

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

NANOTOXICOLOGIA: SEGURANÇA NO USO DE NANOPARTÍCULAS

Nanotoxicology: safety in the use of nanoparticles

Rônan Vivian Carvalho

Porto Alegre, junho de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

NANOTOXICOLOGIA: SEGURANÇA NO USO DE NANOPARTÍCULAS

Nanotoxicology: safety in the use of nanoparticles

Rônan Vivian Carvalho

Trabalho de conclusão

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Solange Cristina Garcia

Co-orientadora: M. Sc. Rachel Picada Bulcão

Porto Alegre, junho de 2011.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que acreditaram e contribuíram, mesmo que indiretamente, para a conclusão deste curso.

Aos meus pais Lionete Vivian Carvalho e Juarez José de Carvalho, pelo amor incondicional. Por terem feito o possível e o impossível para me oferecerem a oportunidade de estudar, sentindo junto comigo, todas as angústias e felicidades, acreditando e incentivando meus objetivos e nunca deixando que as dificuldades acabassem com os meus sonhos, sou imensamente grato. Ao meu irmão Bruno, que me incentiva a correr atrás dos meus objetivos, sendo além de irmão, um grande amigo.

A orientadora Prof.^a Dr.^a Solange Cristina Garcia, pelo ensinamento para o desenvolvimento deste trabalho. A co-orientadora M. Sc. Rachel Picada Bulcão pela grande ajuda, por todo o conhecimento.

Aos meus familiares, por compreenderem a importância dessa conquista e aceitar a minha ausência quando necessário. Em especial, aos meus avós pelo amor e amizade que mesmo de longe sempre estarão presentes.

Aos meus amigos da faculdade pela agradável companhia por todos esses anos que serão eternamente lembrados.

Agradeço Deus, por tudo.

“Este trabalho foi elaborado segundo as normas da Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada/Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences apresentadas em anexo”.

Título:

NANOTOXICOLOGIA: SEGURANÇA NO USO DE NANOPARTÍCULAS

Nanotoxicology: safety in the use of nanoparticles

Autores:

Rônan Vivian Carvalho^a, Rachel Picada Bulcão^{a,b}, Sílvia Stanisçuaski Guterres^b,
Solange Cristina Garcia^{a,b*}.

Afiliação:

^a Laboratório de Toxicologia, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

****Autor correspondente:***

Solange Cristina Garcia

Laboratório de Toxicologia - UFRGS

Avenida Ipiranga, 2752, Santa Cecília

CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone: +55 (51) 3308.5297

Fax: +55 (51) 3308.543

E-mail: 00184060@ufrgs.br

Título resumido:

Nanotoxicologia e nanopartículas.

RESUMO

A nanotoxicologia pode ser considerada uma subárea emergente da toxicologia e/ou da nanotecnologia. Recentemente, as nanopartículas vêm sendo objeto de estudos, especialmente devido às suas propriedades físico-químicas. Porém, existem inúmeros tipos de nanopartículas que apresentam diferentes riscos à saúde. Nos últimos anos, em alguns países têm aumentado o número de estudos em nanotoxicologia, mas há falta de estudos conclusivos, que determinem mecanismos de interação com sistemas biológicos, doses e tempo de exposição. Há necessidade de revisões que abordem um maior número de tipos de nanomateriais, de forma coordenada e sistemática, para permitir uma análise das respostas biológicas comuns. A potencial aplicação na área biomédica conduz à necessidade de avaliação dos riscos na utilização de nanopartículas de prata, de polímeros biodegradáveis, quantum dots e nanotubos de carbono, por exemplo. Estudos *in vitro*, de citotoxicidade e genotoxicidade, e *in vivo*, testes agudos, subcrônicos e crônicos, são necessários nas análises de toxicidade. É observado que determinados nanomateriais podem induzir citotoxicidade e/ou genotoxicidade pela produção de espécies reativas. Portanto, com o rápido crescimento da nanotecnologia há exigência de esclarecimento através dos estudos no âmbito de segurança na saúde humana, além de uma discussão aberta na sociedade e regulamentação.

Palavras chave: nanopartículas, toxicologia, nanomateriais, segurança, toxicidade.

Abstract

The nanotoxicology can be considered an emerging subfield of toxicology and/or nanotechnology. Recently, nanoparticles have been the object of study, mainly because of its physicochemical properties. However, there are numerous types of nanoparticles that present different health risks. In recent years, some countries have increased the number of nanotoxicology studies, but there is a lack of conclusive studies, to determine mechanisms of interaction with biological systems, dose and exposure time. There is a need for reviews to address a larger number of different nanomaterials in a coordinated and systematic ways to allow a joint analysis of biological responses. Potential application in the biomedical area drives the need for risk assessment in the use of silver nanoparticles, biodegradable polymers, quantum dots and carbon nanotubes, for example. *In vitro* cytotoxicity and genotoxicity, and *in vivo* acute, subchronic and chronic tests are needed in the analysis of toxicity. It is observed that certain nanomaterials can induce cytotoxicity and/or genotoxicity for the production of reactive species. Therefore, with the rapid growth of nanotechnology there is a requirement for clarification through studies as part of security on human health, and an open discussion in society and regulation.

Keywords: nanoparticles, toxicology, nanostructures, safety, toxicity.

1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia aplicada às ciências da vida é conhecida como nanobiotecnologia, e estuda as propriedades de nanoestruturas biológicas em escala molecular. A análise envolve a compreensão da física e da química dos fenômenos biológicos e eventuais aplicações, manipulação e criação de dispositivos bio-nanoestruturais (Brasil, 2006). Esta área experimenta altas taxas de crescimento ao ano em termos de publicação científica, superiores ao crescimento da nanotecnologia como um todo, no período de 1996-2006 segundo o *Panorama Nanotecnologia* publicado em 2010 pela Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI).

Na área biomédica a nanotecnologia é utilizada ou projetada para potencializar efeitos antimicrobianos, para revestimentos de bases nanotecnológicas através de deposição física melhorando bioatividade e biocompatibilidade, em sistemas carreadores de fármacos, em imagens biomédicas, em biossensores e como estruturas de apoio (*scaffolds*) com capacidade na área de engenharia de tecidos.

Para o contínuo progresso da nanotecnologia é necessário o uso racional por meio da análise toxicológica dos materiais que estão sendo empregados. Na medida em que há um aumento dos produtos em escala nano há escassez de informações. Isso conduz alguns países a publicarem inventários, disponíveis *on-line*, dos produtos consumidos com base em nanotecnologia, ressaltando dificuldades no reconhecimento (PEN, 2011).

A nanotoxicologia, considerada uma subárea emergente da toxicologia (Maynard et al., 2011) e/ou da nanotecnologia surge, então, para analisar os nanomateriais estudando a capacidade destes em serem aceitos nos sistemas biológicos e os seus possíveis efeitos adversos (Fischer & Chan, 2007). O crescimento nos últimos anos no número de publicações científicas sobre nanotoxicologia em países como

Estados Unidos, China, Alemanha e Reino Unido, refletem a importância desta abordagem (Ostrowski et al., 2009).

A faixa de dimensões entre 1 e 100 nanômetros têm sido mais utilizada visto que, nesta escala, alguns materiais apresentam novas propriedades, como condutividade elétrica, elasticidade, maior resistência, cor diferente e maior reatividade (Ray et al., 2009). São realizados estudos *in vitro* de citotoxicidade e genotoxicidade, por exemplo, funcionando como um *screening* para as análises *in vivo* (Stone et al., 2009). Estas são procedidas com modelos animais e, testes toxicológicos agudo, subcrônico e crônico são realizados, avaliando a histopatologia bem como as respostas toxicológicas teciduais como imunogenicidade, carcinogenicidade, respostas inflamatórias. Para proceder a essas análises é importante seguir critérios de conduta dos estudos, o que nem sempre é observado. A *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), por exemplo, é uma instituição que comumente estabelece e valida os estudos de toxicidade.

É importante o grau de aceitação pública da nanotecnologia (Guterres et al., 2008), que pode ser definida como projetar, caracterizar, produzir e aplicar estruturas, através da manipulação controlada de tamanho e forma na escala nanométrica (nível atômico, molecular e macromolecular) que produz dispositivos e sistemas com pelo menos uma nova característica ou propriedade superior à existente (Bawa et al., 2005).

Porém, apesar de suas vantagens, devem ser realizadas discussões sobre os aspectos de segurança, regulação e impacto ambiental com a abrangência de toda a sociedade (Guterres et al., 2008). Embora qualquer material possa ser tóxico em doses elevadas, a questão mais relevante é: como os nanomateriais são tóxicos para as concentrações potenciais nas quais eles podem ser usados? (Ray et al., 2009).

Nanomateriais apresentam propriedades físico-químicas únicas que podem interferir e/ou reproduzir desafios no uso das avaliações toxicológicas clássicas. Eles requerem uma maior caracterização de fatores como (tamanho, forma, área de superfície, solubilidade, aglomeração, pureza) que outros compostos químicos. Outras características como capacidade de adsorção, propriedades ópticas e aumento da atividade catalítica podem influenciar os resultados de muitos estudos *in vitro* (Dhawan & Sharma, 2010).

Por isso, os estudos que citam à toxicologia e segurança no trabalho com nanomateriais, dependem essencialmente de financiamentos governamentais e atuação de Institutos Públicos de pesquisa. No mundo, os resultados destes estudos só devem constituir uma base sólida para definição de procedimentos operacionais nos próximos anos. Enquanto isso a precaução é imprescindível para se evitar acidentes e danos decorrentes da exposição (Brasil, 2008).

O Gerenciamento Eficiente de Risco é uma das iniciativas que compõem o plano estratégico do *Food and Drug Administration* (FDA) que incluem: a análise das novas tecnologias previamente a sua entrada no mercado para permitir avaliação rápida, fiscalização, garantia de segurança visando assegurar a saúde da população, porém sem retardar o desenvolvimento tecnológico (Fronza et al., 2007). É necessário termos cautela, a emergência de novas tecnologias alcança questões que algumas vezes são exacerbadas em relação aos prejuízos. Sempre há riscos em relação às novas tecnologias utilizadas pelo homem. As questões devem ser debatidas em relação a aspectos toxicológicos em direção a mecanismos regulatórios (Centre National de la Recherche Scientifique, 2005).

Testes de toxicidade para nanopartículas utilizando ensaios *in vitro* ou *in vivo* visam identificar um risco potencial por estabelecimento de relações dose-resposta na

caracterização de tais riscos. No entanto, os efeitos adversos associados aos nanomateriais podem ser explicados por uma função (risco = x perigo + exposição), a partir disto a abordagem deve integrar um paradigma da avaliação de risco composto por identificação e caracterização dos perigos e dos riscos, de modo que a gestão adequada das avaliações nanotoxicológicas possa ser realizada. A questão relevante é, em que dose isto pode ocorrer e quão realista é o estudo das condições de exposição reais? (Oberdörster, 2010). Com o avanço rápido e o aumento da produção em nanoescala, será cada vez mais importante entender como as características físico-químicas destes materiais interagem com os sistemas biológicos (Maynard et al., 2011).

Os mecanismos envolvidos com a toxicidade de alguns nanomateriais parecem conduzir ao aumento de espécies reativas (ERs) (Bhatt & Tripathi, 2011). Estas são constituídas de radicais superóxido, hidroxila e óxido nítrico, e o peróxido de hidrogênio, por exemplo. O aumento conduz ao estresse oxidativo, o qual está associado à oxidação de biomoléculas podendo conduzir a danos celulares (Abdala & Faine, 2008). Com isso é necessário avaliar os sistemas de defesa antioxidante como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reduzida, tioredoxinas, metalotioneínas, entre outros, para elucidar os mecanismos de toxicidade.

Além disso, há exposição através de várias vias como inalação, ingestão, absorção dérmica, seja por aplicação terapêutica ou exposição não-intencional, resultando em diferentes barreiras biológicas que devem ser consideradas (Teow et al., 2010). Segundo Donaldson e colaboradores, em 2004, as nanopartículas têm maior potencial para percorrer o organismo do que outros materiais ou partículas maiores. As diversas interações desses materiais com células, fluídos e tecidos devem ser considerados a partir do local de entrada e depois através de uma série de vias possíveis

para órgãos-alvo. O potencial para resposta biológica significativa em cada um desses sítios exige investigação.

Recentes revisões, portanto, têm focado nos desafios, questionamentos e pesquisas necessárias para avaliar a toxicidade de nanomateriais (Yokel & Macphail, 2011; Dhawan & Sharma, 2010). A comparação entre os resultados de estudos *in vitro* com os correspondentes testes *in vivo* é importante para estabelecer a melhor correlação entre as informações toxicológicas (Fischer & Chan, 2007). Por isso, o intuito deste trabalho é revisar as avaliações nanotoxicológicas na área da saúde de diferentes nanomateriais visando estabelecer as respostas biológicas comuns baseadas em testes *in vitro* e *in vivo*.

2. NANOPARTÍCULAS DE PRATA

As nanopartículas de prata (AgNPs) estão sendo utilizadas na área biomédica e em vários produtos de consumo tais como cosméticos, têxteis, alimentos e equipamentos (PEN, 2011). A finalidade das AgNPs tem foco na atividade antimicrobiana destas, por exemplo, no interior de refrigeradores e containers de armazenamento de alimentos retardando o deterioramento, em meias e forros de calçados combatendo o odor, na fabricação de bandagens promovendo a cicatrização (Pinto, 2009). Dispositivos implantáveis como catéteres e próteses são revestidos com AgNPs proporcionando propriedades anti-sépticas (Hackenberg et al., 2011).

Para produzi-las, o método mais frequentemente utilizado é a redução química de sais de prata. Os íons de prata são reduzidos com borohidreto, citrato, ácido ascórbico ou outro agente redutor formando Ag^0 que na presença de um agente estabilizante polimérico forma “clusters” agregados de AgNPs. Os processos de síntese utilizam solventes aquosos ou orgânicos que podem interferir na toxicidade (Fabrega et

al., 2011). Apesar da sua utilização mundial, há escassez de informações para compreensão biológica e toxicológica, além disso, os riscos à saúde humana não têm sido explorados extensivamente (Ahamed et al., 2010).

A genotoxicidade e citotoxicidade de AgNPs com 46 nm foi avaliada *in vitro* com células tronco mesenquimais humanas, que são essenciais na cicatrização e regeneração de tecidos em contato próximo com implantes. Verificou-se que em concentrações de 0,1µg/mL há potencial dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), porém tal toxicidade ocorre em concentrações muito superiores às antimicrobianas. Para se ter uma idéia, para a bactéria *S. Aureus* a concentração inibitória mínima é de 35 ng/mL de AgNPs (Hackenberg et al., 2011).

O efeito das nanopartículas de prata é provavelmente uma soma de mecanismos de ação sugerindo que íons de prata reagem com grupamentos tióis de proteínas desempenhando um papel na inativação microbiana (Durán et al., 2010). Estes grupos estão presentes em estruturas de defesa fundamentais para proteção do nosso organismo contra a produção de espécies reativas, como glutathione reduzida, tioredoxinas e metalotioneínas. Portanto, a toxicidade está envolvida com a geração de espécies reativas (ERs) que desempenham um importante papel na indução de apoptose pelo tratamento com AgNPs. Diversos estudos *in vitro* têm demonstrado diminuição na viabilidade celular, por meio de diferentes índices de citotoxicidade 50% (IC₅₀), em diferentes linhagens celulares, relatando alterações oxidativas e aumento de citocinas inflamatórias (tabela 1).

Tabela 1 – Testes *in vitro* – AgNPs.

Linhagem celular	Tamanho	Tempo de exposição	IC₅₀ µg/mL	Efeitos celulares (Referência)
Células tronco mesenquimais humanas (hMSCs)	46 nm	24 h	~10	Liberação de citocinas IL-6, IL-8 e VEGF (Hackenberg et al., 2011).
Células de fígado humanas Chang	5-10 nm	24 h	4	Aumento na peroxidação lipídica; diminuição na GSH (Piao et al., 2011).
Hepatoblastomas humanos (HepG2)	5-10 nm	1 mês	2,75-3,0	Aumento na peroxidação lipídica e nos níveis de NO, LDH, AST, ALT e citocromo c. Diminuição na GSH e SOD (Nowrouzi et al., 2010).
Fibrosarcoma (HT-1080) e carcinoma de pele (A431)	7-20 nm	24 h	10,6 e 11,6	Aumento na peroxidação lipídica; Diminuição na GSH e SOD (Arora et al., 2008).
Células HELA	5-10 nm	24 h	92	Aumento na expressão de genes (ho-1 e MT-2A) relacionados ao estresse oxidativo (Miura & Shinohara, 2009).

IL-6 = interleucina 6; IL 8 = interleucina 8; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular; GSH = glutationa reduzida; NO = óxido nítrico; LDH = lactato desidrogenase; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; SOD = superóxido dismutase.

É observado nestes estudos aumento de ERs que pode levar ao estresse oxidativo com peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas, às enzimas, carboidratos e DNA (Barreiros et al., 2006). Pião e colaboradores, em 2011, demonstraram aumento nos níveis de peroxidação lipídica e dano protéico, analisados com 8-isoprostano e proteína carbonilada. Os níveis de GSH, importantes na manutenção da homeostase de oxi-redução celular, estavam diminuídos devido à inibição da sua síntese. Além de diminuir os níveis de GSH, Arora e colaboradores, em 2008, sugeriram que AgNPs podem inibir enzimas como a superóxido dismutase por mecanismos indiretos. As alterações oxidativas são diversas, em hepatoblastomas humanos ocorre significativo aumento na concentração de óxido nítrico que leva a peroxidação de lipídios, portanto, espécies reativas do nitrogênio estão envolvidas (Nowrouzi et al., 2010). A indução de apoptose pode ocorrer por um desbalanço na membrana mitocondrial levando a abertura de poros. Com isso há liberação de citocromo c da mitocôndria para o citosol ativando caspases responsáveis pelos mecanismos apoptóticos (Nowrouzi et al., 2010).

Em um dos estudos foi relatado liberação de citocinas, como IL-8, sendo mais relacionado à ativação de células hMSCs em doses sub-letais, IL-6 e VEGF também estavam aumentados (Hackenberg et al., 2011). O efeito de AgNPs em células humanas traduz-se pelo aumento de ERs e outros fatores que diferem nos sistemas estudados. Segundo Liu e colaboradores, em 2010, ocorre manutenção das células humanas A549, SGC-7901, HepG2 e MCF-7 na fase S do ciclo celular com aumento de ERs havendo maior facilidade de absorção em comparação a formas maiores.

Como para a maioria das nanopartículas, a forma, o tamanho e as modificações de superfície devem ser consideradas. Modificações como revestimento com polivinilpirrolidona, citrato, polietilenoamina afetam o potencial zeta alterando a

toxicidade das AgNPs. O potencial zeta é indicativo de estabilidade física do sistema nanoparticulado sendo um parâmetro importante para a determinação dos efeitos fisiológicos (Guterres et al., 2007). As AgNPs que apresentam carga positiva são mais tóxicas para *bacillus*, por exemplo. A presença de grupos carboxílicos, fosfatos e aminas fornecem à membrana das bactérias Gram positivas, carga negativa e os fatores eletrostáticos vão determinar a captação e a toxicidade (El Badawy et al., 2011).

A exposição inalatória a nanopartículas de prata é outro aspecto importante visto que alguns produtos como aerossóis (desodorantes) podem utilizar tais materiais. Ratos expostos por 6 horas sob concentração de $133 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de AgNPs com diâmetro de 15 nm apresentam incorporação desses materiais na cavidade nasal e pulmões associadas aos nódulos linfáticos, quantificados por espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado. Foi verificada distribuição sistêmica e detecção não apenas no pulmão, mas também em outros órgãos como coração (Takenaka et al., 2001). A exposição a nanopartículas inaladas sugere que o pulmão é uma “porta de entrada” fácil para as nanopartículas. Tais materiais podem alcançar o cérebro através do sistema nasofaríngeo (Oberdorster et al., 2004). Entretanto, a relevância em relação a toxicidade inalatória para as AgNPs parece ser baixa (tabela 2).

Tabela 2 – Testes *in vivo* – AgNPs.

Tamanho	Tempo de exposição	Doses	Efeitos celulares (Referência)
-*	28 dias 6h/dia	61 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Parâmetros hematológicos e bioquímicos normais (Ji et al., 2007).
18-20 nm	90 dias 6h/dia	49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 515 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Dose-dependente inflamação, espessamento da parede dos alvéolos, pequena lesão granulomatosa e hiperplasia do ducto biliar (Sung et al., 2008).
5 \pm 2 nm tamanho primário	10 dias 4 h/dia	3,3 mg/m^3	Mínima resposta inflamatória. Leve elevação IL-12 (p40) e KC. A neutrofilia diminui após as três semanas (Stebounova et al., 2011).

IL12 = interleucina 12; KC = citocina derivada dos queratinócitos; -* = *valores não encontrados*.

No estudo de Stebounova e colaboradores, em 2011, pode-se observar uma dose mais elevada, porém ainda com baixa resposta inflamatória. Foram testadas sete citocinas e somente duas IL-12 (p40) e KC tiveram leve aumento. A IL-12 (p40) que induz células T nativas (*naïve T cells*) a se diferenciarem em células Th₀ e também ativa a ação lítica de células natural killer, e KC que está envolvida na quimiotaxia e ativação de neutrófilos. IL-12 (p40) e KC são produzidas por células dendríticas e macrófagos. O tamanho primário das nanopartículas foi de 5 \pm 2 nm, porém algumas aglomerações no aerossol foram observadas com diâmetros de 79 nm na câmara de exposição.

Nanopartículas de prata aumentam suas finalidades de uso sendo também promissoras na área de imagem celular. Materiais contendo núcleos de prata revestidos

com polímeros e substâncias fluorescentes “core-shell” apresentam uma propriedade única denominada de reforço metálico de fluorescência (Tang et al., 2010), por isso conforme aumenta a sua utilização é necessário avaliar a toxicidade específica de cada produto.

3. NANOCARREADORES DE FÁRMACOS

Carreadores de fármacos têm sido pesquisados sob diversas formas nanométricas. São relatados por diminuir a toxicidade permitindo novas possibilidades para utilização dos fármacos. Comparados à terapia convencional, podem carrear o fármaco diretamente nas células doentes e minimizar os danos às células saudáveis. (Chen et al., 2011). Como exemplos desses sistemas temos as nanopartículas poliméricas e os lipossomas que estão sendo estudados para o tratamento de diversas doenças como câncer, inflamações e malária (Kumari et al., 2010).

Nanopartículas poliméricas e lipossomas são os mais estudados, ao longo dos últimos anos, para a administração de fármacos. Além de carrear o agente terapêutico podem encapsulá-lo permitindo a liberação do fármaco sustentada ao alvo terapêutico protegendo-o da rápida degradação (Li et al., 2010). Utilizam da vetorização de fármacos para um sítio alvo sob as formas passiva ou ativa. A primeira é feita através da associação de um agente terapêutico a um carreador que passivamente alcança o órgão alvo considerando condições fisiológicas. A segunda é baseada no reconhecimento molecular por modificações de superfície (Gullotti & Yeo, 2009).

Os carreadores de fármacos necessitam, geralmente, ter capacidade de penetrar em diversas barreiras anatômicas, além de liberar sustentadamente o conteúdo e ter estabilidade no tamanho nanométrico (Mukherjee et al., 2009). Podem ser basicamente divididos em convencionais, furtivos ou “*stealth*” e com ligantes de reconhecimento.

A administração intravenosa de uma nanopartícula pode conduzir a rápida eliminação da circulação. Os carreadores conhecidos como convencionais (de superfície não modificada), possuem superfícies mais ou menos hidrofóbicas, sendo retirados de circulação sanguínea por captura (*uptake*), após opsonização. Opsoninas são responsáveis pelo reconhecimento das nanopartículas como corpos estranhos direcionando estas substâncias ao sistema fagocitário mononuclear (SFM). Este é formado por células de Kupffer do fígado, macrófagos do baço, medula óssea, pulmão, nódulos linfáticos (Guterres et al., 2007).

Na maioria dos casos não se deseja essa eliminação rápida e para que isso não ocorra, a superfície tem sido funcionalizada formando os carreadores conhecidos como *stealth* (Alexis et al., 2008). A incorporação de polietilenoglicol (PEG) pelo processo conhecido como peguilação evita o reconhecimento imune de carreadores, através do impedimento estérico, aumentando também a hidrofilia (Neoh & Kang, 2011). Além do PEG, outras substâncias como poli (óxido etileno), poloxamer, poloxamina e polissorbatos (Tween 80) são também utilizadas (Guterres et al., 2007).

Quando é evitada a eliminação rápida das nanopartículas, estas não conseguem penetrar na maioria dos tecidos, apenas nos que possuam endotélio capilar descontínuo (fenestrado), como o fígado, o baço e a medula óssea. Algumas condições patológicas como tumores sólidos, inflamações e infecções, também tornam o endotélio defectivo. Isso pode proporcionar o desenvolvimento de tratamentos de diversas doenças (Alexis et al., 2008).

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos com diâmetro abaixo de 1 μm , sendo representadas pelas nanocápsulas e nanoesferas (Schaffazick et al., 2003). O tamanho da nanopartícula depende dos constituintes da formulação, bem como dos métodos de síntese das nanopartículas que possuem,

geralmente, diâmetros médios compreendidos entre 100 e 500 nm, porém partículas com diâmetro inferiores (30 a 80 nm) ou mesmo superiores (500-900 nm) podem ser obtidas (Guterres et al., 2007).

As nanocápsulas são caracterizadas por um invólucro circundando um núcleo oleoso na qual o fármaco está adsorvido na parede polimérica ou disperso no núcleo. Já as nanosferas possuem uma matriz polimérica na qual o fármaco fica retido ou adsorvido (Schaffazick et al., 2003). São incorporados fármacos lipofílicos, que tem alguma solubilidade na matriz ou no núcleo oleoso de nanocápsulas, mais facilmente que compostos hidrofílicos, embora os últimos possam ser adsorvidos na superfície das partículas (Barratt, 2000).

As aplicações das nanopartículas poliméricas estão voltadas para polímeros biodegradáveis e biocompatíveis como ácido poli-D,L-lactídio-co-glicolídio (PLGA), ácido polilático (PLA), poli-ε-caprolactona (PCL), entre outros (Kumari et al., 2010). A nanoescala biodegradável está sendo utilizada para obter um alto efeito com mínima toxicidade (Guterres et al., 2008). O termo biodegradável significa que os polímeros sofrem degradação macromolecular com dispersão *in vivo* (Woodruff & Hutmacher, 2010).

As avaliações toxicológicas para nanopartículas poliméricas são poucas atualmente, uma possível explicação para isto são as características de compatibilidade biológica dos polímeros utilizados. A citotoxicidade de nanoesferas e microesferas de PLA, em relação à endocitose de partículas, com diferentes teores de polietilenoglicol foram avaliadas usando osteoblastos de ratos. Ambas nano e micro partículas não causaram citotoxicidade, além disso, as células apresentavam morfologia normal. O período de incubação aos materiais foi de três dias em concentração de até 0,6 mg/mL. Houve uma leve, mas não significativa diferença no crescimento celular, maior para as

nanoesferas que apresentavam mais PEG, em proporções de 30%, sugerindo que são mais biocompatíveis. O aumento na concentração de PEG reduziu a endocitose em osteoblastos de ratos. O PEG pode facilitar a interação com os fosfolípidos da membrana tornando o processo de endocitose mais estável, porém mais lento. No grupo das microesferas o tamanho pode influenciar na formação de agregados que dificultam a absorção (Wang et al., 2010a).

Nanopartículas de PLGA e copolímeros de monometóxi(polietilenoglicol)-PLGA foram estudadas por He e colaboradores, em 2009. Mesmo em altas concentrações 20 mg/ml, que são inviáveis para uso clínico, o PLGA e o copolímero não causaram severidade grave em células ovarianas de hamsters Chineses.

O PLGA é hidrolisado em meio ácido produzindo monômeros biodegradáveis como lactato e ácido glicólico, esses produtos são metabolizados no ciclo do ácido cítrico. As policaprolactonas (PLCs) apresentam degradação mais lenta que os ácidos polilácticos, mas são hidrolisadas a 6-hidróxil-capróico que também é metabolizado no ciclo (Kumari et al., 2010).

A nanopartícula em si pode não reproduzir toxicidade, porém deve-se ter o cuidado de avaliar a formulação que está sendo utilizada. Tensoativos de alta hidrofília são empregados para evitar a aglomeração como laurilsulfato de sódio (aniônico), sais de amônio quaternário (catiônicos) ou, mais frequentemente polissorbatos (Tween 80; Tween 20) e poloxamers (Guterres et al., 2007). Liu e colaboradores, em 2010, testaram nanopartículas de PLA-PEG sem Tween 80 *in vitro* observando diminuição da toxicidade do Duopafei[®], que por causa da baixa solubilidade em água utilizava altas concentrações do estabilizante.

Em geral, os polímeros bioreabsorvíveis são bem tolerados pelos tecidos vivos. Se o órgão envolvido na eliminação dos subprodutos tiver capacidade baixa de

eliminação, podem ocorrer distúrbios locais temporários como acidificação. Os ácidos biorreabsorvíveis podem, então, contribuir para um desencadeamento de respostas inflamatórias. Em altas doses e na forma bulk, microsferas de PCL de 106 a 500 μm injetadas em ratos Wistar resultaram na ativação de neutrófilos. A ativação destes fez com que ocorresse a liberação de quimiostáticos aumentando o número de neutrófilos e levando a inflamação. A fagocitose das microesferas poliméricas por células sanguíneas foi o principal mecanismo de depuração que o material foi eliminado do corpo (Woodruff & Hutmacher, 2010).

Na escala nano há poucas avaliações sobre a toxicidade *in vivo* de nanopartículas poliméricas. Uma exceção é o estudo de Huang e colaboradores, em 2010, que verificaram a toxicidade aguda e genotoxicidade de nanopartículas de poli- ϵ -caprolactona–polietilenoglicol-poli- ϵ -caprolactona, com aproximadamente 40 nm, administradas intravenosamente sob altas doses, 2,4g/Kg em ratos. Nos testes de toxicidade aguda não foram observadas alterações patológicas em diversos órgãos. Não ocorreram efeitos adversos, efeito mutagênico ou aberração cromossômica. São necessários mais estudos que demonstrem os limiares de toxicidade desses materiais, mas em geral apresentam toxicidade baixa.

Para os lipossomas, é difícil fornecermos uma avaliação geral da nanotoxicologia destas partículas porque os sistemas empregados são inúmeros. Nas análises toxicológicas, geralmente, são estudados em associação a um fármaco e não a formulação em si. Lipossomas são veículos eficientes para liberação sistêmica de fármacos (Cunha et al., 2007). A nanotoxicologia deve auxiliar na melhor escolha dos compostos lipídicos e quais características (presença de carga na sua superfície ou não, maior ou menor fluidez, presença de promotores de especificidade, como os anticorpos monoclonais, enzimas) são adequadas, não apenas em relação ao fármaco que irá

transportar, mas também o sítio de ação que irá atingir (Cunha et al., 2007). Os produtos atuais contendo esses sistemas são administrados principalmente através da via parenteral (Marcato & Durán, 2008).

A partir das inúmeras possibilidades que o nanoencapsulamento de fármacos pode oferecer, é esperado que ocorra a garantia da segurança destas formulações. Esta precisa ser demonstrada, especificamente *in vivo* e, finalmente, por estudos clínicos (Lehr et al., 2011). *In vitro*, a liberação da droga, geralmente, pode ser analisada de forma relativamente fácil, por exemplo, utilizando cromatografia líquida de alta eficiência, porém *in vivo* torna-se mais complicado: após a coleta do tecido-alvo, o material, em geral, precisa ser homogeneizado, e as células devem ser lisadas, a fim de liberarem os compostos de certos compartimentos intracelulares. Durante estas etapas de processamento e especialmente durante a lise celular (com o uso de detergentes), muitos tipos de nanocarreadores podem ser desestabilizados. No caso de lipossomas não é possível discriminar entre o fármaco que estava no lipossoma e o que já havia sido liberado no ambiente intra ou extracelular (Lammers et al., 2011). Por isso é necessário o desenvolvimento de novas técnicas que acompanhem o crescimento da nanotecnologia.

A nanomedicina *Theranostic*, que combina a terapia e o diagnóstico, está sendo cada vez mais estudada, tendo como um dos seus objetivos a validação e otimização das propriedades dos sistemas carreadores de fármacos (Lammers et al., 2011). Além das aplicações terapêuticas, de forma passiva e ativa, nanocarreadores estão ganhando maior adesão para fins de diagnóstico.

Anticorpos, lipossomas e nanopartículas poliméricas contendo marcadores de contraste, como radionucleotídeos e sondas de ressonância magnética já demonstram ter potencial para detectar doenças, bem como para visualizar vários aspectos importantes

do processo de carreamento de fármacos (Lammers et al., 2010). Além disto, tem aumentado o número de nanomedicamentos sendo preparados com a combinação de agentes de diagnóstico e terapêuticos (Shi et al., 2011). Os carreadores de fármacos estão sendo co-funcionalizados com agentes de contraste e fármacos. Há nanomateriais com capacidade intrínseca para fins de imagem, como os quantum dots, sendo também importantes para a implementação da combinação entre diagnóstico da doença e tratamento (Lammers et al., 2010).

4. QUANTUM DOTS (QDs)

São nanocristais semicondutores com tamanho entre 2 e 10 nm possuindo um núcleo constituído por um metal ou semi-condutor como, por exemplo, selênio de cádmio (CdSe) ou selênio de zinco (ZnSe). Para proteger o núcleo da oxidação, compostos como óxido de silício ou sulfeto de zinco envolvem os núcleos reativos semi-condutores (Bhatt & Tripathi, 2011).

Com alta capacidade de fluorescência, estreita faixa de emissão, amplo coeficiente de absorção e fotoestabilidade elevada, os quantum dots têm recebido a atenção como possíveis alternativas a corantes orgânicos, especialmente por seu potencial como marcador fluorescente para o diagnóstico biológico (Wang et al., 2010b). Apresentam superfícies modificadas com grupos amino, carboxílico e grupos orgânicos solúveis, permitindo que sejam conjugados com biomoléculas como biotina, anticorpos, oligonucleotídeos (DNA) e peptídeos (Pelley et al., 2009). Exibem propriedades ópticas e elétricas únicas (Bhatt & Tripathi, 2011). Para o diagnóstico de imagens *in vivo* de pequenos animais, estão sendo utilizados QDs revestidos com PEG para minimizar as interações inespecíficas e reduzir as respostas imunes, com alto tempo na circulação, permitindo revelar detalhadamente a estrutura vascular (InvitrogenTM, 2008). No

entanto, devido a sua composição química intrínseca, quantum dots são investigados em relação aos seus efeitos tóxicos (Yan et al., 2011).

Segundo Li e colaboradores, em 2009, os quantum dots (CdSe) podem apresentar toxicidade pela liberação do íon Cd^+ , depleção de GSH e geração de espécies reativas. Na área de bioimagens, geralmente, são introduzidos no sistema vascular através de injeção e, assim, as células endoteliais vasculares são diretamente expostas. Estão sendo utilizadas veias umbilicais humanas (HUVECs) para avaliar a toxicidade endotelial destes compostos. Wang e colaboradores, em 2010c, demonstraram que o tratamento destas células com QDs claramente induziu a geração de ERs e genotoxicidade dose dependente. QDs com diferentes revestimentos são relatados serem tóxicos em hepatócitos de ratos (Shiohara et al., 2004).

As HUVECs expostas a QDs revestidos com ácido mercaptossuccínico na concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$ tiveram significativo estresse oxidativo, com danos mitocondriais graves. Foi relatado alterações no potencial de membrana que levaram a liberação de citocromo c e ativação de caspases que desencadeiam mecanismos apoptóticos. Esses efeitos tóxicos observados em 24 h revelam que a exposição pode levar ao desenvolvimento de doenças vasculares (Yan et al., 2011). Outros QDs funcionalizados com NH_2 -polietilenoglicol (PEG), não causaram citotoxicidade ou produção de citocinas pró-inflamatórias em linhagens celulares de macrófagos após 2 h. No entanto, os QDs NH_2 -PEG induziram um aumento de Ca_2^+ intracelular após 30 minutos e uma diminuição do nível de glutathiona após exposição de 2 h com 40 nM. A localização intracelular específica (no núcleo, citoplasma, mitocôndria ou vesícula) parece ser significativamente determinante da toxicidade destas partículas (Brandenberger et al., 2010).

Podemos observar nesses estudos que as concentrações das doses e exposição relacionadas variam em unidades de medidas (por exemplo, mg/mL, molaridade, mg/kg) isto torna a correlação das informações atuais um desafio (Hardman, 2006).

Poucos estudos sobre quantum dots são descritos até o momento avaliando a toxicidade *in vivo*. QDs revestidos com polietilenoglicol, soro fetal bovino e grupos carboxílicos foram injetados em ratos, na concentração de 15 nmol, sendo verificada a sua distribuição e toxicidade. Este estudo constatou que QDs com 21 nm peguados acumularam-se inicialmente no fígado e no baço. Foi observado que levou algum tempo para se acumularem nos rins, porque apesar do pequeno tamanho das partículas não foram facilmente eliminadas nos rins dos ratos. Alanina e aspartato aminotransferases, indicadoras de dano hepático, não apresentaram diferenças significativas ao grupo controle. A função renal estava normal, portanto, não foi constatada relevante toxicidade deste composto (Hauck et al., 2010). Porém, outro estudo com QD705 (Cd/Se/Te), um tipo de quantum dot revestido com ligantes de reconhecimento molecular, demonstrou que o cádmio livre pode ser liberado nos rins e ter risco de toxicidade (Lin et al., 2009). O cádmio divalente é nefrotóxico (Yan et al., 2011).

Com o provável aumento na prevalência de quantum dots na sociedade a elucidação dos potenciais efeitos adversos desses materiais será necessária não só para proteger a saúde do homem e a integridade ambiental, mas também para auxiliar a indústria e órgãos reguladores na maximização da utilização desses materiais. Dado os potenciais benefícios sociais que essas novas tecnologias podem trazer, entender os mecanismos e fontes de toxicidade ajudará a evitar problemas pela má aplicação. Informações nanotoxicológicas, poucas atualmente, serão vitais na produção desses compostos com mínimo risco (Hardman, 2006). No momento, a estrutura química dos

QDs parece conduzir a potenciais danos biológicos, entretanto, é necessário mais estudos que correlacionem exposição, dose e efeito.

5. NANOTUBOS DE CARBONO

São compostos de uma única ou múltipla folha de grafeno (grafite) enrolada em forma de cilindro, com “um átomo de espessura”, resultando em estruturas que podem ter uma única camada “single-walled” (SWCNT) ou multicamadas “multiwalled” (MWCNT) (Simeonova, 2009). Os SWCNT tem aproximadamente 1 nm de diâmetro e vários micrômetros de comprimento, enquanto os MWCNT possuem duas ou mais camadas com uma variedade de comprimentos e diâmetros (Bhatt & Tripathi, 2011).

Nanotubos de carbono podem ser utilizados em sensores, dispositivos eletrônicos, tratamento de águas residuais e muitas outras aplicações industriais. Ampla pesquisa sobre a utilização de SWCNTs, como em sistemas carreadores de fármacos, no crescimento de células ósseas e tratamento de câncer têm sido realizada (Yang et al., 2008). A funcionalização dos nanotubos de carbono, nas suas paredes ou por encapsulamento, permite explorar o seu potencial uso na área biomédica. Nanotubos funcionalizados podem ser utilizados como sensores biológicos implantáveis no corpo humano (Souza Filho & Fagan, 2007). Um exemplo é o monitoramento contínuo dos níveis de glicose por meio de biossensores projetados para explorar a propriedade de fotoluminescência dos nanotubos semicondutores quando esses são dispersos (Barone et al., 2005).

Estes nanomateriais são um dos que têm sido mais estudados em relação à toxicidade humana por não serem biodegradáveis (Kostarelos, 2008). Além disso, a maioria dos métodos de síntese de nanotubos produz grande quantidade de impurezas, devido aos catalisadores metálicos utilizados, o que pode afetar as análises de

toxicidade (Donaldson et al., 2006). A tabela 3 cita alguns dos estudos *in vitro* relacionados a esses nanomateriais.

Tabela 3. Testes *in vitro* – Nanotubos de carbono.

Linhagem celular	Tipo	Tempo de exposição	IC₅₀ µg/mL	Efeitos celulares (Referência)
Células epiteliais pulmonares de ratos (LE)	SWCNTs	72 h	< 10	Elevação de ERs. Níveis de GSH diminuídos levando a apoptose dose dependente (Sharma et al., 2007).
Células PC12	SSWCNTs	24 h	412,1	Apoptose dose dependente. Diminuição do potencial de membrana mitocôndrial. Elevação de ERs (Wang et al., 2011).
		48 h	186,7	
	LSWCNTs	24 h	160,5	
		48 h	54,5	
Células epiteliais pulmonares de ratos (LE)	MWCNTs	72 h	0,5	Estresse oxidativo. Diminuição de SOD e GSH induzindo apoptose por caspases (Ravichandran et al., 2009).
Veias umbilicais humanas (HUVECs)	MWCNT	24h	> 100	Aumento de ERs com dano ao DNA (Guo et al., 2011).

SSWCNTs = “*short single-walled carbon nanotubes*”; LSWCNTs = “*long single-walled carbon nanotubes*”.

Nanotubos SWCNTs podem aumentar espécies reativas do oxigênio por depleção dos níveis de GSH em células e tecidos (Sharma et al., 2007). A glutatona

reduzida (GSH) é uma das principais defesas antioxidantes contendo grupos sulfidríla livres estando envolvida na detoxificação de xenobióticos, remoção de espécies reativas do oxigênio e manutenção do estado de oxidação de grupos sulfidríla de proteínas. Nesses estudos são utilizadas diferentes linhagens celulares que refletem, através do IC_{50} , sensibilidades diferentes aos nanomateriais. Nas células PC12, linhagens celulares utilizadas para avaliar estudos neurobiológicos, podemos observar que foram utilizados dois tipos de nanotubos SWCNTs: um curto SSWCNTs, com diâmetro de 1 a 2 nm e comprimento de 0,5 a 2 μ m e um longo LSWCNTs, com diâmetro de 1 a 2 nm e comprimento de 20 μ m, demonstrando diferentes toxicidades, maiores para o LSWCNTs. Portanto, para um mesmo material pequenas alterações no tamanho refletem toxicidades diferentes.

A apoptose por SWCNTs pode ocorrer por um desbalanço mitocondrial levando a ativação de caspases (Wang et al., 2011). Estas também parecem estar envolvidas na toxicidade dos MWCNTs, além de diminuição na GSH e na enzima SOD (Ravichandran et al., 2009).

Outro estudo para os MWCNTs com o uso de células embrionárias renais (HEK293) humanas, mostrou que nanotubos de carbono (MWCNT) induzem inflamação e estresse oxidativo *in vitro* com aumento da produção de interleucina 8 (IL-8), de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e diminuição nos níveis de glutathiona sendo dependente da concentração, forma e tamanho. O aumento nos níveis de TBARS é resultado da produção de malondialdeído, um indicador de peroxidação lipídica. A IL-8 é uma citocina inflamatória e sua produção está associada à migração de neutrófilos para a região (Reddy et al., 2010).

Para aplicação biomédica de nanotubos como sistemas carreadores de fármacos, imagens médicas e biossensores, é requerido o conhecimento de sua distribuição e

toxicologia *in vivo*. A avaliação da toxicidade aguda pela administração intraperitoneal em ratos de nanotubos de carbono (SWNCTs) funcionalizados com grupos carboxílicos, mostraram significativa hepatotoxicidade por aumento do estresse oxidativo em concentrações a partir de 0,25 mg/kg. Houve significativo aumento da fosfatase alcalina em concentrações de 0,75 mg/kg. A fosfatase alcalina é produzida por células que revestem os ductos biliares se a doença hepática é de característica obstrutiva, ou seja, envolvendo a drenagem biliar, a fosfatase alcalina é a primeira a aumentar (Patlolla et al., 2011).

Nanotubos de carbono enfrentam o desafio de não serem facilmente degradáveis. Em um estudo realizado com nanotubos (SWNCTs) contendo 10 a 30 nm de diâmetro e 2 a 3 μm de comprimento, estes foram encontrados no fígado e pulmões de ratos três meses depois da aplicação intravenosa. Os animais que receberam este tratamento não demonstraram letargia, anorexia, vômito ou diarreia. Alanina e aspartato aminotransferases, importantes indicadoras de dano hepático, estavam elevadas. A GSH estava diminuída em órgãos como o pulmão na dose de 40 $\mu\text{g/ml}$ sugerindo indução de estresse oxidativo (Yang et al., 2008). Do ponto de vista toxicológico, nanotubos de carbono parecem ter potencial toxicidade crônica. Isso tem dificultado a aceitação e aplicação na área da nanomedicina.

Apesar dos nanotubos terem características distintas, sua forma de “fibra de agulha” se assemelha ao amianto, conhecido também como asbesto (Polland et al., 2008). Esse fato tem aumentado a preocupação, visto que o uso indiscriminado possa levar a mesoteliomas, um raro tumor de células mesoteliais, ocorrendo mais frequentemente na pleura e, em raros casos, no peritônio (cavidade abdominal) ou outros órgãos. Está associado em 90% dos casos à exposição ocupacional a asbestos tendo um período de latência longo de 25 a 45 anos, porém sendo altamente maligno

(Robbins et al., 1996). Há uma preocupação, portanto, aos problemas pulmonares, que essa substância possa causar. Alguns estudos têm observado após administração de MWCNTs, processo inflamatório com formação de granuloma - massa de células leucocitárias que podem conduzir a mesotelioma (Park et al., 2009; Polland et al., 2008), além de respostas alergênicas.

Park e colabores, em 2009, observaram que macrófagos alveolares são ativados após uma única instilação intratecal de MWCNTs e que estes atraem células do sistema imunológico, como neutrófilos, células T e monócitos. Os macrófagos ativados podem secretar citocinas que afetam o comportamento de outras células. Por exemplo, IL-1 que pode servir como um iniciador da indução de novas respostas inflamatórias (Park et al., 2009). Crouzier e colaboradores, em 2010, ao instilarem intranasalmente 1,5 mg/kg de *double walled carbon*, uma outra forma dos nanotubos, em ratos, observaram também elevação de citocinas pró-inflamatórias, porém acompanhado de diminuição no estresse oxidativo. À semelhança de outras nanopartículas conhecidas como fulerenos, os radicais livres do oxigênio podem ser “capturados” na superfície dos nanotubos. Esse mecanismo é semelhante à funcionalização de nanotubos com polímeros, por exemplo. Isso pode também estar associado a sua alta afinidade por elétrons.

6. CONCLUSÃO

Os estudos têm demonstrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que os mecanismos de ação dos nanomateriais ainda não são totalmente compreendidos, porém parece que as inúmeras interações podem desencadear a produção de espécies reativas.

No entanto, há carência de métodos padronizados como consequência das variações nos constituintes dos nanomateriais. Há diferentes tipos de nanomateriais e dentre cada tipo diversas constituições, além disso, os grupos de pesquisa utilizam

diferentes linhagens celulares, condições de cultivo e tempos de administração dificultando a comparação entre as diversas avaliações toxicológicas realizadas. A maioria dos estudos ainda é *in vitro* havendo menos testes *in vivo*, portanto, mais estudos para elucidar as interações destes compostos, validando e utilizando os sistemas biológicos, são necessários. A nanotoxicologia, neste aspecto, é fundamental para avaliar os riscos e garantir no futuro a segurança no emprego da nanotecnologia.

REFERÊNCIAS

- Abdlla DS, Faine LA. Radicais livres e Antioxidantes. In: Oga S, Camargo MM, Batistuzzo JA. Fundamentos de toxicologia. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2008. P.36-58.
- Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). Panorama nanotecnologia. Brasília; 2010. 180 p.(Série Cadernos da Indústria ABDI; XIX). [cited 2011 May 12]. Available from:
<http://www.abdi.com.br/Estudo/Panorama%20de%20Nanotecnologia.pdf>.
- Ahamed M, Alsalhi MS, Siddiqui MK. Silver nanoparticle applications and human health. *Clin Chim Acta*. 2010 Dec 14;411(23-24):1841-8.
- Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm*. 2008 Jul-Aug;5(4):505-15.
- Arora S, Jain J, Rajwade JM, Paknikar KM. Cellular responses induced by silver nanoparticles: In vitro studies. *Toxicology Letters*. [doi: 10.1016/j.toxlet.2008.04.009]. 2008;179(2):93-100.
- Barone PW, Baik S, Heller DA, Strano MS. Near-infrared optical sensors based on single-walled carbon nanotubes. *Nat Mater*. 2005 Jan;4(1):86-92.
- Barratt GM. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. *Pharm Sci Technol Today*. 2000 May;3(5):163-71.
- Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*. 2006;29:113-23.
- Bawa R, Bawa SR, Maebius SB, Flynn T, Wei C. Protecting new ideas and inventions in nanomedicine with patents. *Nanomedicine*. 2005 Jun;1(2):150-8.
- Bhatt I, Tripathi BN. Interaction of engineered nanoparticles with various components of the environment and possible strategies for their risk assessment. *Chemosphere*. 2011 Jan;82(3):308-17.
- Brandenberger C, Clift MJ, Vanhecke D, Muhlfeld C, Stone V, Gehr P, et al. Intracellular imaging of nanoparticles: is it an elemental mistake to believe what you see? *Part Fibre Toxicol*. 2010;7:15.
- Brasil. Ministério da ciência e tecnologia (MCT). Pequeno Glossário de Nanotecnologia. 2006.
- Brasil. Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT/CNPq). Abordagens para um Trabalho Seguro com Nanotubos de Carbono. 2008. Rede Nacional de Pesquisa em Nanotubos de Carbono. [cited 2011 April 04]. Available from:
http://lqes.iqm.unicamp.br/images/bibliotecas_lqes_nanotecnologia_nanoriscos_seguranca.pdf

Centre National de la Recherche Scientifique. The Nanosciences. 2005. [cited 2011 May 25]. Available from: http://www.cnrs.fr/en/science-news/docs/nano_gb_web.pdf.

Chen L, Henein G, Luciani V. Nanofabrication techniques for controlled drug-release devices. *Nanomedicine (Lond)*. 2011 Jan;6(1):1-6.

Crouzier D, Follot S, Gentilhomme E, Flahaut E, Arnaud R, Dabouis V, et al. Carbon nanotubes induce inflammation but decrease the production of reactive oxygen species in lung. *Toxicology*. 2010 Jun 4;272(1-3):39-45.

Cunha, TN, Soares IC, De Gaspari EM. Em busca de lipossomas inteligentes para a administração de drogas para a tuberculose. *BEPA*, v.4, n.39, mar. 2007.

Dhawan A, Sharma V. Toxicity assessment of nanomaterials: methods and challenges. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Sep;398(2):589-605.

Donaldson K, Aitken R, Tran L, Stone V, Duffin R, Forrest G, et al. Carbon Nanotubes: A Review of Their Properties in Relation to Pulmonary Toxicology and Workplace Safety. *Toxicological Sciences*. 2006 July 2006;92(1):5-22.

Donaldson K, Stone V, Tran CL, Kreyling W, Borm PJ. Nanotoxicology. *Occup Environ Med*. 2004 Sep;61(9):727-8.

Durán N, Marcato PD, Conti RD, Alves OL, Costa FTM, Brocchi M. Potential use of silver nanoparticles on pathogenic bacteria, their toxicity and possible mechanisms of action. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2010;21:949-59.

El Badawy AM, Silva RG, Morris B, Scheckel KG, Suidan MT, Tolaymat TM. Surface charge-dependent toxicity of silver nanoparticles. *Environ Sci Technol*. 2011 Jan 1;45(1):283-7.

Fabrega J, Luoma SN, Tyler CR, Galloway TS, Lead JR. Silver nanoparticles: behaviour and effects in the aquatic environment. *Environ Int*. 2011 Feb;37(2):517-31.

Fischer HC, Chan WCW. Nanotoxicity: the growing need for in vivo study. *Current Opinion in Biotechnology*. [doi: 10.1016/j.copbio.2007.11.008]. 2007;18(6):565-71.

Fronza, T.; Guterres, S.; Pohlmann A.; Teixeira H. *Nanocosméticos: Em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios*. Porto Alegre: Gráfica da UFRGS; 2007. 61 p.

Gullotti E, Yeo Y. Extracellularly Activated Nanocarriers: A New Paradigm of Tumor Targeted Drug Delivery. *Molecular Pharmaceutics*. [doi: 10.1021/mp900090z]. 2009;6(4):1041-51.

Guo Y-Y, Zhang J, Zheng Y-F, Yang J, Zhu X-Q. Cytotoxic and genotoxic effects of multi-wall carbon nanotubes on human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. [doi: 10.1016/j.mrgentox.2011.01.014]. 2011;721(2):184-91.

Guterres SS, Pohlmann A, Poletto F. Uma pequena grande revolução: os impactos da nanobiotecnologia na saúde humana. Rev CH [Internet] 2008 December [cited 2011 May 29]; 255(43):26-31. Available from: <http://cienciahoje.uol.com.br/banco-de-imagens/lg/protected/ch/255/nanobiotecnologia255.pdf.view>.

Guterres SS, Schaffazick SR, Pohlmann. Preparação e Aplicações de Nanopartículas para Liberação Controlada de Fármacos. In: Morales MM. Terapias avançadas: células-tronco, terapia gênica e nanotecnologia aplicada à saúde. São Paulo: Atheneu; 2007. 336p.

Hackenberg S, Scherzed A, Kessler M, Hummel S, Technau A, Froelich K, et al. Silver nanoparticles: evaluation of DNA damage, toxicity and functional impairment in human mesenchymal stem cells. Toxicol Lett. 2011 Feb 25;201(1):27-33.

Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. Environ Health Perspect. 2006 Feb;114(2):165-72.

Hauck TS, Anderson RE, Fischer HC, Newbigging S, Chan WC. In vivo quantum-dot toxicity assessment. Small. 2010 Jan;6(1):138-44.

He L, Yang L, Zhang ZR, Gong T, Deng L, Gu Z, et al. In vitro evaluation of the genotoxicity of a family of novel MeO-PEG-poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)-PEG-OMe triblock copolymer and PLGA nanoparticles. Nanotechnology. 2009 Nov 11;20(45):455102.

Huang Y, Gao H, Gou M, Ye H, Liu Y, Gao Y, et al. Acute toxicity and genotoxicity studies on poly(varepsilon-caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(varepsilon-caprolactone) nanomaterials. Mutat Res. 2010 Feb 2;696(2):101-6.

Invitrogen™. The future of fluorescence. 2008 [cited 2011 May 15]. Available from: http://www.invitrogen.com/etc/medialib/en/filelibrary/cell_tissue_analysis/pdfs.Par.86928.File.dat/B-075409_Qdot_brochure.pdf

Ji JH, Jung JH, Kim SS, Yoon J-U, Park JD, Choi BS, et al. Twenty-Eight-Day Inhalation Toxicity Study of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats. Inhalation Toxicology. 2007;19(10):857-71.

Kostarelos K. The long and short of carbon nanotube toxicity. Nat Biotechnol. 2008 Jul;26(7):774-6.

Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010 Jan 1;75(1):1-18.

Lammers T, Aime S, Hennink WE, Storm G, Kiessling F. Theranostic Nanomedicines. Acc Chem Res. 2011 May 5.

Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Nanotheranostics and image-guided drug delivery: current concepts and future directions. Mol Pharm. 2010 Dec 6;7(6):1899-912.

- Lehr CM, Daum N, Schneider M, Schafer UF. Biological barriers--a need for novel tools in nanotoxicology and nanomedicine. Preface. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011 Apr;77(3):337.
- Li KG, Chen JT, Bai SS, Wen X, Song SY, Yu Q, et al. Intracellular oxidative stress and cadmium ions release induce cytotoxicity of unmodified cadmium sulfide quantum dots. *Toxicology in Vitro.* [doi: 10.1016/j.tiv.2009.06.020]. 2009;23(6):1007-13.
- Li Y, Dong H, Wang K, Shi D, Zhang X, Zhuo R. Stimulus-responsive polymeric nanoparticles for biomedical applications. *SCIENCE CHINA Chemistry.* 2010;53(3):447-57.
- Lin CH, Chang LW, Chang H, Yang MH, Yang CS, Lai WH, et al. The chemical fate of the Cd/Se/Te-based quantum dot 705 in the biological system: toxicity implications. *Nanotechnology.* 2009 May 27;20(21):215101.
- Liu W, Wu Y, Wang C, Li HC, Wang T, Liao CY, et al. Impact of silver nanoparticles on human cells: effect of particle size. *Nanotoxicology.* 2010 Sep;4(3):319-30.
- Marcato PD, Duran N. New aspects of nanopharmaceutical delivery systems. *J Nanosci Nanotechnol.* 2008 May;8(5):2216-29.
- Maynard AD, Warheit DB, Philbert MA. The new toxicology of sophisticated materials: nanotoxicology and beyond. *Toxicol Sci.* 2011 Mar;120 Suppl 1:S109-29.(1)
- Miura N, Shinohara Y. Cytotoxic effect and apoptosis induction by silver nanoparticles in HeLa cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* [doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.039]. 2009;390(3):733-7.
- Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. *Indian J Pharm Sci.* 2009 Jul;71(4):349-58.
- Neoh KG, Kang ET. Functionalization of inorganic nanoparticles with polymers for stealth biomedical applications. *Polymer Chemistry.* 2011;2(4):747-59.
- Nowrouzi A, Meghrazi K, Golmohammadi T, Golestani A, Ahmadian S, Shafieezadeh M, et al. Cytotoxicity of subtoxic AgNP in human hepatoma cell line (HepG2) after long-term exposure. *Iran Biomed J.* 2010 Jan-Apr;14(1-2):23-32.
- Oberdorster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. *J Intern Med.* 2010 Jan;267(1):89-105.
- Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol.* 2004 Jun;16(6-7):437-45.
- Ostrowski A, Martin T, Conti J, Hurt I, Harthorn B. Nanotoxicology: characterizing the scientific literature, 2000–2007. *Journal of Nanoparticle Research.* 2009;11(2):251-7.

Park EJ, Cho WS, Jeong J, Yi J, Choi K, Park K. Pro-inflammatory and potential allergic responses resulting from B cell activation in mice treated with multi-walled carbon nanotubes by intratracheal instillation. *Toxicology*. 2009 May 17;259(3):113-21.

Patlolla A, McGinnis B, Tchounwou P. Biochemical and histopathological evaluation of functionalized single-walled carbon nanotubes in Swiss-Webster mice. *J Appl Toxicol*. 2011 Jan;31(1):75-83.

Pelley JL, Daar AS, Saner MA. State of academic knowledge on toxicity and biological fate of quantum dots. *Toxicol Sci*. 2009 Dec;112(2):276-96.

Piao MJ, Kang KA, Lee IK, Kim HS, Kim S, Choi JY, et al. Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis. *Toxicol Lett*. 2011 Feb 25;201(1):92-100.

Pinto V, 2009. Impactos das nanotecnologias o caso do uso de prata. Brasil, Fundacentro. [cited 2011 May 20]. Available from:
http://www.fundacentro.gov.br/dominios/Nano/anexos/Semin%C3%A1rios/Apresent%C3%A7%C3%B5es/USO%20DE%20NANOPARTICULAS%20DE%20PRATA%20-%20antiga%20prtica%20Belem%20jan09_Valria.pdf

Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WAH, Seaton A, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nano*. [10.1038/nnano.2008.111]. 2008;3(7):423-8.

PEN, 2011. The nanotechnology consumer products inventory. Available from:
http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/analysis_draft/. Washington DC: Project on Emerging Nanotechnologies, Woodrow Wilson International Center for Scholars.

Ravichandran P, Periyakaruppan A, Sadanandan B, Ramesh V, Hall JC, Jejelowo O, et al. Induction of apoptosis in rat lung epithelial cells by multiwalled carbon nanotubes. *J Biochem Mol Toxicol*. 2009 Sep-Oct;23(5):333-44.

Ray PC, Yu H, Fu PP. Toxicity and environmental risks of nanomaterials: challenges and future needs. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2009 Jan;27(1):1-35.

Reddy AR, Reddy YN, Krishna DR, Himabindu V. Multi wall carbon nanotubes induce oxidative stress and cytotoxicity in human embryonic kidney (HEK293) cells. *Toxicology*. 2010 Jun 4;272(1-3):11-6.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar, V. *Patologia estrutural e funcional*. 2nd. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1996.

Schaffazick SR, Guterres SS, Freitas LdL, Pohlmann AR. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química Nova*. 2003;26:726-37.

Sharma CS, Sarkar S, Periyakaruppan A, Barr J, Wise K, Thomas R, et al. Single-walled carbon nanotubes induces oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J Nanosci Nanotechnol*. 2007 Jul;7(7):2466-72.

Shi D, Bedford NM, Cho H-S. Engineered Multifunctional Nanocarriers for Cancer Diagnosis and Therapeutics. *Small*. 2011:n/a-n/a.

Shiohara, A., Hoshino, A., Hanaki, K., Suzuki, K., Yamamoto, K., 2004. On the cytotoxicity caused by quantum dots. *Microbiol. Immunol*. 48, 669–675.

Simeonova PP. Update on carbon nanotube toxicity. *Nanomedicine*. 2009;4(4):373-5.

Souza Filho AGd, Fagan SB. Funcionalização de nanotubos de Carbono. *Química Nova*. 2007;30:1695-703.

Stebounova L, Adamcakova-Dodd A, Kim J, Park H, O'Shaughnessy P, Grassian V, et al. Nanosilver induces minimal lung toxicity or inflammation in a subacute murine inhalation model. *Particle and Fibre Toxicology*. 2011;8(1):5.

Stone V, Johnston H, Schins RPF. Development of in vitro systems for nanotoxicology: methodological considerations. *Critical Reviews in Toxicology*. 2009;39(7):613-26.

Sung JH, Ji JH, Yoon JU, Kim DS, Song MY, Jeong J, et al. Lung Function Changes in Sprague-Dawley Rats After Prolonged Inhalation Exposure to Silver Nanoparticles. *Inhalation Toxicology*. 2008;20(6):567-74.

Takenaka S, Karg E, Roth C, Schulz H, Ziesenis A, Heinzmann U, et al. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ Health Perspect*. 2001 Aug;109 Suppl 4:547-51.

Tang F, He F, Cheng H, Li L. Self-assembly of conjugated polymer-Ag@SiO₂ hybrid fluorescent nanoparticles for application to cellular imaging. *Langmuir*. 2010 Jul 20;26(14):11774-8.

Teow Y, Asharani PV, Hande MP, Valiyaveetil S. Health impact and safety of engineered nanomaterials. *Chem Commun (Camb)*. 2011 Jul 7;47(25):7025-38.

Wang J, Sun P, Bao Y, Liu J, An L. Cytotoxicity of single-walled carbon nanotubes on PC12 cells. *Toxicology in Vitro*. [doi: 10.1016/j.tiv.2010.11.010]. 2011;25(1):242-50.

Wang L, Zhang J, Zheng Y, Yang J, Zhang Q, Zhu X. Bioeffects of CdTe quantum dots on human umbilical vein endothelial cells. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010c Dec;10(12):8591-6.

Wang L, Zheng H, Long Y, Gao M, Hao J, Du J, et al. Rapid determination of the toxicity of quantum dots with luminous bacteria. *J Hazard Mater*. 2010b May 15;177(1-3):1134-7.

Wang W, Zhou S, Guo L, Zhi W, Li X, Weng J. Investigation of endocytosis and cytotoxicity of poly-d, l-lactide-poly(ethylene glycol) micro/nano-particles in osteoblast cells. *Int J Nanomedicine*. 2010a;5:557-66.

Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer--Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*. [doi: 10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002]. 2010;35(10):1217-56.

Yan M, Zhang Y, Xu K, Fu T, Qin H, Zheng X. An in vitro study of vascular endothelial toxicity of CdTe quantum dots. *Toxicology*. 2011 Apr 11;282(3):94-103.

Yang ST, Wang X, Jia G, Gu Y, Wang T, Nie H, et al. Long-term accumulation and low toxicity of single-walled carbon nanotubes in intravenously exposed mice. *Toxicol Lett*. 2008 Oct 1;181(3):182-9.

Yokel RA, Macphail RC. Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention. *J Occup Med Toxicol*. 2011;6:7.

ANEXO

Instruções aos Autores

Escopo e Política

A **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada/Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences** é um periódico especializado de conteúdo multidisciplinar, aberto à comunidade científica nacional e internacional, arbitrada e distribuída aos leitores do Brasil e de vários outros países.

Esta Revista é editada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista - UNESP. Publica pesquisas originais nos diferentes campos das Ciências Farmacêuticas, sobre temas relevantes envolvendo pesquisas básicas e aplicadas, na forma de artigos originais, comunicações breves e trabalhos de revisão. Os manuscritos poderão ser encaminhados em português, inglês ou espanhol. Publica um volume por ano, constituído por três fascículos ou números.

A **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada/Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences** segue as regras dos "Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos" (Norma de Vancouver - <http://www.icmje.org>).

É vedada a submissão integral ou parcial do manuscrito a qualquer outro periódico. A responsabilidade do conteúdo é exclusiva dos autores.

Submissão de trabalho

Cada manuscrito deve ser acompanhado de carta de apresentação assinada pelo autor correspondente.

Preparo de artigo original

Os manuscritos devem ser digitados em uma só face, fonte Times New Roman 12, em folha de papel branco, formato A 4 (210x297mm), mantendo margens laterais de 3 cm e espaço duplo em todo o texto. Todas as páginas devem ser numeradas a partir da página de identificação. Cada manuscrito deverá ser enviado em três vias impressas e uma em disquete ou CD, empregando editor de texto MS Word versão 6.0 ou superior.

O manuscrito deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem: página de identificação, resumo, palavras-chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências, figuras, legendas de figuras e tabelas.

Página de identificação:

- a) **Título do artigo:** deve ser conciso, informativo e completo, evitando palavras supérfluas. Os autores devem apresentar versão para o inglês, quando o idioma do texto for português ou espanhol.
- b) **Autores:** nome e sobrenome de cada autor por extenso.
- c) **Afiliação:** indicar a afiliação institucional de cada um dos autores.
- d) **Autor correspondente:** indicar o autor para o qual a correspondência deve ser enviada, com endereço completo, incluindo e-mail, telefone e fax.
- e) **Título resumido:** o título resumido será usado como cabeçalho em todas as páginas impressas, não deve exceder 40 caracteres.

Resumo: Todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter o resumo no idioma original e em inglês com o máximo de 250 palavras. Os artigos submetidos

em inglês deverão vir acompanhados do abstract e keywords. O resumo deve apresentar os objetivos do estudo, abordagens metodológicas, resultados e as conclusões.

Palavras-chave: Deve ser apresentada uma lista de 3 a 6 termos indexadores.

Introdução: Deve determinar o propósito do estudo e oferecer uma breve reunião da literatura, justificando, a realização do estudo e destacando os avanços alcançados através da pesquisa.

Material e métodos: Devem oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo possa ser repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas podem ser apenas referenciadas.

Ética: Os pesquisadores que utilizam em seus trabalhos experimentos com seres humanos, ou material biológico humano, devem observar as normas vigentes editadas pelos órgãos oficiais. Os trabalhos que envolvem experimentos que necessitem de avaliação do Comitê de Ética deverão ser acompanhados de cópia do parecer favorável.

Resultados: Devem oferecer uma descrição clara e concisa dos resultados encontrados, evitando-se comentários e comparações. Não repetir no texto todos os dados contidos nas figuras e tabelas.

Discussão: Deve explorar o máximo possível os resultados obtidos, relacionando-os com os dados já registrados na literatura. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

Agradecimentos: Devem se restringir ao necessário. O suporte financeiro deve ser incluído nesse item.

Figuras: Fotografias, gráficos mapas ou ilustrações devem ser apresentadas em folhas separadas, numeradas consecutivamente em legendas correspondentes deverão ser claras e concisas, e devem ser enviadas também em folha separada. Os locais aproximados das figuras deverão ser indicados no texto. Deve-se indicar no verso de cada figura o seu número, o nome do autor e uma seta indicando a orientação correta. A elaboração dos gráficos, mapas e ilustrações deverá ser feita em preto e branco ou em tons de cinza. As fotografias deverão ser acompanhadas em origina preto e branco ou com cópia digitalizada em formato .tif ou .jpg com no mínimo 300dpi. Essas fotos deverão estar em arquivos separados e não inseridas no texto do Word.

Tabelas: Devem complementar e não duplicar o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos arábicos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela. Se necessário, utilizar notas de rodapé identificadas.

Preparo de Comunicação Breve

Deve ser breve e direta sendo seu objetivo comunicar resultados ou técnicas particulares. No entanto recebe a mesma revisão e não é publicada mais rapidamente que um artigo original. Deve ser redigida de acordo com as instruções dadas para Artigo Original mas sem subdivisão em capítulos. As referências devem ser citadas no final do texto, usando o mesmo formato utilizado para o Artigo Original. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentadas. O autor deve informar que o manuscrito é uma Comunicação Breve de modo a ser avaliado adequadamente durante o processo de revisão.

Preparo de Artigo de Revisão

Deve conter uma revisão crítica de assunto atual e relevante baseando-se em artigos publicados e em resultados do autor. O Artigo de Revisão não deve ultrapassar oito páginas impressas (aproximadamente 24 páginas impressas no manuscrito). Deve apresentar resumo na língua em que estiver redigido e um Abstract quando redigido em português ou espanhol.

Citações no Texto: Usar os sobrenomes dos autores e o ano conforme os exemplos:

· Um autor:

Croft (1999) ou (Croft, 1999)

· Dois autores:

Sogin & Bacci (1998) ou (Sogin & Bacci, 1998)

· Mais que dois autores:

Kreiger et al. (1990) ou (Kreiger et al., 1990)

Referências bibliográficas: Devem ser citadas apenas aquelas essenciais ao conteúdo do artigo. As referências bibliográficas devem ser ordenadas alfabeticamente de acordo com a norma de Vancouver. Nas publicações com até dez autores, citam-se todos ; acima, o primeiro seguido da expressão et alli (abreviada et al.). Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. Consultar a lista de periódicos indexados no Index Medicus publicada no seguinte endereço eletrônico: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>

Artigos de periódicos

Docherty JR. subtypes of funcional α_1 , and α_2 , adrenoceptors. Eur. J. Pharmacol. 1998; 361(11):1-15.

Kupler LE, Bilezidoan JP, Robinson RB. R of alpha and beta adrenergic receptors by triiodothyronini in cultured rat myocardial cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1986; 334:275-281.

Araujo N, Kohn A, Katz N Activity of the artemether in experimental Schistosomiasis mansoni. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991;86(Suppl 2):185-8.

Yue WJ, You JQ, Mei JY. Effects of arthemeter on on Schistosoma japonicum adult worms and ova. Acta Pharmacol Sin 1984;5(2 Pt1): 60-3.

Artigo sem volume e número

Combes A. Etude d'excipients utilizes dans l'industrie pharmaceutique. STP Pharma 1989:766-90.

Artigo sem autor

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. BMJ 1981;283:628.

Artigo de periódico no formato eletrônico

Rocha JSY, Simões BJB, Guedes GLM. Assistência hospitalar como indicador da desigualdade social. Rev. Saúde Pública [periódico on-line] 1997; 31(5). disponível em URL: <http://www.fsp.usp.br/~rsp> [1998 Mar 23].

Instituição como autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hsion, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002;40(5):679-86.

Instituição como autor e editor

Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 3ª ed. Brasília (DF); 1999..

Ministério de la Salud de Nicaragua. Política nacional de salud 1997-2002: descentralización y autonomía. Managua: Ministério de la Salud; 2002.p.42-9.

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid programme. Washington (DC): The Institute; 1992.

Trabalho em congresso

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. I: Gammage RB, Kay SV, eds Indoor air and human Health. Proceedings of the seventh Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31; Knosxville, TN. Chelsea, MI: Lewis, 1985:69-78.

Livros

Goodman LS. The pharmacological basis of therapeutics. 2nd.ed. New York: Macmillan; 1955. 183p.

Lachman L, Leiberman HA, Kanig JL. The theory and pratice and industrial pharmacy. 3rd.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 902p.

Capítulos de livros

Laurenti R. A medida das doenças. In: Forattini OP. Ecologia, epidemiologia e sociedade. São Paulo: Artes Médicas; 1992. p.369-98.

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th.ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange, 1995. p.361-80.

Fisberg RM, Marchioni D, Slater B. Avaliação da dieta em grupos populacionais [online]. In: Usos e aplicações das dietary Reference Intakes – DRIs ILSI/SBAN; 2001. Disponível em URL: <http://www.sban.com.br/pesq/LIVRO-DRI-ILSI.pdf> [12 fev 2004]

Editores, compiladores

Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug induced headache. New York: Spring-Verlag: 1988.

Livro em CD-ROM

Martindale: the complete drug reference [book on CD-ROM].englewood, CO: Micromedex; 1999. Based on: Partiff K, editor. Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 1999. International Healthcare Series.

Dissertação e Tese

Schultz LF. Atopic dermatitis: etiological studies based on a twin population. [Tese] copenhagen: laegeforengen; 1985.

Chorilli M. Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo cafeína veiculados em géis hidrofílicos: estudos de estabilidade e liberação in vitro [Dissertação] Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP; 2004.

Documentos legais

Leis publicadas

Brasil. Decreto-Lei n. 7.841 de 8 de agosto de 1945. Código de águas minerais. Diário Oficial da União, 20 de ago 1945. p. 194.

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. N. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

European Economic Community. Council Directive 86/188/EEC of 12 May 1986 on the protection of workers related to exposure to noise at work. [Cited 2001 fev 20]. Available from: URL:http://europa.eu.int/eur-lex/en/consleg/index_1986.html.

Projetos de lei

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess.(1995)

Código de regulamentações federais

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Patente

Harred JF, Knight AR, McIntyre JS, inventors. Dow Chemical Company, assignee. Expoxidation process. US patent 3,654,317. 1972 Apr4.

Software

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Venters for Disease Control and Prevention; 1994.

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program] . Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Website

Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at: <http://www.hon.ch/conduct.hxml>. Accessed: June 30, 1998.

Hoffman DL. St John's Wort. 1995; [4 screens]. Available at: URL: <http://www.healty.net/library/books/hoffman/materiamedica/stjohns.htm>. Accessed July 16, 1998.

Os manuscritos que não estiverem de acordo com estas instruções não serão analisados.

Envio dos manuscritos:

Os manuscritos devem ser encaminhados ao Diretor da Revista, para o seguinte endereço:

Prof. Dr. Sandro Roberto Valentini

Diretor da Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada

Rodovia Araraquara-Jaú, km 1 – Caixa Postal 502

14801-902 – Araraquara – SP – Brasil

Fone: (0XX16) 3301-6887

E-mail: revistas@fcfar.unesp.br