

# RELAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA COM AS PRÁTICAS MÉDICAS ATUAIS E SUAS POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES FUTURAS

## Gabriel Henrique Hawthorne

---

Graduando no curso de Medicina do Centro Universitário de Maringá - Unicesumar, Maringá, PR  
gh\_hawthorne@hotmail.com

## Marcelo Picinin Bernuci

---

Docente do Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde do Centro Universitário de Maringá - Unicesumar, Maringá, PR  
marcelo.bernuci@unicesumar.edu.br

**RESUMO:** A influência da nanotecnologia nas práticas médicas tem possibilitado avanço no diagnóstico e tratamento de inúmeras enfermidades, contribuindo para o aumento da expectativa de vida. Entretanto, o pouco conhecimento acerca desta ciência e de suas potencialidades a torna pouco explorada e divulgada. A utilização de ferramentas nanotecnológicas para o aprimoramento de exames de imagem, fármacos e biossensores promete ser um dos pilares da medicina moderna. Mas, para tanto, a nanotecnologia deve transcender seu estigma futurista e ser incorporada como parte do processo de evolução da ciência básica e aplicada, subsidiando todas as áreas, inclusive a medicina. Estudos direcionados ao entendimento dos fundamentos nanotecnológicos e de suas aplicabilidades são, portanto, instrumentos factíveis para a divulgação desta ciência, o que permitirá um melhor posicionamento dos pesquisadores, estudantes e profissionais de saúde quanto às mudanças futuras das práticas médicas. Dessa forma, apresentaremos aqui informações fundamentais para o esclarecimento das bases científicas da nanotecnologia, descrevendo e discutindo suas principais aplicações na medicina. Acreditamos que os resultados compilados ajudarão no melhor entendimento das potencialidades da nanotecnologia e contribuirão amplamente para o campo da promoção da saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nanotecnologia; Medicina; Saúde.

## RELATIONSHIP BETWEEN NANOTECHNOLOGY IN CURRENT MEDICAL PRACTICES AND ITS POSSIBLE FUTURE IMPLICATIONS

**ABSTRACT:** The influence of nanotechnology in medical practice has made possible great progress in the diagnosis and treatment of several diseases, with the subsequent increase in life expectancy. However, scanty knowledge on the science and its potentialities brings about an underexploited factor. The use of nanotechnological tools for the improvement of test images, drugs and biosensors seems to be one of the bases of modern medicine. Nanotechnology should transcend its futuristic stigma and be incorporated as part of the process in the evolution of basic and applied science, subsidizing all areas, medicine included. Studies on the understanding of nanotechnology bases and its applicability are instruments for the dissemination of the science, triggering a better positioning for researchers, students and health professionals with regard to future changes in medical practices. Current paper presents information on the scientific bases of nanotechnology by discussing its main applications in medicine. Results will be of use for a better understanding of potentialities in nanotechnology and will contribute towards health promotion.

**KEY WORDS:** Nanotechnology; Medicine; Health.

## INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é uma ciência que estuda a manipulação de compostos dentro da escala nanométrica, sendo que um nanômetro é uma divisão do metro que equivale à sua bilionésima parte ( $1 \text{ nanômetro} = 10^{-9}$  metros; ou seja, um bilhão de nanômetros compõem um metro). Ao falarmos de compostos deste tamanho, estamos falando de uma escala usada para situar átomos ou moléculas.

Visto a importância crescente do tema, impressiona ser relativamente pouco discutido na comunidade e nas instituições formadoras. Além disso, parte do entendimento do assunto é cercada de mitos e distorções. A mídia procura explorar os seus aspectos mais sensacionalistas, e frequentemente o faz sem expor as bases científicas que suportam as ideias, o que faz a ciência parecer ficção e ter sua validade questionada.

A nanotecnologia tem aplicações nas mais diversas áreas do conhecimento, e a área médica não é exceção<sup>[7, 8, 14, 15]</sup>. Atualmente, destacam-se as frentes de avanço na produção de novos fármacos, de novos biossensores (aparelhos de medição dos níveis de compostos químicos ou biológicos, como a glicose, por exemplo) e no refinamento de exames de imagem (como a aplicação para melhorar a precisão da ressonância magnética). Num prazo maior, o campo tem potencial para revolucionar radicalmente a expectativa de vida e, entre muitas outras aplicações, a maneira como aprendemos e organizamos nosso conhecimento.

Em razão deste impacto, os desvios de compreensão e a falta de informação qualificam um grande problema para o pleno desenvolvimento da área. O campo nanotecnológico é desconhecido não só pelo público leigo como também por profissionais qualificados, que sofrerão influência direta dos avanços e novidades. Sabendo que quanto maior o nível de informação melhor nosso posicionamento frente às mudanças e que este tipo de conhecimento também ilumina estudantes e pode direcionar sua escolha de carreira, um esclarecimento sobre as bases da nanotecnologia e suas aplicabilidades é fundamental. Para que isso aconteça da melhor forma possível, é necessária informação acessível, conectada e justificada com bases

sólidas. Mas, apesar do conhecimento existente dentro de um campo científico como este ser gigantesco e crescer a cada dia, frequentemente toda essa informação é muito específica e desorganizada. Se as publicações são muito pontuais, é necessário que se apresente uma visão geral acessível, preservando a interdisciplinaridade e prezando o entendimento claro; apesar do foco na área da saúde, este foi um princípio norteador deste escrito. Assim, este é um artigo de revisão que foi criado na tentativa de apresentar uma visão analítica do andar da nanotecnologia, visando ajudar a solucionar o problema da desinformação.

Nossa ciência da saúde atual não consegue resolver todos os problemas, e a nanotecnologia é de fundamental importância, pois introduz outras soluções. E, diferente da maioria dos campos tradicionais que têm como objetivo resolver problemas, este tem um potencial fantástico e ainda inexplorado. Enquanto se oferece uma noção básica do campo, dos avanços e do esperado para o futuro, espera-se que esta noção funcione apenas uma catalisadora para muitos outros questionamentos. É provável que o leitor se surpreenda com as futuras aplicações; entretanto, já temos plenas condições para levantar tais questões. De fato, o debate estava até agora atrasado.

## OBJETIVOS

Introduzir os princípios básicos da nanotecnologia, apresentar algumas de suas aplicações atuais na área da saúde e traçar um plano dos possíveis avanços futuros dentro da mesma área.

## FUNDAMENTOS BÁSICOS DA NANOTECNOLOGIA

“Nano” é grego para anão. Na escala métrica, essa medida representa um bilionésimo de um metro, ou seja,  $10^{-9}$  metros. Apesar de o conceito ter se ampliado com o passar do tempo, podemos definir nanotecnologia como ciência que estuda tecnologias dentro das medidas da escala nanométrica, ou seja, trabalha com conjuntos de moléculas, moléculas ou átomos. Visto que toda matéria é composta de átomos estrategicamente colocados, os potenciais de aplicação

dessa tecnologia são muito extensos: imagine o poder de manipular moléculas transportadoras ou receptoras de células; aprofundando o pensamento, imagine poder posicionar átomos exatamente onde queremos que eles estejam. Sabendo que a diferença entre os inúmeros compostos que existem no nosso universo é unicamente a posição de seus diferentes átomos e suas respectivas ligações, manipular o nível atômico é poder imitar qualquer composto existente e até criar estruturas novas. Uma boa ilustração deste raciocínio é o conceito de alotropia, descrito pela química desde o século XVIII. A alotropia é o fenômeno onde um mesmo elemento pode originar compostos diferentes; o arranjo dos átomos de carbono e suas ligações, por exemplo, é o que diferencia o grafite do diamante: ambos são formados pelo mesmo elemento, mas organizado de outra maneira. Outra apresentação alotrópica do carbono são os nanotubos de carbono, uma das estruturas mais utilizadas nas aplicações nanotecnológicas. O posicionamento atômico preciso possibilitará aumentar a eficiência de máquinas e equipamentos em geral, permitindo que eles fiquem mais leves, econômicos, resistentes e funcionais – afinal, nenhum átomo estaria fora do lugar, ocupando um espaço desnecessário<sup>[7,8]</sup>.

Por isso, no futuro, com um domínio nanotecnológico satisfatório e a expansão das aplicações, poderá acontecer uma revolução na história da humanidade tão significativa quanto às revoluções agrícola, industrial e tecnológica<sup>[8]</sup>. Uma tecnologia que reorganiza o nível atômico tem vastas aplicações em praticamente todos os campos, com destaque especial para as áreas de preservação ambiental, áreas de produção de energia, engenharias de todos os tipos (incluindo a espacial), economia e as ciências da saúde. É importante informar, entretanto, que não existe um limite bem definido sobre o tamanho máximo de uma tecnologia para ser considerada nano. A European Medicines Agency define nanotecnologia como o uso de estruturas menores de 1.000 nanômetros (o equivalente a um micrômetro ou micron) que podem ser manipuladas para apresentar certas propriedades desejadas. Para fins de escala, trata-se de estruturas que, no seu comprimento máximo, são sete vezes menores que uma hemácia (Figura 1).

Uma tecnologia que tenta manipular compostos

deste tamanho parece muito distante da atualidade, mas esta impressão é falaciosa. Primeiramente, estruturas que trabalham com compostos dentro da escala nanométrica e unem minúsculas partículas já existem naturalmente, resultado do mecanismo de evolução e seleção natural: um bom exemplo são os ribossomos, organelas fundamentais para a vida. Essas máquinas biológicas produtoras de proteínas funcionam a partir da leitura de um código (frequentemente o RNA mensageiro) que, depois de traduzido, resulta na produção de compostos em escala nanométrica (proteínas, enzimas, hormônios) que realizam as mais variadas funções necessárias para a vida celular. Em segundo lugar, se a própria programação natural da vida mostra que é possível manipular materiais tão pequenos, a ciência também já conhece as etapas fundamentais deste processo, e descobertas novas são feitas em velocidade surpreendente. Um último fato que merece destaque é que o homem já conseguiu um domínio mediano de compostos em nanoescala, e as aplicações deste domínio são significantes e visíveis. Tudo isso corrobora a expectativa de que a nanotecnologia será cada vez mais discutida e relevante para a sociedade como um todo, com impactos substanciais na promoção da saúde e na sobrevivência populacional.

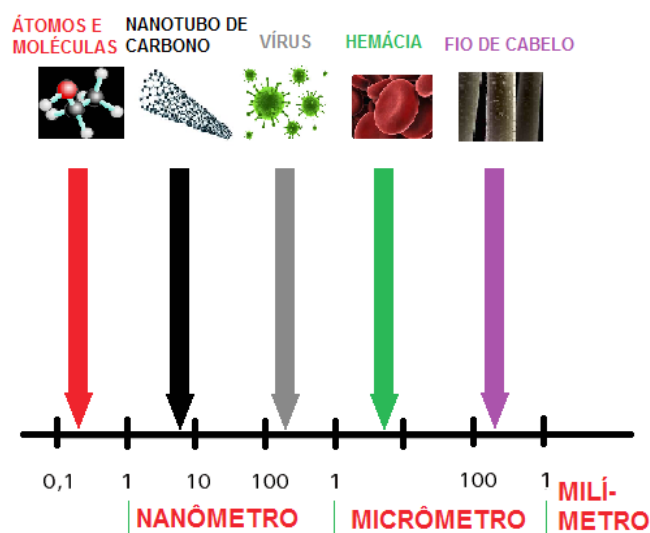


Figura 1. Escala manométrica e estruturas representativas.

O resultado deste início de caminhada já é bem visível, por exemplo, na produção de transistores. Os transistores são as estruturas chave da computação (e, portanto, tem um impacto inestimável na vida de bilhões de pessoas) que, simplificada, funcionam como

interruptores. A passagem de corrente elétrica por eles, ativando-os ou mantendo-os inalterados, produz um código num padrão binário: 1 para ligado, 0 para desligado. Este código é interpretado e traduzido em uma função pelos componentes do computador resultando num comando, assim como o código do RNA é traduzido pelo ribossomo resultando na produção de uma proteína. Em 2010, a placa de vídeo (um componente do computador responsável pelo envio de imagens ao monitor) AMD Radeon HD 6870 foi produzida contendo 1.7 bilhões de transistores, e cada um desses transistores tinha até 40 nanômetros<sup>[19]</sup>, ou seja, era aproximadamente 175 vezes menor que uma hemácia. Este é um bom exemplo das capacidades que temos atualmente para a manipulação nanométrica; é importante saber, entretanto, a distância que nos separa do alvo maior, que é a manipulação atômica precisa.

Como apresentado na figura 1 e sua legenda, um átomo geralmente tem entre 0,1 e 0,3 nanômetros. Colocar átomos em locais específicos, regidos por um sistema de organização em código (assim como o código binário rege a computação e o código genético rege a célula) seria o objetivo final da manipulação da nanotecnologia, formando sistemas mecânicos nanoscópicos refinados. Estes sistemas funcionariam analogamente às grandes máquinas atuais, mas de maneira extremamente mais eficiente. Apesar das diferenças entre a manipulação de compostos macroscópicos e nanoscópicos (como, por exemplo, a vibração constante das moléculas e os problemas entre o encaixe dos átomos), argumenta-se que este domínio é possível principalmente por que o funcionamento não precisa ser perfeito num primeiro momento, mas apenas satisfatório o suficiente para oferecer novas soluções e opções de manipulação<sup>[8]</sup>.

Muitos passos serão necessários até um nível completo de domínio, mas os caminhos já estão abertos. Sabe-se que um dia isso será possível, já que na história da humanidade se as invenções estão de acordo com as leis da natureza e do universo e o ideal traz benefícios significativos, a ideia será reproduzida mais cedo ou mais tarde (isto é, se não for substituída por algo melhor ou mais eficiente). Tome como exemplo a idealização do voo: desde os tempos gregos, ilustrada pela lenda de Ícaro, passando por Leonardo da Vinci, que viveu até os seus

últimos anos fascinado com o seu mecanismo e tentando decifrá-lo. Foi só no final do século XIX e início do século XX que os primeiros passos significativos foram dados. E depois disso observou-se um crescimento exponencial com base na evolução da tecnologia. As repercussões extremas disso são vistas hoje em dia: menos de 70 anos depois dos primeiros relatos bem sucedidos de voos o homem chegava à lua e, recentemente, a NASA pousou o Curiosity Rover em Marte. A analogia é direta: o voo, que já pareceu algo extremamente complexo e inalcançável, se baseou em princípios físicos coerentes extensivamente estudados e aprimorados em cadeia. O que começou com pequenos avanços discretos foi explorado a ponto de a humanidade dominar o mecanismo com maestria. Espera-se que aconteça o mesmo com a nanotecnologia, que também se baseia em princípios científicos físicos, matemáticos e biológicos sólidos, que estão sendo aprimorados a cada dia<sup>[7, 8, 14, 15]</sup>. Seguindo o padrão, também já podemos ver os pequenos avanços tímidos. Dado o ritmo acelerado de expansão dos avanços em tecnologia, existem razões para acreditar que nível satisfatório de domínio nanotecnológico acontecerá ainda no século XXI, e provavelmente em poucas décadas. Cálculos e estimativas desde a década de 80 até o ano de 2014 foram utilizados para basear essas afirmações, e convergem<sup>[7, 8, 14, 15]</sup>. Uma ideia promissora para o primeiro avanço substancial consiste na utilização da já existente aparelhagem biológica (DNA, RNA, Ribossomos) através de manipulações genéticas para a produção das primeiras nanomáquinas imprecisas, que, por sua vez, seriam utilizadas para produzir nanomáquinas um pouco mais precisas e com algumas correções. Novamente, estas máquinas possibilitariam a produção de outra geração aprimorada e, assim, sucessivamente, num nível crescente, seria atingido o domínio satisfatório no decorrer dos anos<sup>[7,15]</sup>. Provavelmente, num estágio avançado, esses nanocompostos utilizariam código binário para se comunicar e consistiriam em nanocomputadores e nanomáquinas assustadoramente potentes e eficientes<sup>[7]</sup>. Cientistas já conseguem manipular o código genético atualmente e já entendem como as moléculas reagem e se organizam; o conhecimento para a montagem de máquinas complexas já existe e um código eficiente de comunicação também; grande desafio é, agora, refinar,

interligar e direcionar esse conhecimento para adentrar finalmente no mundo da manipulação atômica. Apesar de sedutora, entretanto, não é apenas a manipulação atômica que fará com que a nanotecnologia traga benefícios. Nas próximas seções serão exploradas as aplicações atuais da nanotecnologia, com um enfoque para a área da medicina e seus respectivos impactos na promoção da saúde.

### **APLICAÇÕES MÉDICAS ATUAIS DA MANIPULAÇÃO OU PRODUÇÃO DE COMPOSTOS À ESCALA NANOMÉTRICA:**

Ainda não dominamos o nível de manipulação atômica necessário para produzir máquinas completamente orientadas e complexas, mas já conseguimos produzir, com nossas atuais técnicas menos refinadas, vários compostos em nanoescala. Os transdutores foram um exemplo e aqui serão apresentados outros, voltados para a área da saúde. As técnicas de produção destes compostos, altamente específicas, não são o alvo deste trabalho; bastará mostrar os resultados aplicáveis de algumas dessas manipulações, que serão expostos sucintamente visando atualizar e aproximar o leitor do andamento do progresso nanotecnológico.

### **APLICAÇÃO EM FÁRMACOS: CÂNCER E OUTRAS DOENÇAS**

Uma das aplicações mais pronunciadas da nanotecnologia é a utilização de nanocompostos carreadores, ou seja, compostos com até 1000 nanômetros que carregam alguma substância e direcionam os fármacos para regiões específicas. Esse direcionamento específico é feito através dos mecanismos de vetorização ativa e passiva, que serão melhor explanados abaixo. Os lipossomas e partículas nanolipídicas são os principais tipos de nanocompostos carreadores, apesar de existirem outros; os lipossomas foram os primeiros sistemas nanotecnológicos utilizados na clínica e consistem em vesículas de fosfolipídios que se organizam de maneira semelhante à organização em bicamada da membrana celular, podendo aprisionar fármacos lipofílicos entre os seus fosfolipídios ou fármacos hidrofílicos no centro da

vesícula. Já as nanopartículas lipídicas foram descobertas mais recentemente e são bem semelhantes aos lipossomas, tendo pequenas diferenças estruturais. Em comparação com os lipossomas, têm mais fácil produção e apresentam algumas melhoras como controle mais preciso de dosagem, boa tolerância, estabilidade e maior proteção ao escape das drogas<sup>[10]</sup>.

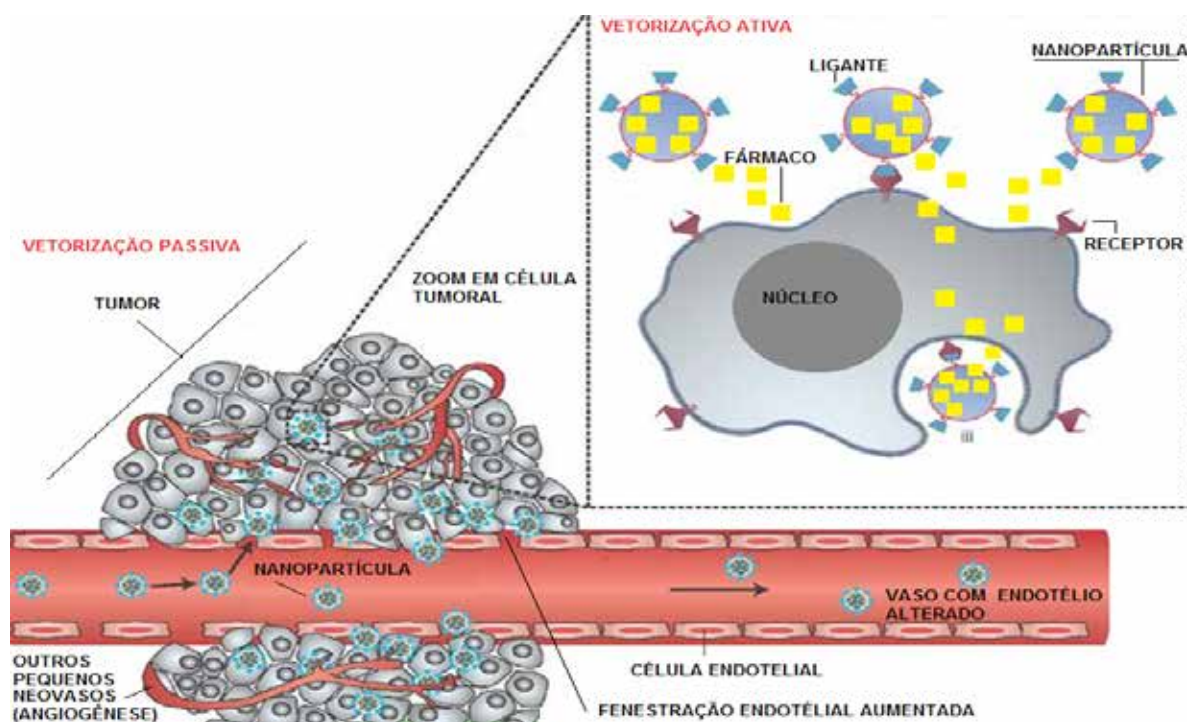
Existem dois principais mecanismos pelos quais fármacos em integração com nanopartículas podem ser dirigidos especificamente para tumores, algo que os torna muito especiais<sup>[5]</sup>. Eles estão ilustrados na figura 2. O primeiro mecanismo, chamado vetorização passiva, resulta no acúmulo de nanopartículas nos tumores devido ao tamanho aumentado das fenestrações de seus neovasos (os novos vasos sanguíneos criados ao redor da massa tumoral através de mecanismos tumorais específicos), ou seja, as partículas se acumulam através de “fendas” maiores que existem na extensão da parede dos vasos sanguíneos do tumor. Enquanto o endotélio (as células da parede interna dos vasos) normal tem fendas entre 6 e 7 nanômetros, o endotélio dos vasos tumorais é bem mais permeável, tendo fendas que variam entre 100 e 780 nanômetros<sup>[13]</sup>. Essa variação no tamanho das fenestrações faz com que nanopartículas maiores (que carregam com si fármacos) consigam entrar nos vasos espaçados de tumores, mas não penetrem no restante do endotélio normal do corpo humano. Este endotélio alheio ao tumor, no restante do corpo, tem orifícios de passagem reduzidos, não existindo espaço suficiente para que o nanocomposto com fármacos entrem. Dessa forma, o direcionamento do composto é bem maior e os efeitos colaterais e lesões a tecidos adjacentes e saudáveis são reduzidos.

Depois da vetorização passiva, um segundo efeito existente é a vetorização ativa. Neste mecanismo, a nanopartícula tem sua superfície externa intencionalmente envolta por ligantes com afinidade por receptores específicos nas células tumorais. Ou seja, os nanocompostos com os ligantes acoplados se ligam especificamente nos receptores que existem nas células tumorais, num mecanismo semelhante ao mecanismo utilizado pelas células de defesa para se guiar até os tecidos – a clássica analogia ao mecanismo chave-fechadura. Depois de feita a ligação, desencadeiam-se

então alterações em sinalização intracelular ou, mais comumente, acontece a liberação de um fármaco<sup>[21]</sup>. Estas alterações disparam uma cascata de eventos que culmina em mudanças na maneira como o tumor vive. Assim, com a partícula se ligando especificamente às células cancerígenas (pois é a única que apresenta a fechadura correta) e fazendo ações programadas, abrem-se várias opções terapêuticas. Observe que os mesmos benefícios

de seletividade são observados, ou seja, pouco tecido alheio é lesado desnecessariamente. Válido ressaltar que estes dois mecanismos de vetorização podem acontecer em conjunto ou separadamente.

É importante aprofundar a comparação e salientar o benefício da seletividade. A manipulação de fármacos e compostos carreadores a níveis nanométricos traz muitas vantagens em comparação ao tratamento quimioterápico



**Figura 2.** Vetorização ativa e passiva e sua atuação em conjunto. Na ilustração, primeiro, a nanopartícula se aproveita das fenestrações maiores dos vasos sanguíneos atípicos adjacentes ao tumor (vetorização passiva). Depois, já dentro da massa tumoral, ela é guiada por receptores específicos existentes na massa cancerosa (observe o mecanismo de ligação chave-fechadura dentro do quadrado na porção superior, liberando a droga – vetorização ativa). Adaptado de Zerda & Gambhir, 2007. <sup>[20]</sup>

ou radiológico, por ser um mecanismo muito mais direcionado e menos lesivo a tecidos saudáveis. Em comparação com a quimioterapia, que é sistêmica, ou com a radioterapia, que é mais localizada mas igualmente lesiva, esse tipo de mecanismo representa uma evolução. Visto que estas são as estratégias padrão atualmente para o tratamento do câncer, os benefícios de explorar estas novas possibilidades trazem muitos impactos importantes. Alguns fármacos já foram aprovados e estão em uso atualmente, com aplicações e câncer de pulmão, leucemia, câncer de mama, linfoma, entre outros<sup>[5]</sup>.

As duas nanopartículas acima apresentadas são apenas exemplos mais conhecidos de aplicação e

dizem respeito apenas ao câncer. Existem muitos outros estudos sobre diferentes nanopartículas com diferentes aplicações para as mais variadas doenças.

Entre elas, destacam-se as ciclodextrinas e as nanopartículas poliméricas, bem como os nanocristais, as partículas nanométricas, os nanotubos de carbono, os dendrímeros e as nanopartículas de ouro. As aplicações se estendem de doença vascular periférica a anestésicos, passando por vacinas, transplantes, infecções, esclerose e anemia, entre outros<sup>[6]</sup>. Estes estudos exemplificam bem o grande potencial de melhora da promoção em saúde intrínseco ao domínio nanotecnológico.

DIMER e col. (2013) trazem um excelente

panorama geral dos fármacos que tiveram o uso aprovado pela Food and Drug Administration desde 1988, com base nas mais diferentes partículas nanométricas, além de listar os grupos de pesquisa Diretório CNPq voltados à nanotecnologia para a terapêutica no Brasil. A partir de seu trabalho, percebe-se que o uso de nanopartículas em fármacos é um assunto que cresce e que vem recebendo atenção, prometendo grandes avanços no futuro<sup>[6]</sup>.

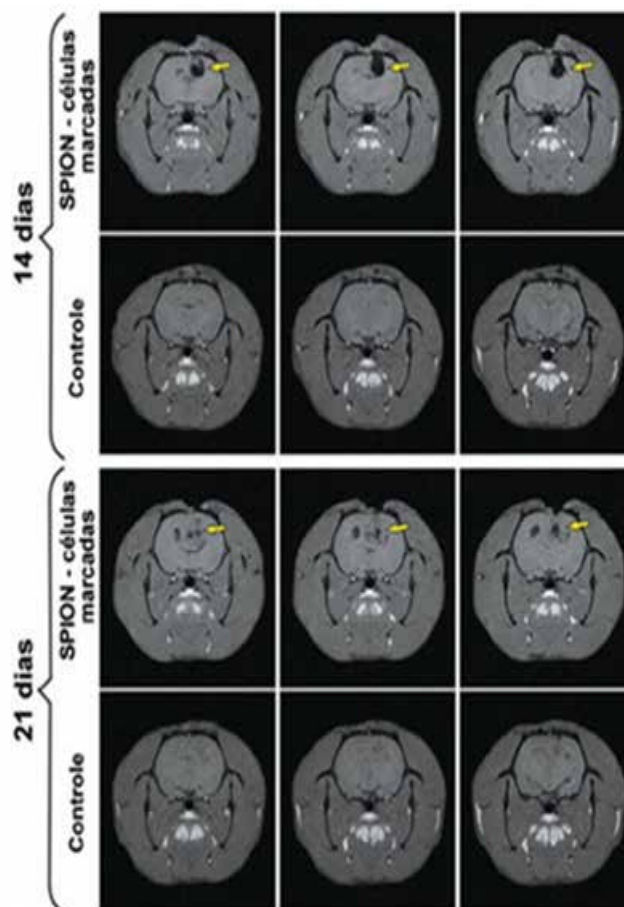
### APLICAÇÕES NA MELHORIA DE EXAMES DE IMAGEM

Certas nanopartículas têm se mostrado úteis como contraste para ressonância magnética, por seu tamanho reduzido e durabilidade manipulável, possibilitando novas interpretações do exame. Destaca-se a capacidade de monitorar a migração e fixação de células tumorais utilizando estas nanopartículas como contraste. Entre elas, as nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs) se mostraram de extrema utilidade na visualização de glioblastoma (tipo de tumor cerebral) induzido em animais<sup>[16]</sup>. Nesse estudo, através da implantação de células tumorais marcadas com SPIONs em ratos, pode-se visualizar diferenças grandes em imagem de ressonância magnética quanto à progressão tumoral em comparação com o grupo controle, que recebeu células tumorais sem SPIONs (figura 3). Na análise histológica, resultados analogamente positivos também foram relatados.

Estudos como esse mostram que é possível utilizar nanopartículas para melhorar a qualidade do exame de ressonância magnética. No estudo citado as partículas foram injetadas juntamente com células tumorais, mas, futuramente, para aplicações práticas, uma opção é fazer com que elas atinjam os alvos desejados utilizando os mecanismos de vetorização citados anteriormente. Dessa forma, um monitoramento mais real e preciso das células cancerígenas poderia ser feito, possibilitando tratamentos mais coerentes com as necessidades do paciente.

Num estudo semelhante, em 2010, CHEN e col.<sup>[2]</sup> reportaram sucesso utilizando nanobastões de ouro (GNR) cobertos com polieletrólito na detecção de tumores em imagens de microscópio eletrônico de transmissão. Estas partículas têm uma interação eletrostática com

células cancerígenas e maior estabilidade química em comparação com outras; são, portanto excelentes contrastantes. A pesquisa mostrou claro potencial da nanopartícula para as análises *in vitro* de estadiamento tumoral e os autores também apontam potencial para aplicação *in vivo*. Observa-se o leque de opções que o estudo das diferentes partículas nanométricas vem trazendo recentemente para os exames de imagem.



**Figura 3.** Comparação entre a ressonância magnética com e sem nanopartículas. As massas tumorais são mais visíveis nas imagens marcadas por SPIONs (tumor apontado por setas amarelas).

Fonte: Adaptado de Mamani e col.<sup>[16]</sup>.

### NANOBIOSSENSORES

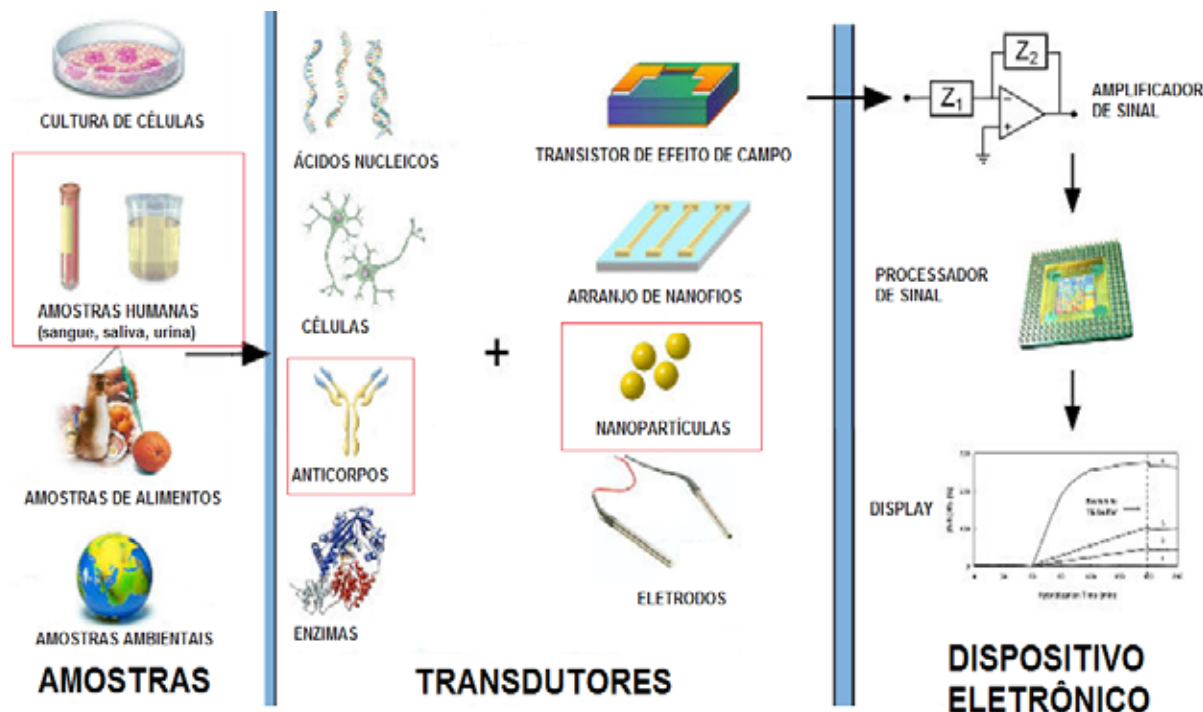
Biossensores são dispositivos que reconhecem elementos biológicos e, através de um sistema de transdução e amplificação do sinal, acusam certo valor<sup>[1]</sup> (figura 4). Dentre as várias aplicações que existem, como na avaliação da qualidade de alimentos, destaca-se sua importância como rastreador de alterações biológicas e químicas em organismos vivos. Por exemplo, foi possível detectar e tratar tumores em ratos e estuda-se a detecção

de câncer em humanos utilizando o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), que é produzido em maior quantidade se existirem tumores<sup>[17]</sup>. Já existem avanços em detecção dos níveis de glicose exalada<sup>[3]</sup> e outros estudos com biossensores conseguiram avanços na detecção de glicose intracelular<sup>[9]</sup>, uma tecnologia que seria importantíssima aliada de diabéticos. Afinal, o método de detecção dos níveis de glicose atual, a glicemia capilar, é invasivo e, por isso, não oferece um monitoramento constante e rigoroso aos pacientes, algo que piora a qualidade do tratamento. Existem ainda sensores para composição genética, albumina, etanol e trombina<sup>[1]</sup>.

A microtecnologia é a maior base atual para a fabricação desses sensores, apesar de alguns já usarem compostos nanométricos, como é o caso do uso das nanopartículas de ouro (mercaptopropionic acid capped gold nanoparticles – GNP) para a detecção de troponina-I, marcador importante de lesão cardíaca<sup>[18]</sup>. A maioria dos experimentos ainda não tem aplicações práticas, mas não é difícil perceber a repercussão que esta tecnologia teria na clínica médica e como poderia influenciar na

qualidade de vida da população, fazendo o papel de um rastreador mais sensível para infartos e necrose de tecido cardíaco. Este rastreio possibilitaria a detecção precoce de um infarto e salvaria tempo precioso do médico, que poderia iniciar as condutas curativas mais rapidamente.

GONG e col. conseguiram produzir um biossensor sensível para mercúrio baseado em nanotubos de carbono e estruturas de DNA<sup>[11]</sup>, mas este sensor tem proteínas pouco estáveis e também permanece fora de aplicações reais por enquanto. A contínua evolução da nanotecnologia pode aprimorar e fazer estes novos biossensores aplicáveis em curto espaço de tempo, aumentando sua sensibilidade e eficiência. Alguns nanobiossensores já funcionam atualmente, dadas condições favoráveis<sup>[18]</sup>; para a inserção dentro de algum tecido ou em corrente sanguínea, ainda faltam mais aprimoramentos. Franca expansão acontecerá nos próximos anos com o avanço tecnológico.



**Figura 4.** Representação de amostras que podem ser analisadas, os tipos de transdutores e os processos eletrônicos de amplificação, processamento e apresentação do sinal que são característicos do uso de biossensores. Um exemplo de aplicação está entre os quadrados vermelhos: usar anticorpos incorporados a nanopartículas para analisar amostras de sangue com maior eficiência e precisão.

Fonte: Adaptado de Grieshaber e col. (2008) <sup>[12]</sup>



## APLICAÇÕES MÉDICAS DA NANOTECNOLOGIA ESPERADAS NO FUTURO CURTO PRAZO

No campo farmacêutico, destaca-se a frase de Christopher Guiffre, diretor de negócios da empresa Cerulean Pharma, que é envolvida com nanoterapêuticos. Em novembro de 2013, Guiffre declarou que, dentro de cinco anos, toda empresa farmacêutica grande vai ter programas voltados para a nanotecnologia<sup>[4]</sup>. Com o passar do tempo, podemos esperar uma expansão cada vez maior do uso de nanocompostos em medicações e, conseqüentemente, gera-se uma maior necessidade da formação e especialização profissional para esse fim. Essa tendência de necessidade de mão de obra especializada, já neste curto prazo, não apenas na área farmacêutica, é um impacto significativo. Também espera-se a maior inserção deste assunto nas universidades e nas discussões acessíveis à população em poucos anos, e um impacto realmente grande a médio e longo prazo.

Com base nas aplicações atuais, não é difícil ver os próximos passos na questão clínica-diagnóstica. Tome-mos como exemplo o câncer, que dispensa comentários sobre a importância dos progressos em seu tratamento. Em pouco tempo, com o ritmo de avanços atuais, será possível diagnosticar com maior precisão (com biossensores ou exames de imagem aprimorados), tratar com maior eficácia (com os medicamentos com base em nanocompostos) e ainda fazer o acompanhamento do tratamento com imagens mais fidedignas. Biossensores pequenos, que circulam em corrente programados para captar alterações específicas de quantidade de compostos no sangue podem detectar níveis aumentados de sinalizadores de câncer e ajudar no diagnóstico antes mesmo que o próprio médico procure um tumor. Se este sistema for acoplado a um sistema de aviso e expandido, para que vários tumores sejam detectados, teremos uma revolução em diagnóstico e tratamento precoce que certamente salvará muitas vidas e exercerá grande impacto na promoção da saúde da população. O antígeno prostático específico (PSA), por exemplo, é um marcador de alterações na próstata que tem recomendação de dosagem anual, dependendo do caso, e poderia ter seus níveis monitorados com mais precisão por um biossensor simples.

Além disso, se estes biossensores forem acoplados a um sistema de aviso ou de liberação de compostos compensatórios, esse tipo de tecnologia pode funcionar como um pâncreas artificial para diabéticos, ou como um regulador de pressão arterial, por exemplo. De fato, estes sensores, com domínio satisfatório, podem ajudar a regular qualquer substância que estiver desnívelada, tendo milhares de aplicações. Destaca-se, também, aqui, a extensão de seu papel diagnóstico: se devidamente programados, estes sensores específicos podem reconhecer muitos tipos de patógenos, doenças, reações inflamatórias, secreções atípicas, etc.

Os sistemas nanométricos terão um tamanho reduzido, permitindo reações mais rápidas sem perder a precisão; por isso, teriam plenas condições de circular em corrente. Máquinas complexas e pequenas o suficiente para tais tarefas são previstas pelos especialistas em engenharia ao redor do globo<sup>[7, 8, 14, 15]</sup>; Sobretudo, as opções, conforme o tempo passa, terão uma função mais complexa que apenas restaurar a saúde humana.

## PALAVRAS SOBRE O CONSERVADORISMO

Se fazem necessárias palavras prévias sobre o excesso de conservadorismo frente às possibilidades apresentadas daqui para frente. O campo da nanotecnologia (como outros campos tecnológicos) sofre com uma espécie de incredulidade excessiva, não apenas pelos que não acompanham o progresso das ciências de modo geral, mas também por profissionais qualificados em campos onde essa tecnologia vai influir profundamente em poucas décadas<sup>[7, 8]</sup>. É um comportamento da inerente à natureza humana e, por isso, o conservadorismo em relação aos avanços tecnológicos é corroborado por vários exemplos históricos. Em 1839, o cirurgião francês Alfred Velpeau disse que a ideia de abolir a dor durante cirurgias era absurda, e que faca e dor, em cirurgia, precisavam ser para sempre associadas. Anos depois, entretanto, surgiram os anestésicos. “Creio que no mundo inteiro talvez haja lugar para uns cinco computadores no mercado”, disse Thomas Watson, presidente da IBM, no ano de 1943.

Como já anteriormente mencionado, a desinformação e as distorções são a principal fonte destes posicionamentos equivocados. Adicionalmente, muitas

vezes usa-se o que se prometeu e não cumpriu no passado para se posicionar contrariamente às crenças em novas tecnologias, deixando a imparcialidade e a qualidade dos argumentos e evidências apresentadas de lado. Não se considera, também, que a promessa pode ter sido trocada por algo mais prático, útil e eficiente; algumas vezes, a tecnologia para produzir o prometido existe, mas ele não é vantajoso e, por isso, não ganha o mercado. Complementando o problema, figuras de autoridade desinformadas sobre os assuntos podem influenciar legiões de pessoas com opiniões incoerentes, algo que tem o potencial de atrasar o pleno desenvolvimento do campo pela resistência criada. Deve existir a consciência de que o domínio da nanotecnologia será apenas mais um passo da humanidade na caminhada tecnológica e que todas as evidências, que foram extensivamente analisadas, debatidas e cruzadas por muitos ângulos<sup>[7, 8, 14, 15]</sup>, apontam para um domínio cada vez maior e inevitável, já que os benefícios de suas aplicações serão extremos.

#### **DO QUE DEPENDE O DOMÍNIO COMPLETO DA NANOTECNOLOGIA**

Alguns especialistas do campo argumentam que a nanotecnologia explodirá assim que a inteligência artificial for aprimorada, trazendo soluções sobre como montar compostos manipuladores de átomos ou moléculas com maior eficiência<sup>[7, 8, 15]</sup>. Máquinas mais inteligentes poderiam reproduzir realidades com maior precisão (algo útil para testar situações problema) e fazer cálculos mais complexos, ajudando na derrubada de algumas barreiras técnicas. Os primeiros manipuladores atômicos seriam possivelmente produzidos através de manipulação do código genético e dos ribossomos, talvez alterando os padrões de elementos que ele tem a capacidade de unir e utilizando-os para produzir a primeira nanomáquina<sup>[7, 8]</sup>. Essa primeira máquina trabalharia produzindo manipuladores melhores, que, por sua vez, produziriam manipuladores melhores ainda; desta forma, o crescimento seria exponencial a partir do primeiro avanço. Uma maneira de chegar neste nível seria a tecnologia evoluir a ponto de transformar compostos hoje grandes em compostos de escala menor, permitindo, assim, que a inteligência artificial se expandisse mais plenamente. É algo que pode ser

facilmente observado analisando os últimos anos; os avanços em computação, historicamente, se baseiam na criação de circuitos menores e mais eficientes, sendo que tamanho é uma palavra chave para complexidade, ou seja, inteligência. Com máquinas processadoras significativamente menores e mais potentes, a inteligência artificial poderia ser muito incrementada, e agora estaria mais apta a auxiliar em alguns problemas da manipulação genética e posteriormente guiar os avanços em manipulação atômica. Apesar de se mostrar um dilema um pouco circular, o fato é que o avanço da inteligência artificial (melhoria de software) e a redução do tamanho e aumento da eficiência dos compostos brutos (melhoria de hardware) seriam fundamentais e retroalimentadores para o domínio nanotecnológico mais profundo<sup>[7, 8, 14, 15]</sup>.

#### **NANOROBÔS INTEGRADOS EM CIRCUITOS CERE- BRAIS**

De acordo com Ray Kurzweil, engenheiro da computação e criador de notáveis invenções em campos variados, uma nova revolução na maneira de pensar será estabelecida no futuro com a introdução de nanorobôs que se conectam ao cérebro, como se fossem neurônios auxiliares. Essa ideia é trabalhada por ele há algum tempo em seus livros, se apresentando de forma concisa em seu artigo para revista *The Futurist* (2006)<sup>[15]</sup>. Em uma conferência recente (TED 2014)<sup>[14]</sup>, Kurzweil reforça a validade da tese.

Uma vez descritos com exatidão os padrões das atividades cerebrais, eles podem ser imitados por sistemas nanoeletrônicos com perfeição, que teriam o funcionamento análogo ao de neurônios. A vantagem significativa da introdução de robôs no tecido cerebral, além do óbvio aumento do número de processadores para realizar uma determinada tarefa, seria a possibilidade de uma memória bem mais concreta, análoga a memória de um computador, além de uma velocidade de conexão muitas vezes maior (visto que a transmissão eletrônica supera em velocidade a sinalização química). Estes robôs também não morreriam. Outro ponto que o autor argumenta é que, uma vez estes neurônios eletrônicos aplicados, será possível baixar conteúdos cerebrais e conectar sistemas cerebrais a outros sistemas, como, por

exemplo, a internet ou uma nuvem pessoal. Não seria nada diferente de um computador conectado a sua rede neuronal, afinal. Por isso, todas as sensações poderiam ser melhor exploradas e o nível de processamento cerebral seria bem maior: o autor de fato compara esse provável avanço com a evolução do lobo frontal nos humanos, argumentando que, assim como a evolução do lobo em questão mudou significativamente a raça humana e permitiu padrões mais complexos de pensamento, esta aplicação nanotecnológica também mudaria. Apesar das implicações radicais que isso teria e de todos os entraves diplomáticos e éticos, esta é uma possibilidade plausível do ponto de vista científico e que merece destaque. Kurzweil estima que os primeiros passos neste sentido serão dados dentro das próximas duas décadas.

#### CONTROLE ESTRUTURAL CELULAR E ATÔMICO E A EXPECTATIVA DE VIDA MUITO AUMENTADA

Sabemos que é possível a criação de máquinas manipuladoras, e, conseqüentemente, montadoras de átomos extremamente precisas (os ribossomos são uma máquina dessas, sobretudo, como já discutido). Máquinas bem semelhantes podem ser programadas para desmontar estruturas, gravando sua composição atômica<sup>[7]</sup>. Uma célula, uma laranja, um carro ou um prédio nada mais são que um padrão de átomos; logo, podem ser copiados, traduzidos para um código e reproduzidos. As implicações disso são extremamente radicais, possibilitando a cópia de vários produtos a partir de um fornecimento de átomos que podem ser obtidos sem dificuldade em composições triviais como o solo, o ar e o leite<sup>[7, 8]</sup>. Esta informação de cópia pode depois ser transmitida para vários outros dispositivos copiadores, não sendo necessária a leitura de um composto novamente toda vez que quiséssemos copia-lo. Uma analogia boa sobre como esse sistema funcionaria são as impressoras 3D: através de um código recebido do computador (uma instrução de cópia, análoga a que a decomposição de um objeto qualquer por desmontadores nanoscópicos produziria), é possível imprimir vários objetos e formatos sem dificuldade atualmente. Da mesma maneira que os códigos de impressão são transmitidos pela internet, os códigos de montagem de objetos também seriam.

Apesar das conseqüências econômicas,

diplomáticas e sociais de poder copiar um carro inteiro ou transformar minerais, terra e ar em alimentos abundantes em questão de minutos, na medicina isso abriria a possibilidade de fazer uma análise extensa de células do corpo. Integrando um sistema de computação central no corpo humano, que, através de comunicação com biossensores nanoscópicos alocados em centenas de milhões de células, obtém as informações do tecido adjacente, seria possível traçar um padrão do que é saudável e cruzar os dados, com base no estudo atômico e molecular de células saudáveis de diferentes regiões. A partir disso, seria traçada uma linha controle entre o normal e o patológico: quando uma célula ou tecido fugisse dos padrões amplos esperados para ela, poderíamos alterá-la ou degradá-la e, posteriormente, substituí-la por uma célula saudável. Este processo estaria apoiado na base de dados crescente e intercomunicada do organismo, que cresceria a cada dia<sup>[7]</sup>.

Este nível de domínio seria a extinção do câncer e de muitas outras doenças. De fato, faria com que conseguíssemos curar doenças que ainda não existem, só restaurando os padrões de normalidade. Como a velhice está relacionada com alterações celulares, que, por sua vez, como tudo, estão relacionadas com alterações atômicas, isso significa também que o envelhecimento se tornaria opcional. Note que não é possível apenas destruir uma célula, mas também criar uma nova e saudável; lembre-se, assim como existirão desmontadores atômicos, existirão montadores. A velocidade de produção de uma célula inteira por essa tecnologia seria muito rápida, pois é orientada de forma precisa e tem como base a velocidade eletrônica (a título comparativo, o processo seria várias vezes mais rápido que os processos de divisão celular normais)<sup>[7, 8]</sup>.

Este tipo de avanço é tão complexo e radical que precisa de muitos níveis de debate e entendimento. O debate é, em si, assunto para outro trabalho. Mas, para que ocorra da forma ideal, todos devem estar cientes dos possíveis fatos. Quando se fala de algo com um impacto desta magnitude, que possivelmente vai alterar muitos padrões na promoção da saúde e vários outros aspectos em nossas vidas, o primeiro passo é oferecer as informações e levar a discussão ao maior número de pessoas possíveis, para que se fomentem as opiniões.

**CONCLUSÃO**

A nanotecnologia vem contribuindo com a área da saúde em nível crescente e exponencial; e isso trará impactos profundos na maneira de pensar em saúde e de cuidar da população, com grandes lucros para o campo da promoção da saúde. Os debates sobre a evolução da medicina terão cada vez mais a presença desse tema conforme os anos se seguem, e o dia a dia dos profissionais da saúde se alterará com as novas soluções oferecidas pela nanomedicina e a nanotecnologia em geral.

Além disso, o domínio satisfatório de muitas carreiras, no futuro, dependerá quase inevitavelmente de um entendimento sobre nanotecnologia e suas aplicações, visto que essa é uma área crescente, muito ampla e com grande potencial. Isso exige mão de obra e direcionará muitas carreiras profissionais.

O enfoque dado nesta breve revisão foi para aplicações na área da saúde, mas pode-se esperar uma grande interdisciplinaridade nos avanços e mudanças em muitas áreas distintas. Através da informação sobre o campo, seja visualizando as opções já disponíveis ou analisando mais claramente as perspectivas futuras, profissionais, estudantes e pesquisadores poderão se adequar ao novo quadro que está sendo formado e se instalar no nicho que mais os agrada. Se possibilidades fantásticas foram apresentadas, com elas vêm grandes responsabilidades e a necessidade de conhecimento dos fatos pelo maior número possível de pessoas para que decisões acertadas sejam tomadas no futuro. Acreditamos que a exposição do tema aliada a uma apresentação coerente e pautada preparará novos profissionais, iniciará discussões e possibilitará o pleno desenvolvimento do campo nanotecnológico. É desta forma que esperamos contribuir com nosso trabalho, tanto para a nanotecnologia em si quanto para o campo da promoção da saúde.

**REFERÊNCIAS**

1. Calil SS, Silva PRQ. Biossensores: estrutura, funcionamento e aplicabilidade. Disponível em: <<http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/SIMONE%20SAAD%20CALIL%20PAULO%20ROBERTO%20QUEIROZ.pdf>>
2. Chen L, Jiang L, Wang Y, Qian J, He S. Multilayered polyelectrolyte-coated gold nanorods as multifunctional optical contrast agents for cancer cell imaging. *J Zhejiang Univ Sci B*. Jun 2010; 11(6): 417–422.
3. Chu BH, Kang BS, Hung SC, Chen KH, Ren F, Sciallo A, et al. Aluminum gallium nitride (GaN)/GaN high electron mobility transistor-based sensors for glucose detection in exhaled breath condensate. *J Diabetes Sci. Technol*. 2010;4 (1):171-9.
4. Christopher Guiffre. Previsão sobre o Mercado farmacêutico durante entrevista (2013). Disponível em: <http://www.partnering360.com/insight/showroom/id/428>
5. Danhier F, Feron O, Pr at V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2010; 148(2): 135-146.
6. Dimer AF, Rossana BF, Ruy CRB, S lvia SG. Impactos da nanotecnologia na sa de: produ o de medicamentos. *Quim. Nova*. 2013; 36(10): 1520-1526.
7. Drexler E. Engines of creation: The Coming Era of Nanotechnology. New York: Anchor; 1986.
8. Drexler E. Radical Abundance: How a revolution in nanotechnology will change civilization. New York: Public Affairs; 2013.
9. Garret JR, Wu X. pH-Insensitive Glucose Indicators. *Biotechnol Prog*. 2008; 24(5): 1085-89.
10. Garud A, Singh D, Garud N. Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method, Characterization and Applications. *International Current Pharmaceutical Journal*. 2012; 1(11): 384-93.
11. Gong J, Sarkar T, Badhulika S, Mulchandani A. Label-free chemiresistive biosensor for mercury (II) based on single-walled carbon nanotubes and structure-switching DNA. *Appl Phys Lett*. 2013; 102(1): 013701.
12. Grieshaber D, MacKenzie R, Voros J, Reimhult E.

- Electrochemical biosensors - Sensor principles and architectures. *Sensors*. 2008; 8: 1400-58.
13. Hobbs S. K, Monsky W. L, Jain R. K. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998, 95(8).
  14. Kurzweil R. Get ready for hybrid thinking. Conferência TED (2014). Disponível em: <[http://www.ted.com/talks/ray\\_kurzweil\\_get\\_ready\\_for\\_hybrid\\_thinking](http://www.ted.com/talks/ray_kurzweil_get_ready_for_hybrid_thinking)>.
  15. Kurzweil R. Reinventing Humanity: The future of Machine-Human Intelligence. *The Futurist* March-April; 2006.
  16. Mamani JB, Malheiros JM, Cardoso EF, Tannús A, Silveira PH, Gamarral LF. Monitoramento in vivo por imagem por ressonância magnética de células C6 de glioma marcadas com nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro. *Einstein (São Paulo)*. 2012; 10(2).
  17. Papo N, Shahar M, Eisenbach L, Shai Y. A Novel Lytic Peptide Composed of DL-Amino Acids Selectively Kills Cancer Cells in Culture and in Mice. *J Biol Chem*. 2003; 278 (23):21018-23.
  18. Rajesh V, Sharma NK, Puri RK, Singh AM, Biradar A. Mulchandani. Label-free detection of cardiac troponin-I using gold nanoparticles functionalized single-walled carbon nanotubes based chemiresistive biosensor. *Applied Physics Letters* (01/2013)
  19. Smith R. AMD's Radeon HD 6870 & 6850: Renewing Competition in the Mid-Range Market. Disponível em: <<http://www.anandtech.com/show/3987/amds-radeon-6870-6850-renewing-competition-in-the-midrange-market>>.
  20. Zerda A, Sanjiv S. Gambhir. Drug delivery: keeping tabs on nanocarriers. *Nature Nanotechnology*. 2007; 2(12): 731-95.

*Recebido em: 09 de outubro de 2014*

*Aceito em: 10 de outubro de 2014*