatorynano.eu/project/filesystem/files/Briefing%20No.20%20Patents%20-%20An%20indicator%20of%20nanotechnology%20innovation.pdf>.

British Standards Institute. BSI Committee NTI/1, Nanotechnologies. 2007. PD 6699-2:2007. Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials. <http://www.bsigroup.com/upload/Standards%20&%20Publications/Nanotechnologies/PD6699-2.pdf>.

British Standards Institute. BSI Committee NTI/1, Nanotechnologies. 2011. PAS 71:2011. Nanoparticles – Vocabulary.

British Standards Institute. BSI Committee NTI/1, Nanotechnologies. 2007. PAS 131:2007. Terminology for medical, health and personal care applications of nanotechnology.

Brook, R.D.; Franklin, B.; Cascio, W.; Hong, Y.; Howard, G.; Lipsett, M.; Luepker, R.; Mittleman, M.; Samet, J. Smith, S.C.; Tager, I. Air Pollution and

Cardiovascular Disease : A Statement for Healthcare Professionals From the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. V. 109, p. 2655-2671, 2004.

Buzea, C.; Blandino, I.I.P.; Robbie, K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*. v. 2, n. 4, p. MR17 - MR172, 2007.

Card, J. W.; Zeldin, D.C.; Bonner, J.C.; Nestmann, E.R. Pulmonary applications and toxicity of engineered nanoparticles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. v. 295, L400–L411, 2008.

Edlich, R.F.; Suber, F.; Neal, J.N.; Jackson, E.M.; Williams, F.M. Integrity of powder-free examination gloves to bacteriophage penetration. *Journal of Biomedical Materials Research*. v. 48, n. 5, p. 755-758, 1999.

European Commission Scientific Committee on Emerging or Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2006. The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies. European Commission, Brussels. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_003b.pdf

Eustis, S.; El-Sayed, M.A. Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes. *Chem. Soc. Rev.*, v. 35, p.209–217, 2006.

Faraji, A. H.; Wipf, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v. 17, p. 2950-2962, 2009.

Federal Institute for Occupational Safety and Health (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin/BAuA), 2007. Guidance for Handling and Use of Nanomaterials at the Workplace: http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/Nanotechnology/pdf/guidance.pdf;jsessionid=2DA7141F7D46488B501BBF163B4CBA24.1_cid253?__blob=publicationFile&v=2.

Food and Drug Administration. (FDA). 2011. Guidance for Industry. Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology.

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>.

Gorb, E.; Haas, K.; Henrich, A. Enders, S., Barbakadze, N., Gorb, S. Composite structure of the crystalline epicuticular wax layer of the slippery zone in the pitchers of the carnivorous plant *Nepenthes alata* and its effect on insect attachment. *The Journal of Experimental Biology*. v. 208, p. 4651-4662.

Hoet, P. H.M.; Brüske-Hohlfeld, I.; Salata, O. V. Nanoparticles: known and unknown health risks. *Journal of Nanobiotechnology*., v. 2, n. 12, 2004. <http://www.jnanobiotechnology.com/content/2/1/12>.

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). 2010. Diretoria de Estudos Políticos e Setoriais de Inovação, Regulação e Infraestrutura, Radar Nº 9, Tecnologia, Produção e Comércio Exterior, 08/2010.

Jong, W.H.; Borm, P.J.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. v. 3, n. 2, p. 133-149, 2008.

Kohli, A. K.; Alpar, H. O. Potential use of nanoparticles for transcutaneous vaccine delivery: effect of particle size and charge. *International Journal of Pharmaceutics*. V. 275, n. 1-2, p. 13-17, 2004.

Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J Pharmacol Toxicol Method*. v. 44, n.1, p.235-249, 2000.

Liversidge, G.G.; Cooper, E.R. Nanosizing: a formulation approach to poorly-water-soluble compounds. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 18, n.2, p. 113-120, 2003.

Machado, L. C.; Gnoatto, S. A.; Klüppel, M. L. W. Lipossomas aplicados em farmacologia: uma revisão da literatura. *Estud. Biol.*, v. 29, n. 67, p. 215-224, 2007.

Merisko-Livresidge, E.M.; Liversidge, G.G. Drug Nanoparticles: Formulating Poorly Water-Soluble Compounds. *Toxicologic Pathology*, 36:43-48, 2008

Miller, P. Far From Nano: Hepa-Filtered Industrial Vacuums Help Solve Critical Safety Concerns. *Controlled Environments Magazine*.
<http://www.cemag.us/article/far-nano-hepa-filtered-industrial-vacuums-help-solve-critical-safety-concerns?page=0,1>

Muller, R. H.; Karsten Mader, K.; Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery: a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v. 50, p. 161-177, 2000.

Nanomaterials State of the Market Q3 2008: Stealth Success, Broad Impact. *State of the Market Report*.
https://portal.luxresearchinc.com/reporting/research/document_excerpt/3735.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 2009. Approaches to Safe Nanotechnology. Managing the Health and Safety Concerns Associated with Engineered Nanomaterials.
<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-125/pdfs/2009-125.pdf>.

National Nanotechnology Initiative. Nanotechnology: big things from a tiny world. <http://www.nano.gov/node/240>.

Pope, C.A., Burnett, R.T., Thun, M.J., et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. v. 287, p.1132–1141, 2002.

Pope, C.A., Burnett, R.T., Thurston, G.D., et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*.v.109, p.71–77, 2004.

Rengasamy, S.; P. King, W.P.; Eimer, B.C.; Shaffer, R.E. Filtration Performance of NIOSH-Approved N95 and P100 Filtering Facepiece Respirators Against 4 to

30 Nanometer-Size Nanoparticles. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. v. 5. p.556–564, 2008.

Rengasamy,S.; Eimer, B.C.; Shaffer, R.E. Comparison of nanoparticle filtration performance of NIOSH-approved and CE-marked particulate filtering facepiece respirators. *The Annals of occupational hygiene*, v. 53, n. 2, p. 117-128, 2009.

Schneider, T. Evaluation and control of occupational health risks from nanoparticles. Ed.Nordic Council of Ministers, Copenhagen, 2007, 96p.

Seong, K.; Harrington, M.; Pui, D. Experimental study of nanoparticles penetration through commercial filter media. *Journal of Nanoparticle Research*. v.9, n.1, p. 117-125, 2007.

Suman Katteboinaa, V. S. R.; Chandrasekhar. P.; Balaji. S. Drug nanocrystals: a novel formulation approach for poorly soluble drugs. *International Journal of PharmTech Research*. v.1, n.3, p. 682-694, 2009.

Zimmermann, J.; Reifler, F.A.; Fortunato, G.; Gerhardt, L.; Stefan Seeger, S. A Simple, One-Step Approach to Durable and Robust Superhydrophobic Textiles. *Advanced Functional Materials*. v. 18, n.22, p. 3662-3669, 2008.

Sites consultados:

Harper, Tim. Global funding of nanotechnologies& its impact. Cientifica Ltd. (2011). www.cientifica.com.

Dawkins, R. O DNA: a linguagem da vida.
<http://boasaude.uol.com.br/lib/ShowDoc.cfm?LibDocID=3831&ReturnCatID=1798>.

Kalaugher, L. Lotus effect shakes off dirt.
<http://nanotechweb.org/cws/article/tech/16392>.

Plantas carnívoras têm material anti-aderente super eficiente. 2006.
<http://www.inovacaotecnologica.com.br/noticias/noticia.php?artigo=010160060118&id=010160060118>.

Inovação Tecnológica. 2008. Nanotecnologia reduz uso de metais preciosos em catalisadores em até 90%.
<http://www.inovacaotecnologica.com.br/noticias/noticia.php?artigo=uso-de-metais-preciosos-em-catalisadores>.

GLOSSÁRIO

Nanociência

É o estudo dos fenômenos, das novas características e da manipulação de materiais na escala nanométrica.

Nanobiotecnologia

Nanotecnologia aplicada às ciências da vida.

Nanomedicamentos

As preparações farmacêuticas que fazem uso de nanoestruturas.

Nanoestrutura

Estrutura em escala nanométrica

Nanopartículas

Refere-se às partículas que foram obtidas com as três dimensões dentro da escala nanométrica, na faixa aproximada entre 1 e 100 nm.

Nanocosméticos

Cosméticos produzidos pela incorporação ou utilização de nanomateriais e / ou por via nanotecnológica.

Nanomaterial

Material com uma ou mais dimensões externas na escala nanométrica.